

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Zorana Z. Pavlović

**UTICAJ PRIMENE MEDIKAMENTOZNE
TERAPIJE NA RAZVOJ DEPRESIVNOG
POREMEĆAJA KOD OSOBA OBOLELIH
OD HRONIČNOG HEPATITISA C**

Doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Zorana Z. Pavlović

**UTICAJ PRIMENE MEDIKAMENTOZNE
TERAPIJE NA RAZVOJ DEPRESIVNOG
POREMEĆAJA KOD OSOBA OBOLELIH
OD HRONIČNOG HEPATITISA C**

Doktorska disertacija

Mentor Prof. Dr Miroslava Jašović-Gašić

Komentor Prof. Dr Dragan Delić

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Zorana Z. Pavlović

THE EFFECTS OF PHARMACOLOGICAL
TREATMENT ON THE OCCURRENCE OF
DEPRESSIVE DISORDER IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEPATITIS C

Doctoral Dissertation

Mentor Prof. Dr Miroslava Jašović-Gašić

Komentor Prof. Dr Dragan Delić

Belgrade, 2012

Mentor: Prof. Dr Miroslava Jašović- Gašić, specijaliste neuropsihijatrije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Komentor: Prof. Dr Dragan Delić, specijalista infektivnih i tropskih bolesti, Direktor Klinike za infektivne i tropske bolesti KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

Doc. Dr Nađa Marić Bojović, specijalista psihijatrije, Direktor Klinike za psihijatriju KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Neda Stojković Švirtlih, specijalista infektivnih i tropskih bolesti, Klinika za infektivne i tropske bolesti KCS, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Aleksandra Nedić, specijalista psihijatrije, Klinika za psihijatriju KCV, Novi Sad, Medicinski fakultet u Novom Sadu

ZAHVALNICA

Zahvaljujem se svom mentoru Prof. Dr Miroslavi Jašović-Gašić i komentoru Prof. Dr Draganu Deliću, bez kojih moja disertacija ne bi postojala; Doc. Dr Nađi Marić Bojović, Prof. Dr Nedi Stojković-Švrtlih i Prof. Dr Aleksandri Nedić koje su svojim savetima pomogle da rad dobije na stručnosti, jasnoći i kvalitetu; Prof. Dr Branku Jakovljeviću na velikoj pomoći i podršci; Mojoj majci, na svemu; i svima koji su mi na bilo koji način pomogli

Uticaj primene medikamentozne terapije na razvoj depresivnog poremećaja kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C

SAŽETAK

Uvod. Hronični hepatitis C je široko rasprostranjena, teška, evolutivna bolest koja predstavlja veliki javno-zdravstveni problem. Globalna prevalencija se procenjuje na oko 3% populacije. Aktuelni standardni tretman za hronični hepatitis C sastoji se u lečenju pegilovanim interferonom alfa, subkutano, jedanput nedeljno, u kombinaciji sa oralnim ribavirinom, koji se daje svakodnevno. Primenjuje se u trajanju od 48 ili 24 nedelje. Terapija interferonom je povezana sa značajnim psihijatrijskim neželjenim efektima, a najznačajnija je pojava depresivne simptomatologije.

Ciljevi. Utvrđivanje učestalosti i težine depresivne simptomatologije kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji s ribavirinom; komparacija rezultata učestalosti i težine depresivne simptomatologije kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji tokom 72 nedelje ispitivanja i kontrolne grupe koju sačinjavaju osobe obolele od iste bolesti, a bez navedene terapije u istom vremenskom periodu ispitivanja; komparacija povezanosti faktora rizika za pojavu depresivnosti kod obe grupe ispitanika; analiza uticaja utvrđenih faktora rizika na razvoj depresivnosti kod obe grupe ispitanika; preporuke tretmana sa psihijatrijskog aspekta na osnovu dobijenih rezultata.

Hipoteze. Postoji statistički značajna razlika u učestalosti i težini depresivne simptomatologije kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom tokom 72 nedelje ispitivanja i kontrolne grupe u istom vremenskom periodu ispitivanja; postoji pozitivna korelacija između faktora rizika i depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji; prisustvo psihijatrijskih poremećaja u anamnezi i ženski pol predstavljaju prediktore za razvoj depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji.

Metode. Istraživanje predstavlja prospektivnu studiju. Celokupan uzorak čini 217 ispitanika izabranih metodom prigodnog uzorkovanja, podeljenih u dve grupe. U studijsku grupu je uključeno 110 ispitanika, starosne dobi od 18 do 65 godina, sa dijagnozom hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom. Istraživanje je završilo 103 ispitanika (5 ispitanika je isključeno na 12. nedelji zbog izostanka uspešnog ranog odgovora na terapiju i 2 ispitanika zbog evidentiranih neželjenih efekata na 4. nedelji). Kontrolnom grupom je obuhvaćeno 107 ispitanika, obolelih od iste bolesti usaglašenih sa studijskom grupom prema životnom dobu, polu, dužini trajanja bolesti i edukativnom nivou, ali bez navedene terapije. Istraživanje je završilo 103 ispitanika (3 ispitanika su planirana za terapiju pegilovanim interferonom alfa i 1 ispitanik se nije javio na planirani kontrolni pregled na 12. nedelji). Dijagnoza hroničnog hepatitisa C je postavljena pozitivnim nalazom anti-HCV antitela (ELISA metodom), pozitivnim nalazom HCV RNK u serumu (RT-PCR metodom), izvođenjem slepe aspiracione biopsije jetre, povišenjem aktivnosti serumske alanin aminotransferaze najmanje 1,5 put u odnosu na normalnu vrednost, kao i određivanjem vrednosti bilirubina i protrombinskog vremena. Određivanje stepena nekroze i stadijuma fibroze jetre rađeno je prema Iščaku, standardnim bojenjem. Takođe, određivan je i genotip HCV (metodom genotipizacije komercijalnim testovima koji se zaniavaju na amplifikaciji HCV RNK). U studiju nisu uključeni subjekti sa: a) drugim oboljenjima jetre b) upotrebom psihoaktivnih supstanci tokom prethodnih 6 meseci c) pokušajima suicida u anamnezi d) pacijenti sa psihijatrijskim poremećajima, kao što su psihoze iz shizofrenog spektra, poremećaji raspoloženja, sumanute psihoze e) pacijenti sa demencijom ili drugim težim organskim oboljenjima mozga f) pacijenti sa neurološkim oboljenjima kao što su epilepsija, Parkinsonova bolest g) pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjima (dekompensovana srčana oboljenja) h) pacijenti sa koinfekcijom sa hepatitisom B ili HIV i) autoimunim poremećajima j) neregulisanom šećernom bolešću k) brojem neutrofila ispod $1,500/\text{cm}^3$ i brojem trombocita ispod $75,000/\text{cm}^3$ sa l) obrazovnim nivoom ispod osmogodišnje škole.

Istraživanje je sprovedeno na Klinici za infektivne i tropske bolesti "Prof. Dr Kosta Todorović" KCS i Klinici za psihijatriju KCS. U istraživanju su korišćeni sledeći instrumenti kliničke procene: strukturisani klinički intervju kojim je dijagnostikovano

prisustvo depresivnog poremećaja na početku ispitivanja; za procenu stepena depresivnosti korišćeni su: Hamiltonova skala za procenu depresivnosti, Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti i Zungova skala za samoprocenu depresivnosti; opšti klinički utisak za procenu težine depresivne simptomatologije. Testiranje navedenim instrumentima procene je sprovedeno pre početka lečenja (pegilovani interferon alfa-2a i ribavirin) tj. nultog dana, nakon 4 nedelje, 12 nedelja, 24 nedelje i 48 nedelja tj. na završetku lečenja (u zavisnosti od dužine trajanja tretmana), kao i nakon 24 nedelje po završetku terapije odnosno ispitivanja. Za prikazivanje podataka, uz opis ispitivanih grupa korišćene su mere deskriptivne statistike, i to mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), mere varijabiliteta (interval varijacije i standardna devijacija) i relativni brojevi. U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike. Razlike među ispitanicima koji su bili na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom i ispitanicima bez navedene terapije i druga ispitivana obeležja procenjene su sledećim testovima: parametarskim testovima (Studentovim t-testom, jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) i Fišerova procedura najmanjih značajnih razlika (Least Significance Difference - LSD Post hoc test)) i neparametarskim testovima (Hi kvadrat (χ^2) testom homogenosti, Man-Vitnijevim U testom (Mann-Whitney), Vilkoksonovim (Wilkoxon) testom ekvivalentnih parova i (Friedman) dvosmernom analizom varijanse sa rangovima. Jačina povezanosti obeležja posmatranja procenjena je Spirmanovim (Spearman) koeficijentom korelacije rangova. Modeli višestruke (multiple) logističke regresije korišćeni su da ocene (predvide) vrednost ispitivanih obeležja. ROC kriva je korišćena za procenu osetljivosti i specifičnosti testova korišćenih za procenu depresivnosti. Statistička značajnost testova je procenjena na dva nivoa: 0,05 (statistički značajna razlika) i 0,01 (visoko statistički značajna razlika). Statistička analiza izvršena je uz pomoć evaluacione verzije programa SPSS verzija 15.0 (SPSS Inc., 1989-2006).

Rezultati i Diskusija. Istraživanje je pokazalo da je pre započinjanja lečenja interferonom kod skoro četvrtine ispitanika evidentirana depresivna simptomatologija (24,3 %), dok je kod kontrolne grupe nešto više od petine ispitanika ispoljilo depresivne simptome (21,4 %) ($p>0,05$). Kada je reč o stepenu depresivnosti kod obe grupa ispitanika najviše je zastupljena blaga depresivnost (petina ispitanika eksperimentalne grupe), dok su u značajno manjem procentu zastupljene umerena

(3,9 % vs. 3,9 %) i teška (1,9 % vs. 1,0 %) depresivna simptomatologija, bez statistički značajnih razlika između grupa. Razlozi za ovako visoke stope depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C su neurotoksičnost samog virusa, ali i brojne promene u cerebralnom metabolizmu. Naše istraživanje u kome je prosečna starost ispitanika 39 godina pokazuje da većina obolelih od hroničnog hepatitisa C pripada mlađem životnom dobu, te se kod mnogih javlja reaktivna depresivnost uslovljena neizvesnošću o dugoročnoj prognozi, negativnim isčekivanjem ishoda bolesti, ali i stigmatizacijom ovih osoba. Kod skoro polovine naših ispitanika u toku lečenja interferonom je evidentirana depresivna simptomatologija. Učestalost depresivnosti su tokom čitavog tretmana značajno više u odnosu na osobe koje ne primaju terapiju, a najveća razlika ($p < 0,001$) evidentirana je na 12. nedelji lečenja kada je depresivnost evidentirana kod 49,5 % u eksperimentalnoj i 22,3 % u kontrolnoj grupi. Ne postoji statistička značajna razlika između eksperimentalne i kontrolne grupe samo pre početka tretmana, kao i 24 nedelje nakon završetka ispitivanja, što je objašnjivo činjenicom da upravo u tim vremenskim periodima osoba nije pod dejstvom interferona, a što potvrđuje uticaj interferona na pojavu depresivne simptomatologije. Veća učestalost depresivne simptomatologije kod ispitanika ženskog pola eksperimentalne grupe je tokom celog tretmana, i razlika je statistički značajna ($p < 0,05$), dok su kod osoba koje ne primaju terapiju polovi jednako zastupljeni. Kada se posmatra stepen depresivnosti u našem istraživanju se evidentira najveća učestalost blage depresivnosti tokom čitavog tretmana, dok je najmanja učestalost teške depresivne simptomatologije. U odnosu na vreme javljanja, maksimum depresivnosti kod naših ispitanika se evidentira nakon 12 nedelja, dok je kod ispitanika bez navedene terapije najveća učestalost evidentirana na poslednjem kontrolnom pregledu. Model multivarijantne logističke regresije je pokazao da su ženski pol, prisustvo psihijatrijskih poremećaja u anamnezi i depresivna simptomatologija na početku ispitivanja prediktori razvoja depresivnosti tokom lečenja interferonom. Evidentirali smo da između sva tri instrumenta procene primenjena u istraživanju postoji visoka korelacija ($p < 0,001$).

Zaključak. Depresivnost se signifikantno češće evidentira kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom u odnosu na osobe obolele od iste bolesti, ali bez navedene terapije; najviše je zastupljena blaga, zatim umerena, pa teška depresivnost. Po završetku 72 nedelje

ispitivanja kod ispitanika koji su bili na navedenoj terapiji učestalost depresivne simptomatologije se smanjuje na vrednosti niže od početka terapije, dok je učestalost depresivnosti kod ispitanika koji nisu bili na navedenoj terapiji povećana u odnosu na početak ispitivanja. Ženski pol, depresivnost na početku ispitivanja i postojanje psihijatrijskih poremećaja u anamnezi se mogu smatrati prediktorima za razvoj depresivnosti kod obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji. Utvrdili smo da između instrumenata procene primenjenih od strane ispitivača i samoprocene postoji visoka korelacija. Interdisciplinarni pristup i timski rad stručnjaka različitih medicinskih disciplina (infektolog, psihijatar i psiholog) je condicio sine qua non.

Ključne reči: hronični hepatitis C, pegilovani interferon, depresivnost, faktori rizika, instrumenti procene, korelacija

Naučna oblast: Psihijatrija

Uža naučna oblast: Konsultativna psihijatrija

The effects of pharmacological treatment on the occurrence of depressive disorder in patients with chronic hepatitis C

Introduction. Chronic hepatitis C is a widely distributed severe evolutive disease that is a great public health problem. The global prevalence is estimated at 3% of the population. The current standard treatment of chronic hepatitis C consists of pegylated interferon alpha, subcutaneously, once a week combined with oral ribavirin, taken every day. It is applied in the duration of 24 or 48 weeks. Interferon therapy is associated with significant psychiatric side effects, the most of them being depressive symptomatology.

Aims. The aims of the study were to establish frequency and severity of the depression in patients with chronic hepatitis C with pegylated interferon alpha-2a combined with ribavirin (PEG-IFN- α -2a+RBV); to compare the frequency and the severity of depressive symptoms in chronic hepatitis C patients in the PEG-IFN- α -2a+RBV and in the control group consisting of the patients with same disease without the PEG-IFN- α -2a+RBV, respectively, after 72 weeks of the observation; to compare the association of the depression risk factors in chronic hepatitis C patients in the aforementioned therapy and in the control group, respectively; and to assess the effects of the predictors on the development of depression in chronic virus hepatitis C in the PEG-IFN- α -2a+RBV and in the control group, respectively.

Hypothesis. There is a statistically significant difference in the frequency and severity of depression in chronic hepatitis C patients in the aforementioned therapy and the control group after 72 weeks of observation, respectively; there is a positive correlation between specific risk factors and depression in chronic hepatitis C patients in the aforementioned therapy; the presence of lifetime psychiatric disorders and female sex are significant predictors for development of depression in chronic hepatitis C patients in the aforementioned therapy.

Methods. This is a prospective study. The total sample consists of 217 subjects chosen by random sampling, divided into two groups. The study group consisted of 103 patients aged from 18 to 65 years, diagnosed with chronic hepatitis C under the

pegylated interferon alpha-2a combined with ribavirin therapy. 103 subjects finished the study (5 subjects were excluded after 12 weeks due to the lack of successful response to the therapy and 2 subjects due to the treatment side effects after 4 weeks). The control group consisted of 107 patients with chronic hepatitis C without PEG-IFN- α -2a+RBV, matched with the study group according to the age, sex, duration of the disease, educational level. 103 subjects completed the study (3 subjects were excluded due to initiation of pegylated interferon alpha, 1 subject did not appear at the planned control examination after 12 weeks). The criteria for the chronic hepatitis C diagnosis were positive findings of anti-HCV antibodies (ELISA method), positive finding of HCV RNK in the serum (RT-PCR method), the blind aspiration liver biopsy, the increase of the activity of the serum alanin aminotransferase at least 1.5 times compared to the normal values as well as the score of bilirubin values and protrombin time. The establishment of the degree of necrosis and the stage of liver fibrosis was done according to Ischac, with standard colouring. Genotype HCV was established by genotypization method and by commercial tests based on the application of HCV RNK. The patients with a) other liver diseases, b) the use of psychoactive substances in previous 6 months, c) lifetime suicide attempts, d) psychiatric disorders such as schizophrenia spectrum and other psychotic disorder, mood disorders, paranoid psychosis, e) dementia or with other severe organic brain diseases, f) severe neurological diseases, such as epilepsy and Parkinson disease, g) severe cardiovascular diseases (decompensated heart failure, h) co-infection with hepatitis B or HIV, i) autoimmune diseases, j) unregulated diabetes mellitus k) the number of neutrophils under 1,500 cm³ and the number of thromocytes under 75,000cm³, and l) education under elementary school level were not included in the study.

The study was carried out at the Clinic for Infectious and Tropical Diseases “Prof. Dr Kosta Todorovic” CCS and Clinic for Psychiatry CCS. Structural clinical interview (SCID) was used to establish depressive disorder diagnosis. To assess the level of depressive symptoms Hamilton Depression Rating Scale, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale and Zung Self-Rating Depression Scale were used. The global clinical impression (CGI) was employed to estimate depression severity.

The stated assessments were conducted before the beginning of the treatment with pegylated interferon alpha-2a and ribavirin i.e. on the day 0, after 4 weeks, 12 weeks, 24 weeks, 48 weeks, i.e. at the end of the treatment (depending on the duration of the treatment) as well as after 24 weeks after the therapy.

Measures of central tendency (arithmetic mean value and mediana), variance measures (variance interval and standard variance) and relative numbers were used for the description of the sample. Descriptive and analytical statistical methods were used in the statistical analyses of the data. The differences of the examined parameters between the groups with and without aforementioned treatment, respectively were assessed by: parametric tests (student's t-test, single-factor variance analysis (ANOVA) and Fisher's procedure of Least Significance Difference – LSD Post hoc test)) and non-parametric tests (Chi-squared (χ^2), Mann-Whitney's U test, Wilcoxon signed ranks test and Friedman's Two-way Analysis of Variance by Ranks). To assess the association among used assessment tools, Spearman's rank correlation coefficient was employed. The models of multiple logistic regression were used to predict the values of the examined parameters. Roc curve was used to assess the sensibility and specific quality of the scales used to estimate depression. Statistical significance of the test was estimated at two levels: 0.05 (statistically significant difference) and 0.01 (high statistically significant difference). The statistical analysis was performed by SPSS evolution version 15.0 (SPSS Inc. 1989-2006).

Results and Discussion. The study showed that before the beginning of the treatment with interferon approximately a quarter of the subjects had depressive symptoms (24.3%), while in the control group, approximately one fifth of the subjects showed depressive symptoms (21.4%) ($p>0.05$). Regarding the degree of depression in both groups, mild depression was the most prevalent (one fifth in the experimental group), whereas moderate (3.9% vs. 3.9%) and severe (1.9% vs. 1.0%) depression were less frequent, without statistically significant differences between the two groups. The reasons for these high rates of depression in patients with chronic hepatitis C are the neurotoxicity of the virus itself and numerous changes in the cerebral metabolism. Our study, in which the average age of the subjects was 39 years, indicates that most of the chronic hepatitis C patients are of a younger age. Many of them developed reactive

depression caused by the uncertainty of the long term prognosis, negative expectations of the outcome of the disease as well as by stigmatization of these patients. In approximately a half of our subjects, in the course of interferon treatment, depressive symptoms were detected. The frequency of the depression in the patients in any phase of the treatment was significantly higher than in patients without PEG-IFN- α -2a+RBV. The strongest difference ($p < 0.001$) was detected in the third month of treatment when depression was detected in 49.5 % in the experimental and 22.3 % in the control group, respectively. Only before the beginning of the treatment as well as 24 weeks after the end of the interferon treatment, no significant difference was found between experimental and control group, which can be explained by the fact that at these phases of treatment the patients were not treated with interferon. This confirms the role of interferon treatment on the occurrence of depressive symptoms. There were significantly more women than men in the experimental group during the whole treatment ($p < 0.05$), while among those who were not in therapy sexes were equally distributed. Considering the level of depression, our study showed the highest frequency of mild depression and the lowest frequency of severe depression during the whole treatment. The same distribution was detected in the control group. Regarding the time of occurrence, the peak of depression in our subjects was recorded after 12 weeks of interferon treatment, while in the patients who are not in interferon therapy the highest frequency was evident at the last control examination. The multivariate logistic regression model showed that female sex, lifetime psychiatric disorders and depressive symptomatology at baseline are significant predictors for the development of depressive symptomatology during the interferon treatment. Finally, there was a high degree of correlation ($p < 0.001$) among assessment tools at all control examinations in both groups found.

Conclusion. Depression is significantly more frequent in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon alpha-2a combined with ribavirin than in the patients suffering from the same disease without the aforementioned therapy. Mild depression was the most prevalent, followed by moderate and severe depression, respectively. Following 72 weeks of treatment, the frequency of the depressive symptomatology in the subjects who were in the aforementioned therapy was decreased to the values lower than at the beginning of the therapy. However, the depression

frequency in the patients who were not in the aforementioned therapy was increased compare to the values at the beginning of treatment. Female sex, depression at baseline and the lifetime psychiatric disorders appear to be significant predictors for the development of depression in chronic hepatitis C patients in the interferon therapy. We confirmed that there is a high correlation between the assessment tools applied by the examiners and self-assessment tools. Interdisciplinary approach and team work of the specialists of various medical orientations i.e. epidemiologists, psychiatrists, psychologists is *condicio sine qua non*.

Key words: chronic hepatitis C, pegylated interferon, depression, risk factors, assessment tools, correlation

SCIENTIFIC FIELD: PSYCHIATRY

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. HRONIČNI VIRUSNI HEPATITIS C	1
1.1.1. Epidemiološki podaci, patogeneza i klinički značaj	1
1.1.2. Dijagnostičke procedure	4
1.1.3. Terapijske implikacije	5
1.1.4. Interferoni – opšte karakteristike.....	7
1.1.5. Interferoni i neuroendokrini sistem	9
1.2. DEPRESIJA.....	10
1.2.1. Epidemiološki podaci, dijagnostički kriterijumi, etiopatogeneza i klinički značaj.....	10
1.2.2. Faktori rizika za razvoj depresije	15
1.2.3. Terapija.....	17
1.2.4. Komorbiditet depresije i somatskih bolesti	18
1.3. HRONIČNI HEPATITIS C, PEGILOVANI INTERFERON ALFA I DEPRESIJA	20
1.3.1. Depresivna simptomatologija kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji PEG-IFN- α -2a	20
1.3.2. Faktori rizika za pojavu depresivne simptomatologije kod pacijenata obolelih od HHC na terapiji PEG-IFN-alfa-2a	23
1.3.3. Terapija depresivnog poremećaja kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji PEG-IFN- α	26
2. CILJEVI I HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA:.....	31
3. METODE ISTRAŽIVANJA	33
3.1. Uzorak	33
3.2. Postupak istraživanja.....	34
3.3. Instrumenti procene.....	34
3.4. Statistička obrada podataka.....	36
4. REZULTATI.....	38

4.1.	Sociodemografske karakteristike ispitanika.....	38
4.2.	Učestalost i stepen depresivnosti prema Hamiltonovoj skali za procenu depresivnosti.....	42
4.3.	Učestalost i stepen depresivnosti prema Montgomery-Ašberg skali za procenu depresivnosti.....	49
4.4.	Učestalost i stepen depresivnosti prema Zungovoj skali za samoprocenu depresivnosti.....	54
4.5.	Vreme javljanja depresivnosti.....	58
4.6.	Učestalost i stepen depresivnosti u odnosu prisustvo depresivne simptomatologije na početku ispitivanja.....	60
4.7.	Opšti klinički utisak.....	63
4.8.	Faktori rizika za pojavu depresivne simptomatologije.....	65
4.8.1.	Faktori rizika za pojavu depresivnosti kod ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+ RBV.....	65
4.8.2.	Faktori rizika za pojavu depresivnosti kod ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV.....	66
4.9.	ROC kriva (Receiver operating characteristic curve) za ispitivanje specifičnosti i senzitivnosti CUNG testa u predviđanju depresivnosti koja je određena skalom HAMD.....	67
4.10.	ROC kriva (Receiver operating characteristic curve) za ispitivanje specifičnosti i senzitivnosti MADRS skale u predviđanju depresivnosti koja je određena skalom HAMD	73
5.	DISKUSIJA.....	83
5.1.	Hronični hepatitis C i depresija	83
5.2.	PEG-IFN- α -2a i depresija	86
5.3.	Faktori rizika za pojavu depresivne simptomatologije.....	91
5.4.	Korelacija između skala za procenu depresivnosti – HAMD, MADRS i ZUNG.....	96
5.5.	Terapijske preporuke	97
5.6.	Ograničenja istraživanja.....	98
6.	ZAKLJUČCI	99
7.	LITERATURA	100

UVOD

1.1. HRONIČNI VIRUSNI HEPATITIS C

1.1.1. Epidemiološki podaci, patogeneza i klinički značaj

Hronični virusni hepatitis je zapaljenje jetre koje traje kontinuirano najkraće 6 meseci ako je akutna faza bolesti nepoznata ili 12 meseci od početka akutnog hepatitisa, sa određenim histološkim promenama u tkivu jetre. Smatra se da je hepatitis hroničan ako nije došlo do izlečenja nakon 6 meseci od akutnog hepatitisa (Delić 2001). Kod 70–85 % bolesnika se razvija hronična bolest, a evolucija bolesti je veoma duga (20–30 i više godina) (Sokalingsams and Abbey 2009).

Hronična infekcija hepatitis C virusom (HCV) je široko rasprostranjena, teška, evolutivna bolest koja predstavlja veliki javno-zdravstveni problem. Globalna prevalencija se procenjuje na oko 3 % populacije (Delić 2001). Na značaj ovog oboljenja ukazuje i činjenica da se kod 20 % pacijenata zaraženih hepatitis C virusom razvije ciroza, a između 1 % i 4 % hepatocelularni karcinom (Delić 2006). U svetu danas ima oko 170 000 000 hroničnih nosilaca HCV. Prevalencija hroničnog hepatitisa C (HHC) varira od 0,01 % - 0,02 % u severnoj Evropi, 6,5 % u ekvatorskoj Africi, i do 20 % u Egiptu. Izvor infekcije je čovek sa akutnom ili hroničnom HCV infekcijom. Inkubacija bolesti traje 5 - 12 (prosečno 7 - 8) nedelja. Načini prenošenja infekcije su putem parenteralne transmisije, transfuzije ili derivata krvi, zatim perkutano ili permukozno unošenje inficirane krvi ili telesnih tečnosti kontaminiranih krvlju, kao i preko transplantiranih tkiva i organa. Nozokomijalna infekcija se može dogoditi kao posledica primene invazivnih dijagnostičkih i terapijskih procedura (endoskopije, stomatološke intervencije), kod bolesnika na hemodijalizi, zdravstvenih radnika itd. Seksualni kontakt i perinatalna transmisija su mogući, ali retki načini prenošenja ove infekcije (Nikolić 2007).

Virus hepatitisa C je otkriven 1989. godine i pripada familiji Flavivirida, rod Hepacivirus (Stapleton et al. 2011). HCV je mali virus, veličine 50–65 nm. Genom

HCV čini jednolančana RNK, pozitivnog polariteta. Hepatitis C virusni genom kodira različite polipeptide. Jednu trećinu polipeptida čine strukturalni proteini: jezgro-unutrašnji nukleokapsid ili core (C) protein i dva glikozilirajuća proteina lipidnog omotača HCV, označena kao E1 i E2/NS1. Proteini omotača HCV mogu indukovati stvaranje neutrališućih antitela. Preostale dve trećine poliproteina sadrže nestrukturalne proteine (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A i NS5B) koji su zastupljeni u replikaciji virusa. Oni produkuju neke enzime (proteaze, helikaze, polimeraze). Nekodirajuće regije na oba kraja HCV genoma (5', 3') zajedno sa core regijom čine stabilne delove genoma, a geni koji kodiraju proteine omotača (E1 i E2) su naročito varjabilni (nazivaju se hipervarjabilnom regijom). U toku infekcije sekvence hipervarjabilne regije se menjaju, što ima za posledicu mutacije i selekcije virusa, dok su core (C), NS3, NS4 i NS5 segmenti stabilniji, mada su i u njima nađene male promene. Na osnovu ovih promena opisano je šest genotipova označenih brojevima 1–6 (1, 2, 3, 4, 5, 6). Unutar jednog genotipa postoje razlike što je omogućilo da se do danas okarakteriše 90 podtipova HCV (Simmonds 2005).

Patogenetski mehanizmi koji dovode do hepatitisa C nisu dovoljno poznati. Čelija koju HCV primarno napada je hepatocit, mada postoje podaci da se razmnožava i u nekim drugim ćelijskim linijama, pre svega B-limfocitima i makrofagima (Pham and Michalak 2006). Virus se vezuje za površinu hepatocita preko CD 81 receptora pomoću svog površinskog E2 glikoproteina (Petracca et al. 2000). Nakon vezivanja sledi fuzija membrane hepatocita i omotača virusa i jezgro virusa ulazi u citoplazmu. Virusni kapsid se otvara i virusna RNK se oslobađa i vezuje za ribosome pomoću 5'-UTR regiona i započinje translaciju jednog jedinog polipeptidnog lanca dužine 3011 aminokiselina (Ji et al. 2004, Otto and Puglissi 2004). Virusna RNK polimeraza zatim kopira (+) RNK u (-)-vlakna, koja će poslužiti kao „template“ za sintezu novih (+)-vlakana. Novostvorena (+)-vlakna se ugrađuju u novostvorene kapside i nakon zadobijanja omotača napuštaju ćeliju. Virus se zadržava u organizmu najverovatnije zbog nemogućnosti celularnog imuniteta da drži infekciju pod kontrolom i ukloni virus iz inficiranog organa, te se virusna replikacija održava, imuni sistem nastavlja da reaguje na prisustvo virusa u hepatocitima i dolazi do hroničnog zapaljenja. Kod 85 % - 90 % bolest dobija hronični tok zbog izrazite genetske labilnosti HCV, koja omogućava njegove brze i učestale antigenske promene, pa virus izbegava imuni odgovor domaćina (Hsu et al. 2003).

Stalno prisustvo zapaljenjskog infiltrata u portnim i periportnim prostorima, uz ponavljaju nekrozu i regeneraciju hepatocita dovodi do poremećaja u strukturi parenhima jetre. Razvojem fibroze i regenerativnih nodula arhitektonika jetre se narušava u potpunosti i nastaje ciroza jetre. Proces oštećenja jetre može da se nastavi i da dovede do dekompenzacije ciroze jetre, kada se gase biosintetske i detoksikacione funkcije jetre i ovo stanje dovodi do smrtnog ishoda. Ciroza jetre je prekancerozno stanje i procenjuje se da u 20 % – 40 % slučajeva ciroza jetre prelazi u hepatocelularni karcinom. Međutim, hepatocelularni karcinom se može razviti i u odsustvu ciroze jetre, što sugeriše da HCV ima onkogeni potencijal (Sokalingams and Abbey 2009).

Danas prevladava mišljenje da virus hepatitisa C ne deluje direktno citotoksično, već posredstvom imunskog sistema. Nekroza hepatocita je udružena sa limfocitnim infiltratima u kojima se pretežno nalaze citotoksični T limociti (CTL), što može da ukaže da oni igraju ulogu u lizi hepatocita inficiranih virusom. Specifični CTL prepoznaju virusne antigene na inficiranim hepatocitima i dovode do njihove lize. Na mestu nekrotičnih hepatocita razvija se ožiljno tkivo (Nikolić 2007).

Patogeneza ekstrahepatičnih manifestacija se takođe dovodi u vezu sa dejstvom imunih kompleksa, direktnim dejstvom virusa ili virusa kao pokretača autoimunih poremećaja (Zignego et al. 2007).

Klinička slika hroničnog hepatitisa C je uglavnom nespecifična i najčešće blaga, sve dok se ne razvije značajnije oštećenje jetre, a kod mnogih pacijenata bolest protiče asimptomatski (Pham and Michalak 2006). Uobičajeni simptomi su malaksalost, gubitak apetita, sporadične mučnine, tup bol, osećaj tištanja i pritiska ispod desnog rebarnog luka, bolovi u zglobovima i mišićima, a u slučaju aktivnije bolesti mogu biti prisutni sanjivost, produženo krvarenje, prolazna žutica, subfebrilne temperature, dok su drugi simptomi bolesti retki (Nikolić 2007).

Kliničkim pregledom može se naći umerena hepatomegalija, pa čak i splenomegalija, „kožno-jetreni“ sindrom, a u laboratoriji blago povišene vrednosti aminotransferaza sa koeficijentom De Rites < 1 koji obično imaju periode uvećanja i smanjivanja do normalnih vrednosti, a ponekad su i u potpunosti normalne. U težim slučajevima mogu se naći i snižene vrednosti faktora koagulacije, povišen bilirubin, alkalna fosfataza i trombocitopenija (Zignego et al. 2007).

Postoje i ekstrahepatične manifestacije bolesti, i to su različiti poremećaji na svim sistemima, a to su pretežno glomerulonefritis, vaskulitisi, artritis, periferni neuritis, pojava limfoma, različite kožne promene i endokrinološke manifestacije (Zignego et al. 2007).

1.1.2. Dijagnostičke procedure

Metode koje se koriste u dijagnostici virusnih hepatitisa su hematološke, biohemijske, virusološke i patohistološke analize.

Pod hematološkom analizom podrazumeva se pregled krvne slike koji nije od velikog značaja u dijagnozi akutnog hepatitisa. Od biohemijskih analiza određivanje aktivnosti aminotransferaza je od veoma velikog značaja, i često povišen nivo aspartat-aminotransferaza (ALT) i alanin-aminotransferaza (AST) ukazuje na oboljenje jetre. Povišen gama glutamiltransferaza (gama GT), alkalna fosfataza i bilirubin se retko sreću u hroničnom hepatitisu, dok pad vrednosti faktora ukazuje na odmaklu bolest i hepatocelularnu insuficijenciju (Sockalingams and Abbey 2009). Serološkim metodama kao što su radioimunoesej (RIA), komercijalni imunosorbent test (ELISA) i rekombinantni imunoblot test (RIBA) otkrivaju se ukupna antitela i antitela na komponente virusa i tako indirektno dokazuje njihovo prisustvo. Virusološke metode direktno otkrivaju prisustvo virusa i virusnih produkata u ispitivanom materijalu. Reakcija lančanog umnožavanja (PCR) je najznačajniji metod u dijagnostici HCV genoma (RNK) (Park et al. 2010). Kvalitativnom PCR testom se postavlja dijagnoza, a kvantitativnim određuje aktivnost virusne infekcije i prati uspešnost primenjene terapije. Jednostavniji od PCR, test za praćenje uspešnosti terapije, kao i za tipizaciju HCV je Strip Immunoblot Assay (SIA). Znak replikacije HCV je prisustvo HCV RNK u serumu, jetri i monojedarnim ćelijama periferne krvi (PBMC) (Delić 2001).

Uz klinički, biohemijski i serološki nalaz, dijagnoza HHC se mora potvrditi histopatološkim pregledom tkiva jetre. Dijagnoza se ne može postaviti bez biopsije jetre, jer samo histopatološki pregled tkiva jetre daje pouzdano dijagnozu, omogućava procenu intenziteta zapaljensko-nekrotičnog procesa i procenu uznapredovalosti fibroze u tkivu jetre. Biopsijom jetre se takođe prati tok bolesti, procenjuje uspeh terapije, a može i da ukaže na etiologiju hepatitisa (Fontaine et al. 2001, Marcellin et al. 2002). Step en aktivnosti bolesti se određuje na osnovu prisustva nekroze i zapaljenskih

infiltrata, a stepen progredijencije bolesti na osnovu prisustva fibroze u jetri. Na osnovu prisustva minimalnih nekroinflamatornih promena patohistološki se razlikuju hronični neaktivni hepatitis i hronični hepatitis sa minimalnom aktivnošću. Ovo je blaži oblik bolesti sa dugom evolucijom, i moguća je, mada veoma retko, spontana rezolucija bolesti sa nestankom virusa, ali i aktivacija i prelazak u drugi teži oblik hepatitisa - hronični aktivni hepatitis koji karakteriše gust zapaljenjski infiltrat periportalno sa nekrozom periportne ploče i takozvanim „bridging“ nekrozama koje dovode do centro-centralne i porto-centralne fibroze, a prisutna je izraženija simptomatologija i vidljive promene u laboratorijskim analizama. Ovaj oblik bolesti ima česte periode smirivanja i reaktivacije koji vode u progresivno oštećenje i cirozu jetre (Sokolings and Abbey 2009).

Patohistološki se određuje koliko je hepatitis agresivan (staging – određivanje stepena nekroinflamatornih promena) (Ishak et al. 1995) i u kojoj meri je parenhim jetre trajno izmenjen ožiljnim tkivom (grading – stepen fibroze parenhima jetre) (Bedossa and Poynard 1996). Histološki nalaz se upoređuje po klasičnoj klasifikaciji i modifikovanom Knodellovom bodovnom sistemu.

Ehotomografskim nalazom se utvrđuje veličina, ehogenost i struktura jetre i slezine (Delić 2001).

1.1.3. Terapijske implikacije

U ranijem periodu nije bilo mnogo izbora u lečenju, i pacijentima je savetovano da se pridržavaju određenog higijensko-dijetetskog režima, ne upotrebljavaju alkohol, unose velike količine vitamina i koriste hepatoprotektivne supstance. Danas, terapija se zasniva na upotrebi lekova koji deluju na uzročnike bolesti i patogenetske mehanizme koji dovode do oštećenja jetre (Nikolić 2007).

Cilj terapije hroničnog virusnog hepatitisa C je eliminacija virusa iz organizma, sprečavanje replikacije virusa, smanjenje procesa zapaljenja i nekroze, kao i usporavanje i zaustavljanje progresije bolesti u cirozu i hepatocelularni karcinom. Dakle, postiže se stabilan virusološki odgovor (SVR), što podrazumeva gubitak HCV RNK iz krvi nakon završetka terapije i održavanje ovog stanja 24 nedelje nakon prestanka lečenja, praćeno normalizacijom nivoa ALT i prestankom nekroinflamatorne aktivnosti u jetri (Pianko and McHutchison 2000).

Odobren od strane Ministarstva za hranu i lekove (FDA) 1992. godine, interferon-alfa dominira u lečenju hroničnog hepatitisa C. Prvi lek koji je korišćen je rekombinantni interferon- α , ali je stopa postizanja SVR bila niska (oko 20%). Uvođenje ribavirina, analoga guanozina koji ima širok spektar aktivnosti protiv virusnog genoma je značajno popravilo efikasnost tretmana, i kombinovana terapija se pokazala 4 puta efikasnijom od monoterapije IFN-alfa. Dat u vidu monoterapije, ribavirin je pokazao slab i prolazan efekat (Delić 2001).

Terapija hepatitisa C je značajno napredovala od uvođenja pegilovanog interferona, te se aktuelni standardni tretman za hronični hepatitis C sastoji se u lečenju pegilovanim rekombinantnim interferonom alfa (PEG-IFN- α -2a, IFN- α -2b i IFN- α -n), subkutano, jedanput nedeljno, u kombinaciji sa oralnim ribavirinom (RBV), koji se daje svakodnevno (Švirtlih et al. 2005).

Pegilovani interferon je hemijski izmenjen rekombinantni interferon sa dodatim molekulom polietilen-glikola, čime se povećava njegov poluživot, poboljšava antivirusna efikasnost, a stopa virusnog odgovora je povećana od 10 % na više od 50 %. Primenuje se u trajanju od 24 do 48 nedelja. Preporučena dužina lečenja zavisi od genotipa virusa i dužine trajanja infekcije. Uspeh terapije IFN- α zavisi od osobina bolesnika, bolesti i infektivnog agensa (Švirtlih et al. 2005).

Da bi bila uključena terapija pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom, moraju biti zadovoljeni kriterijumi: dokazana HCV infekcija PCR tehnikom uz određivanje genotipa virusa i nivoa replikacije, patohistološki nalaz fibroze jetre u G2 stadijumu, analiza hormona štitne žlezde i tiroidostimulirajući hormon (TSH), a u odsustvu antinuklearnih (ANA), antiglatkomišićnih (AGMA), antimitocondrijalnih (AMA) i antitiroidnih antitela. Osim ovoga, potrebne su i sledeće analize: krvna slika, biohemijske analize krvi (ALT, AST, gama-GT, bilirubin, laktatdehidrogenaza (LDH), alkalna fosfataza, holesterol, ukupni proteini, alfa-fetoprotein), ultrazvuk jetre i detaljni podaci o eventualnim ostalim bolestima (Sokolingsams and Abbey 2009).

Lečenje genotipova 1 i 4 zahteva lečenje u trajanju od 48 nedelja. Pacijenti primaju jednom nedeljno subkutanu injekciju peg-interferona u dozi od 180 μ g i uzimaju ribavirin u dozi od 1000 ili 1200 mg/dnevno (u zavisnosti od telesne mase). Genotipovi 2 i 3 zahtevaju lečenje u trajanju od 24 nedelja u dozi od 180 μ g peg-interferona u subkutanoj injekciji, jedanput nedeljno i 800 mg ribavirina dnevno. Nakon

završetka terapije radi se PCR analiza (EOT – end of treatment), a 24 nedelje nakon prestanka terapije radi se i kontrolni PCR na osnovu koga se određuje da li je postignut SVR (Manns et al. 2001). Uspešnost kombinovane terapije kod genotipova 2 i 3 je veoma visoka, 78 % do 90 %, dok je kod genotipova 1 i 4 ispod 50 % (Manns et al. 2001).

Kod oba režima lečenja, svi pacijenti se prate klinički i laboratorijski tokom terapije. Nakon 12 nedelja lečenja pacijentima se radi kvantitativna PCR analiza radi procene ranog odgovora na terapiju (EVR – early virological response). Pod dobrim ranim odgovorom podrazumeva se smanjenje HCV RNK za više od 2 logaritamske jedinice ($2 \log_{10}$ HCV RNK) u mililitru krvi, i preporuka je da pacijenti koji ne postignu EVR budu isključeni iz terapije, jer najverovatnije neće odreagovati na terapiju. Pacijenti koji su postigli SVR ostaju HCV RNK negativni u više od 99 % slučajeva narednih 5 godina. Prisustvo HIV ili HBV koinfekcije otežava lečenje hepatitisa C (Nešić i sar. 2004).

Takođe, amantadin, koji je oralni antivirusni agens ima povoljan terapijski efekat kod HHC, uglavnom u kombinaciji sa IFN-alfa i RBV. Smatra se da amantadin u kombinaciji sa IFN-alfa smanjuje neželjene efekte interferona, menja inicijalni virusološki odgovor i redukuje faze relapsa kod pacijenata na primoterapiji (Delić 2001).

1.1.4. Interferoni – opšte karakteristike

Interferoni su kompleksna grupa proteina koje sintetišu eukariotske ćelije kao odgovor na antigensku stimulaciju, odnosno infekciju. To su prirodne, proteinske materije prisutne u različitim ćelijama, krvi i tkivnim tečnostima ljudi i životinja. Interferoni su prvi otkriveni članovi grupe citokina (limfokina), luče ih senzibilisani CD4 limfociti u dodiru sa virusnim antigenima. Imaju antivirusne, imunomodulatorne i antiproliferativne osobine. Prvi put su opisani 1957. godine kada je i otkrivena sposobnost da utiču na virusnu replikaciju (Sterling and Shiffman 2001).

Interferoni se dele na osnovu antigenske specifičnosti i bioloških osobina u dve osnovne grupe: interferon - alfa i beta (prva grupa) i interferon – gama (druga grupa) (monocitno/makrofagni, fibroblastni i T limfocitni) (Sterling and Shiffman 2001).

U terapiji se koriste interferoni koji se pripremaju korišćenjem donora humanih ćelija kakvi su leukociti, korišćenjem kultura humanih ćelijskih linija (limfoblastne ćelije) ili upotrebom rekombinantne tehnike koja koristi humane gene. Metodama genetskog inženjeringa danas se preko *E. coli* mogu dobiti praktično neograničene količine rekombinantnog interferona alfa za lečenje hroničnog hepatitisa C (Stapleton et al. 2011).

Interferon-alfa predstavlja familiju visoko homolognih, species-specifičnih proteina koji poseduju kompleksnu antivirusnu, antineoplastičnu i imunomodulatornu aktivnost. Mehanizam dejstva se zasniva na vezivanju za specifične receptore na površini ćelije. Deluju lokalno, preko specifičnih receptora na ciljnim ćelijama u veoma malim koncentracijama (10-100 pq IFN čini jednu internacionalnu jedinicu (IU)). Interakcija sa receptorima indukuje aktiviranje tirozin kinaze, kao i signalne transdukционе mehanizme i aktivatore transkripcije proteina, što dovodi do produkcije genskih produkata, stimulisanih interferonom. Antivirusno dejstvo zavisi od imunomodulatornog i direktnog antivirusnog efekta leka. Interferon-alfa ima širok antivirusni spektar koji se sastoji u dejstvu na DNK i RNK viruse, a posebno na viruse hepatitisa C, B i D. Njegova antivirusna efikasnost zavisi od aktivnosti ćelija domaćina, sposobnosti interferona da indukuje antivirusne mehanizme u ćeliji, količine inokuluma i tipa interferona. Nespecifična antivirusna efikasnost interferona ispoljava se delovanjem na intraćelijske metaboličke procese, koji uključuju sintezu RNK i proteina. Antivirusna efikasnost je najviše vezana za dva enzima, a to su 2,5-oligoadenilat sintetaza i protein kinaza, a njihova sinteza se indukuje kada su ćelije izložene delovanju interferona. Aktivnost ova dva enzima zavisi od prisustva dvostrukog lanca RNK koji se formira za vreme replikacije virusa i smatra se da interferoni deluju na ovom nivou. Po ulasku u ćeliju, primenjeni interferoni indukuju degradaciju mRNK, inhibišu sintezu proteina, dovode do inaktivacije transfera RNK i inhibicije posttranskripcione modifikacije mRNK, a u taj proces su uključeni enzimi polimeraza, protein kinaza 2-fosfodiesteraza. Konačni rezultat su inhibicija sinteze RNK i supresija replikacije virusa (Sterling and Shiffman 2001).

1.1.5. Interferoni i neuroendokrini sistem

Pored anatomske povezanosti imunog, endokrinog i centralnog nervnog sistema među nosiocima najvećeg broja regulatornih mehanizama između ovih sistema, osim neuropeptida, hormona i drugih supstanci su citokini koji imaju značajnu ulogu u međućelijskoj komunikaciji između navedenih sistema (Stöber et al. 2009). Promene koje zahvataju bilo koji od ovih sistema se održavaju na funkcionisanje drugih sistema. Uloga citokina u CNS-u ogleda se u započinjanju imunog procesa u CNS-u tokom zapaljenskog procesa, regulisanju krvno-moždane barijere, endokrinog sistema i osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, kao i efektima na neurotransmitere (dopamin, noradrenalin, serotonin i acetilholin) (Kaplan & Sadock 2003).

Postavlja se pitanje kako signali periferno ordiniranih citokina stižu do mozga obzirom da citokini nisu sposobni da prođu krvno-moždanu barijeru pod fiziološkim uslovima. Identifikovano je nekoliko načina kojima citokini mogu da pređu od krvi do moždanog parenhima. Neki od tih načina su aktivni transport (preko proteina nosača), pasivni transport, zatim na mestima gde je integritet krvno-moždane barijere narušen i preko n. vagusa. Takođe, mogu aktivirati vaskulaturu mozga i uzrokovati oslobađenje signalnih molekula kroz moždani parenhim. Nakon ulaska u moždani parenhim, citokini se vezuju za receptore koji se nalaze po površini raznih ćelija (uključujući mikrogliju, astrocite i neurone) (Blatteis 2000).

Postoje dve klase citokina: proinflamatorni citokini (IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, faktor tumorske nekroze alfa (TNF-alfa), IFN-alfa) i anti-inflamatorni citokini (IL-4, IL-10, IL-13) (Schiepers et al. 2005).

IL-1 su lokalizovani u neuronima hipokampusu, otpuštaju ih makrofagi, a proizvode astrociti i ćelije mikroglije. Efekti koji proizvode IL-1 su psihomotorna retardacija, poremećaj spavanja, smanjenje telesne težine, gubitak apetita, kao i uticaj na regulaciju hormona preko osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (Myint et al. 2009).

IL-2 u krvi se proizvodi od aktiviranih T limfocita, a u CNS-u uglavnom od aktiviranih mikroglijalnih ćelija. Visoke koncentracije IL-2 su nađene u hipokampusu. Dokazan je i uticaj IL-2 dolazi na dopaminergičku neurotransmisiju (Capuron 2004).

IL-6 je inflamatorni citokin koga karakteriše pleotropnost i visoka aktivnost. Njega proizvode imune ćelije, ali i mnoge neimune ćelije i organi uključujući i mozak.

Funkcija IL-6 je usko povezana sa osovinom hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (Papanicolaou et al. 2000).

TNF-alfa je pleotropni citokin, kojeg između ostalog sintetišu astrociti, a utvrđeno je da TNF-imunoreaktivni neuroni postoje u CNS (Myint et al. 2009).

1.2. DEPRESIJA

1.2.1. Epidemiološki podaci, dijagnostički kriterijumi, etiopatogeneza i klinički značaj

Depresija se ubraja među najranije opisane psihijatrijske bolesti, a u savremenom dobu među najučestalije poremećaje. Prema procenama Svetske Zdravstvene Organizacije preko 120 miliona ljudi u svetu boluje od depresije i to dvostruko više žena nego muškaraca (World Health Organization. The World Health Report 2002). Godišnja prevalencija depresivnih epizoda (2 % - 6 %), kao i tačka prevalencije variraju u zavisnosti od primenjenog metodološkog pristupa. Doživotni rizik oboljevanja od depresije iznosi 20 % - 30 %, a smatra se da u proseku svaka peta žena i svaki deseti muškarac tokom života imaju barem jednu ozbiljnu depresivnu epizodu. Koliki je globalni značaj ovog oboljenja govore i podaci da je prema rezultatima studije opšteg opterećenja bolestima u 2000. godini, depresija bila na četvrtom mestu u svetu sa 4,5 % svih DALY-ja (Disability Adjusted Life Years - godine života korigovane u odnosu na onesposobljenost), a kod osoba uzrasta 15-45 godina na drugom mestu (Mather 2002). Procenjuje se da bi se, ukoliko bi se sadašnji trend nastavio, 2020. godine, sa 5,7 % svih DALI-ja depresija našla na drugom mestu u svetu (World Health Organization. World Health Report 2001).

Depresivni poremećaji su u 10-oj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (SZO, MKB-10, 1992) svrstani u kategoriju F3 koja obuhvata poremećaje raspoloženja. U MKB-10 su poremećaji raspoloženja podeljeni na veći broj kategorija, a podela je vršena na osnovu intenziteta, periodičnosti, polariteta i trajanja poremećaja (SZO, 1992).

Prema MKB-10 opšti kriterijumi za dijagnostiku depresivne epizode moraju biti ispunjeni, i to najmanje dva od sledećih simptoma moraju biti prisutna: depresivno

raspoloženje u stepenu jasno abnormalnom za određenu osobu, prisutno najveći deo dana i skoro svaki dan, na koje uglavnom ne utiču okolnosti i koje se održava najmanje dve nedelje; gubitak interesovanja ili zadovoljstva u aktivnostima koje normalno pružaju zadovoljstvo i smanjena energija ili pojačan zamor, kao i dodatni simptom ili simptomi; gubitak samopouzdanja ili samopoštovanja; bezrazložna osećanja samooptuživanja ili ekscesivna i neprimerena krivica; misli o smrti ili suicidu koje se vraćaju ili bilo kakvo suicidalno ponašanje; žalbe ili podatak o smanjenoj sposobnosti mišljenja ili koncentracije, kao što su nesposobnost donošenja odluke ili kolebljivost; promena u psihomotornoj aktivnosti, sa agitacijom ili retardacijom (subjektivnom ili objektivnom); poremećaji spavanja bilo kojeg tipa; promena apetita (smanjenje ili povećanje) sa odgovarajućom promenom telesne težine (SZO, 1992).

Rekurentni depresivni poremećaj podrazumeva da je u prošlosti postojala najmanje jedna prethodna epizoda koja je trajala najmanje dve nedelje i koja je odvojena od sadašnje epizode periodom od najmanje dva meseca bez značajnih afektivnih simptoma (SZO, 1992).

MKB-10 predviđa i tipizaciju depresivnih epizoda u odnosu na intenzitet, prisustvo/odsustvo somatskih simptoma i postojanje psihotičnih karakteristika. Prema težini kliničke slike depresivna epizoda može biti blaga, umerena i teška, sa ili bez psihotičnih simptoma (sumanute misli, halucinacije ili stupor). Kada se radi o depresivnim epizodama blagog i umerenog intenziteta MKB-10 daje mogućnost da se evidentira prisustvo somatskih simptoma. Somatski sindrom je definisan sledećim karaktersitikama: izraženi gubitak interesovanja ili zadovoljstva u aktivnostima koje normalno pružaju zadovoljstvo; nedostatak emocionalnih reakcija na događaje i aktivnosti koje normalno izazivaju emocionalnu reakciju; jutarnje buđenje 2 ili više sati pre uobičajenog vremena; pogoršanje depresije u jutarnjim časovima; psihomotorna agitacija ili retardacija; izražen gubitak apetita; gubitak telesne težine (5% ili više tokom prethodnog meseca); izražen gubitak libida. Za postavljanje dijagnoze neophodno je prisustvo 4 od navedenih 8 simptoma (SZO, 1992).

Takođe, depresivni poremećaj može biti unipolarni (postoje samo depresivne epizode) i bipolarni (osim depresivnih su prisutne epizode hipomanije ili manije).

MKB-10 klasifikacija depresija obuhvata i distimiju (hronično depresivno raspoloženje u trajanju od najmanje 2 godine koje ne ispunjava kriterijume za

depresivnu epizodu), rekurentni kratki depresivni poremećaj (depresivne epizode koje se javljaju skoro svakog meseca, traju manje od dve nedelje, najčešće nekoliko dana, uz potpun oporavak). Razlikuju se i katatona, melanholična, atipična, postpartalna, a na osnovu toka, sezonska, depresija sa brзом izmenom polariteta, hronična depresija (depresija traje duže od dve godine, sve vreme ispunjeni kriterijumi za depresivnu epizodu, potpun oporavak između epizoda je prisutan ili odsutan) (SZO, 1992).

Depresija je bolest multifaktorijalne geneze. Tako, u nastanku depresije značajnu ulogu imaju neurobiološki, psihosocijalni, genetski i drugi faktori.

Do početka trećeg milenijuma smatralo se da je depresivni poremećaj funkcionalni poremećaj neurotransmisije, prevashodno serotonergičke i/ili noradrenergičke (Stahl 1996). Danas je, prema monoaminskoj teoriji poznato da je depresija rezultat smanjenja aktivnosti različitih neurotransmitera, serotonina, noradrenalina i dopamina, kao i promenama u broju i senzitivnosti njihovih receptora. Depresija je povezana i sa disfunkcijama drugih neurotransmitera, kao što je povećanje ekscitatornog neurotransmitera glutamata i smanjenje inhibitornog neurotransmitera gaba aminobuterne kiseline. Za neurobiologiju depresije su značajne i druge neuromodulatorne supstance, kao što je supstanca P (lokalizovana u ćelijama koje sadrže serotonin i noradrenalin), čija je koncentracija povećanja. Danas je poznata činjenica da povećanje aktivnosti monoamina dovodi do neuroplastičnih promena (Krishnan and Nestler 2008), a antidepresivni lekovi koji povećavaju aktivnost ovih monoamina dovode do smanjenja depresivne simptomatologije.

Hipotalamo-pituitarno-adrenalna osa (HPA) je primarni neuroendokrini sistem koji je odgovoran za regulaciju odgovora na stres. Glavne komponente ovog sistema su: kortikotropin-oslobađajući faktor (CRF), adrenokortikotropni hormon (ACTH) i glukokortikoidi. Teorija neurogeneze u depresiji zasniva se na činjenici da početak bolesti prouzrokuju toksična dejstva glukokortikoida oslobođenih u stresu, koji preko glutamata zaustavljaju rast ćelija u hipokampusu (prvenstveno u nc.dentatus) (Jašović-Gašić i sar. 2012).

Citokini imaju važnu ulogu u regulaciji afektivnog stanja. Dejstvo citokina se ogleda u njihovom dejstvu na serotoninski sistem, posebno transporter serotonina, hipotalamo-pituitarno-adrenalnu osu, kao i na neurogenezu u hipokampusu (Cavanagh & Mathias 2008). Dokaz za povezanost između depresije i inflamatornih procesa je

podržano činjenicom da su proinflamatorni citokini povećani ne samo kod somatski obolelih pacijenata sa depresijom, nego i kod somatski zdravih, ali depresivnih pacijenata. Pokazalo se takođe da stepen povećanja izvesnih proinflamatornih citokina korelira sa stepenom depresije. Studije pokazuju da primena interferona alfa često dovodi do depresivnih simptoma kao neželjenih efekata, i kod 30 % – 45 % i više pacijenata uzrokuje depresiju (Raison et al. 2006). Pokazano je da depresija izaziva imunosupresiju povećanjem kortikotropno-oslobađajućeg hormona u CNS i smanjuje odgovor na prirodne ćelije ubice. Proinflamatorni citokini mogu aktivirati HPA osu, i perzistentno visoko nivoi rezultiraju povećanim nivoom kortizola, što se evidentira kod pacijenata sa depresijom. Perzistentno povećanje nivoa proinflamatornih citokina dovodi do disregulacije normalnog negativnog feedbacka, dok povećanje stepena kortikosteroida smanjuje aktivnost HPA ose (Burke et al. 2005). Konzistentan nalaz je sposobnost citokina da posreduju urođeni imuni odgovor (npr. IFN-alfa, IL-1, IL-6, TNF-alfa) povećanjem oslobađanja CRH. Evidentirano je da inflamatorni citokini menjaju skoro sve aspekte funkcionisanja glukokortikoidnog receptora, i putevi kojima citokini deluju na glukokortikoidni receptor uključuju NF- κ B, p38-MAPK, JNK i STAT5. Novije studije su pokazale da blokiranje prenosa signala u kojima učestvuju citokini dovodi do smanjenja depresije (Krishnan and Nestler 2008).

Uticaj hormona štitne žlezde na raspoloženje i psihičko stanje uopšte, privlači pažnju istraživača još od početka XIX veka kada su opisane izmene u ponašanju kod hipertiroidizma (tireotoksikoze). Poznato je da kod pacijenata sa depresijom postoji disfunkcija hipotalamo-hipofizno-tiroidne osovine. U hipotalamusu se izlučuje tireotropno-oslobađajući hormon koji stimuliše oslobađanje tiroidno stimulirajućeg hormona, koji stimuliše oslobađanje trijodtironina i tiroksina. Kod bolesnika sa depresijom dolazi do povećanja tireotropno-oslobađajućeg hormona u cerebrospinalnom likvoru, što govori o smanjenju povratne sprege od strane tiroideje. Rezultati studija pokazuju povezanost hipotireoze i depresije, ali nije veliki broj ispitivanja koja ukazuju na češću pojavu depresivne simptomatologije kod bolesnika sa smanjenom aktivnošću štitne žlezde u odnosu na opštu populaciju (Fountoulakis et al. 2004). Prevalencija depresije kod obolelih od hipotireoze kreće se u rasponu od 17-27 % (Fountoulakis et al. 2004, Abalovich et al. 2007).

Mikrostrukturalne abnormalnosti uključuju defekt struktura neuralnih i glija ćelija i integriteta bele mase. Neurotrofičke promene obuhvataju presinaptičke neurone, up- ili down- regulaciju postsinaptičkih zona, kao i receptorima posredovane neurotrofičke i ostale signalne disfunkcije u supkortikalnim zonama. Regioni mozga uključeni u neurobiologiju depresije su cingularni korteks (rostralni, ventralni i dorzalni region), amigdala, prednji talamus, hipokampus, ventralni strijatum, prefrontalni korteks, orbitalni i medijalni frontalni korteks i različita jezgra u međumozgu i moždanom stablu (Holtzheimer and Nemeroff 2006, Mayberg 2003).

U istraživanjima koja se bave međusobnim uticajem genskih i sredinskih faktora u razvoju depresije je pokazano da se nalazi nekih studija koji se odnose na genski polimorfizam za transporter serotonina (veći rizik za depresiju kod pacijenata sa 's' alelima u interakciji sa faktorima sredine) odnose samo na ženski pol, dok rezultati drugih studija nisu pokazali povezanost između genotipa i nepovoljnih događaja i povećanog rizika za razvoj depresije. U svakom slučaju, potrebna su dalja istraživanja vezana za kompleksnu interakciju gena i faktora sredine i pojave depresije (Zammit and Owen 2006).

Bihevioralne studije su pokazale da u određenim sistemima uslovljavanja može doći do takozvanog fenomena naučene bespomoćnosti tako da osoba oseća nesposobnost da kontroliše događaje. Još je Seligman u svom eksperimentu naučene bespomoćnosti na životinjama pokazao da je depresija reakcija na grubu frustraciju određenih potreba tj. traum (Seligman 1975). Kognitivne teorije povezuju nastanak depresije sa distorzijom životnih iskustava i negativnom samoprocenom, te su kognitivni terapeuti razvili različite strategije u cilju pomoći osobama da u određenim situacijama koriguju svoje misli i zamene ih adekvatnijim. Socijalne teorije ističu ulogu stresa, pretpostavljajući da niz stresogenih okolnosti predisponira osobu za razvoj depresije. Traumatski događaji, kao i druge okolnosti vezane za period detinjstva i rane gubitke su faktori rizika za nastanak depresije. Traumatski događaju u periodu detinjstva dovode do stvaranja „depresivnog jezgra“ (Ingram 1984), koje može da aktivira epigenetske procese i preegzistentnu vulnerabilnost za stres i razvoj bolesti u kasnijim periodima života. Takođe, stres u detinjstvu može trajno promeniti funkcije hipokampusa i pojačati vulnerabilnost za depresiju u odraslom dobu (Campbell and MacQueen 2004).

Klinička slika depresije se karakteriše prvenstveno prisustvom depresivnog raspoloženja i gubitkom interesa i zadovoljstava u aktivnostima koje uobičajeno predstavljaju zadovoljstvo. Pored ovih ključnih simptoma depresije, evidentiraju se beznadežnost, bespomoćnost i osećaj zabrinutosti. Kod skoro svih pacijenata evidentira se smanjenje ili gubitak energije, smanjenje socijalne i profesionalne funkcionalnosti, kao i gubitak motivacije. Oko 80 % pacijenata ima probleme sa spavanjem, posebno rano jutarnje buđenje (terminalna insomnija), kao i smanjenje ili gubitak apetita. Anksioznost se javlja kod oko 90 % pacijenata. Kognitivni simptomi kod depresivnih pacijenata variraju od 67 % do 84 %. Oko dve trećine depresivnih pacijenata pokuša, dok 10 % do 15 % izvrši suicid (Kaplan and Sadock 2003).

Dijagnostikovanje depresivnog poremećaja obuhvata uzimanje psihijatrijske anamneze, ispitivanje psihičkog statusa, somatski, neurološki pregled, laboratorijske analize (krvna slika, biohemijske analize krvi i urina), endokrinološke analize (prvenstveno funkciju štitne žlezde), utvrđivanje prisustva psihoaktivnih supstanci. Ispitivanja koje se sprovode u cilju dijagnostikovanja psihoorganskog sindroma su metode vizualizacije mozga (CT ili MR pregled), neurofiziološka ispitivanja (EEG, evocirani potencijali), kao i psihološko i neuropsihološko ispitivanje (Kaplan 2003). Veoma je važna i upotreba strukturisanih kliničkih skala za procenu depresije, i to instrumenata koji postavljaju dijagnozu depresivnog poremećaja (Strukturisani klinički intervju (SCID) (First 1996), Mini internacionalni neuropsihijatrijski intervju (MINI) (Lecrubier et al. 1997)), kao i skale koje mere stepen depresivne simptomatologije [skale primenjene od strane ispitivača (Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HAMD) (Hamilton 1960), Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti (MADRS) (Montgomery and Asberg 1979) itd.) i skale za samoprocenu depresije (Zungova skala za samoprocenu depresivnosti (ZUNG) (Zung 1965), Bekova skala za samoprocenu depresivnosti (Beck et al. 1961)].

1.2.2. Faktori rizika za razvoj depresije

Rizik obolevanja od depresije veći je kod žena, i polne razlike u prevalenciji i incidenciji depresije su jedan od najkozistentnijih nalaza u psihijatrijskoj epidemiologiji. Žene imaju veći rizik za prvu epizodu teške depresije u periodu od rane adolescencije

do 50-ih godina života. Pravi uzrok razlika u oboljevanju polova još uvek nije poznat. Pretpostavlja se da su faktori rizika za razvoj depresije kod žena su povezani sa izvesnim hormonskim promenama reproduktivne faze, različitim psihosocijalnim stresorima, bihevioralnim modelima naučene bespomoćnosti i dr. (Kaplan and Sadock 2003). Hormonske promene u postpartalnom periodu, kao i u periodu perimenopauze povećavaju incidenciju depresije (Burt and Stein 2002).

Prosečna starost za početak depresivnog poremećaja je oko 40 godine života, kod 50 % pacijenata između 20 i 50 godine života. Najveća prevalencija unipolarne depresije zapažena je u ranom odraslom dobu. Depresivni poremećaj takođe može početi u detinjstvu ili u starosti (Kaplan and Sadock 2003). U studiji globalnog opterećenja bolešću, depresija se nalazi na prvom mestu u uzrasnoj grupi od 15 do 44 god (World Health Organization. World Health Report 2001). I u studiji opterećenja bolešću u Srbiji, najviše opterećenje depresijom uočeno je u uzrastu 15-44 godine (Janković 2003). U populaciji starijih, prevalencija unipolarne depresije iznosi manje od 5%, dok se kod adolescenata beleže vrednosti prevalencije od 4 % do 17 % (Horwath et al. 2002).

Sprovedena istraživanju nisu pokazala značajne razlike u prevalenciji depresije u odnosu na rasnu pripadnost (Horwath et al. 2002).

Nije potvrđena korelacija između socioekonomskog statusa i depresivnog poremećaja. Neke studije pokazuju da niži nivo obrazovanja i nezaposlenost predstavljaju faktore rizika za nastanak depresije. Gubitak posla i nemogućnost zaposlenja doprinose psihološkom, socijalnom i ekonomskom stresu koji mogu da budu predisponirajući faktori za depresiju. Sa druge strane, depresija može onemogućiti obolele da budu radno aktivni (Horwath et al. 2002). Depresija je češća u ruralnim u odnosu na urbane delove (Kaplan and Sadock 2003), mada su neke studije pokazale nižu prevalenciju depresije i depresivnih simptoma u ruralnim područjima (Ayuso-Mateos and Vázquez-Barquero 2001).

Rezultati studija pokazuju da je prevalencija unipolarne depresije najniža kod osoba koje žive u skladnoj bračnoj zajednici, kao i kod onih koji imaju stabilnu partnersku relaciju, dok se najviša prevalenca evidentira kod osoba koje žive same ili kod razvedenih osoba (Horwath et al. 2002).

1.2.3. Terapija

Integrativno lečenje depresije obuhvata primenu farmakoterapije (antidepresiva i drugih psihofarmaka) i psihoterapijskih metoda.

Upotreba antidepresiva se značajno povećava tokom poslednje decenije u svetu, ali i u našoj sredini. Medikamenti iz navedene grupe deluju pretežno na serotonergičku i/ili noradrenergičku transmisiju i redukuju simptome iz afektivnog, voljno-nagonskog i kognitivnog spektra psihopatologije.

Od ranih šezdesetih, pa sve do kasnih devedesetih godina, triciklični antidepresivi (TCA) (amitriptilin, klomipramin i maprotilin) su predstavljali najznačajnije lekove u terapiji depresije, ali je zatim akcenat stavljen na sintezu i primenu selektivnih inhibitora ponovog preuzimanja serotonina (SSRI) (fluoksetin, sertralin, paroksetin, citalopram i escitalopram), čije je indikaciono područje upotrebe šire. Tako, SSRI su se pokazali kao minimalno kardiotoksični u odnosu na TCA, pogodniji za gerijatrijsku populaciju i sigurniji pri predoziranju. Ova grupa lekova se odlikuje boljom podnošljivošću, a prevashodno usled smanjenjenog delovanja na nivou acetilholinskih, noradrenergičkih i histaminskih receptora. U inicijalnom periodu upotrebe može doći do pojave neželjenih efekata koji se tokom vremena smanjuju i najčešće u potpunosti iščezavaju tokom kontinuirane upotrebe (Jašović-Gašić i sar. 2006).

Danas je kliničarima na raspolaganju širok spektar antidepresiva. U nove antidepresive spadaju: SARI-serotoninski antagonisti i inhibitori njegovog ponovnog preuzimanja (trazodon), NDRI-inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i dopamina (bupropion), SNRI-inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (venlafaksin), NaSSA-selektivni agonisti noradrenalina i serotonina (mirtazapin).

Od svake nove generacije antidepresiva se očekivala bolja podnošljivost, veća bezbednost primene i očuvana efikasnost (Jašović Gašić i sar. 2012).

U lečenju depresije se koristi i nemonoaminergički antidepresiv agomelatin (agonist melatonin -1 i -2 receptora i antagonist 5-HT₂ receptora). Ovaj lek jedini deluje agonizacijom melatonergičkih receptora i dejstvom na 5-HT₂ receptore povećava raspoloživost noradrenalina i dopamina prefrontalno (Jašović Gašić i sar. 2012).

Za lečenje pacijenata koji su rezistentni na primenjenu terapiju, kao i pacijenata sa psihotičnom formom depresije, koriste se stabilizatori raspoloženja (litijum karbonat, karbamazepin, valproati, lamotrigin) i antipsihotici (risperidon, olanzapin i drugi).

Farmakoterapija depresije obuhvata tri faze: akutnu, fazu kontinuirane i fazu održavanja. Oko 50 % pacijenata sa depresijom ima neadekvatan odgovor na primenjenu terapiju, a oko 10 % ima hroničan tok (2 godine bez kliničke remisije).

Faktori koji su značajni za izbor antidepresiva su: vrsta i intenzitet simptoma, profil neželjenih efekata leka (dnevna pospanost, povećanje telesne težine, seksualne disfunkcije i dr.), prisustvo somatskih bolesti, prethodni odgovor (podnošljivost/neželjeni efekti) na određeni antidepresiv (Jašović-Gašić i sar. 2000, Duval et al. 2006).

Takođe, postoje dokazi da najviše upotrebljavani antidepresivi pokazuju antiinflamatorna dejstva. Prekliničke studije su potvrdile antiinflamatorna dejstva dezipramina, fluoksetina, venlafaxina, bupropiona, amitriptilina i duloksetina.

Nefarmakološki tretman depresije obuhvata elektrokonvulzivnu terapiju, transkranijalnu magnetnu stimulaciju, duboku stimulaciju mozga, stimulaciju nervusa vagusa, kao i terapiju svetlošću (Eitan and Lerer 2006).

Od psihoterapijskih metoda u lečenju depresivnog poremećaja značajno mesto zauzimaju kognitivno-bihevioralna, interpersonalna, psihoanalitički orijentisana psihoterapija i porodična terapija.

Mnogi kliničari smatraju da najefikasniji tretman depresije podrazumeva kombinaciju farmako- i psihoterapije, jer se delovanjem na "više" i "niže" strukture postiže najefikasniji terapijski odgovor (Kaplan and Sadock 2003).

1.2.4. Komorbiditet depresije i somatskih bolesti

Komorbiditet telesnih bolesti i depresije je veoma značajan. Rezultati istraživanja sprovedenih u svetu poslednjih godina pokazuju da su hronične telesne bolesti često udružene sa psihijatrijskim poremećajima, a najčešće sa depresijom (Katon et al. 2007). Stopa komorbiditeta depresije i telesnih bolesti varira od 10 % do 40 % (Goodnick & Hernandez 2000). Postoji povezanost navedenih bolesti, jer je činjenica da se kod pacijenata koji boluju od depresije u odnosu na opštu populaciju češće pojavljuju hronične telesne bolesti (Katon et al. 2007). Procenjeno je da je depresija 5 do 10 puta češća kod osoba sa somatskim bolestima u odnosu na opštu populaciju (Yirmiya 2000). Telesne bolesti koje mogu biti povezane sa javljanjem depresivnih simptoma su kardiovaskularne bolesti (kardiomiopatija, kongestivna srčana insuficijencija, infarkt miokarda), neurološki poremećaji (cerebralna ishemija, Alchajmerova bolest,

Parkinsonova bolest, multipla skleroza, povrede, tumori, Wilsonova bolest, narkolepsija), maligne bolesti (karcinom bronha, karcinom pankreasa), endokrini poremećaji (hipotireoidizam, hipertireoidizam, Kušingova bolest, Adisonova bolest, hiperparatireoidizam, hipoparatireoidizam, dijabetes melitus, feohromocitom, karcinoid, poremećaj funkcije gonada, autoimune bolesti (sistemski lupus eritematosus, sklerodermija, dermatomiozitis), deficit (folati, B12, B6, B2, B1, gvožđe) i infektivne bolesti (hepatitis, tuberkuloza, lues, mononukleoza, encefalitis, lajmska bolest, HIV) (Kaplan and Sadock 2003).

Pacijenti sa depresivnim poremećajem u poređenju sa opštom populacijom češće imaju kardiovaskularne i cerebrovaskularne poremećaje, dijabetes, sindrom iritabilnog kolona i neke vrste tumora (Jakovljević 2004). Rezultati studije koja ispituje somatske poremećaje kod pacijenata sa rekurentnom depresijom u poređenju sa kontrolnom grupom koju sačinjavaju osobe bez psihijatrijskih poremećaja je pokazala da osobe sa depresijom imaju više stope gastričnog ulkusa, rinitis, osteoartritis, bolest štitne žlezde, hipertenzije i astme.

Studije su pokazale veću incidenciju depresije kod oboljenja koja su povezana sa inflamatornim procesima.

Prema nalazima Yovtcheva iz 2001. godine i El-Seraga iz 2002. godine najmanje 50 % osoba obolelih od HHC ima prisutan neki od psihijatrijskih poremećaja, a psihijatrijski poremećaji u anamnezi (psihotični, anksiozni, afektivni, poremećaj ličnosti, zloupotreba supstanci) su češći kod osoba sa HHC (Yovtcheva et al. 2001, El-Serag et al. 2002) u odnosu na opštu populaciju. I dok je kod nekih pacijenata sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi, posebno onih kod kojih su evidentirani različiti vidovi visoko rizičnih ponašanja, rizik od transmisije HCV jasan, kod najmanje 20 % pacijenata sa HHC uzrok nije pronađen (Flamm 2003).

Sa druge strane, prevalenca HHC među pacijentima sa psihijatrijskim oboljenjima je 4 do 9 puta viša (8 % – 18 %) u odnosu na opštu populaciju (2%). The Five-Site Health and Risk Study je pronašla da prevalencija HHC među pacijentima u psihijatrijskim ustanovama iznosi 18 % (El Serag 2001). U studiji koja je sprovedena od strane Nacionalnog Instituta za mentalno zdravlje je pokazano da 19.6 % odraslih osoba sa psihijatrijskim oboljenjima ima hepatitis C, što je oko 11 puta više od procenjene stope u opštoj populaciji, i najvećim delom ovo se odnosi na zloupotrebu i

zavisnost od psihoaktivnih supstanci. U studiji Shah-a iz 2004. koja je proučavala učestalost HHC kod pacijenata sa depresijom, prevalencija hepatitisa C iznosila je 23 % kod pacijenata sa depresijom i 6 % u kontrolnoj grupi koji su predstavljale osobe bez psihijatrijskih poremećaja, dok se prevalencija hepatitisa B se nije razlikovala između grupa (Shah and Dar 2004).

Određeni lekovi koji se koriste u lečenju telesnih bolesti takođe mogu dovesti do javljanja depresivnih simptoma. Grupe lekova koje mogu biti povezane sa javljanjem depresivnih simptoma su: antihipertenzivi (klonidin, rezerpin, propranolol, metil-dopa, guanetidin, klonidin, digitalis, prazosin, lidokain i dr.), steroidi i hormoni (kortikosteroidi, oralni kontraceptivi, prednizon i dr.), neurološki lekovi (amantadin, bromokriptin, levodopa, fenitoin i dr.), antineoplastični lekovi (zidovudin, bleomicin i dr.), antiholinesteraze (cimetidin, salbutamol i dr.). Do povlačenja simptoma depresije može doći nakon ukidanja ili zamene takvih lekova (Kaplan and Sadock 2003).

Zloupotreba psihoaktivnih supstanci može dovesti do pojave depresivne simptomatologije, i to su: feniciklidin, marihuana, amfetamini, kokain, opijati, sedativi-hipnotici i alcohol (Kaplan and Sadock 2003).

U svakom slučaju detektovanje i lečenje depresije kod osoba sa somatskim oboljenjima je od velikog značaja, jer sve je više dokaza da neprepoznata i nelečena depresija može pogoršati tok i ishod lečenja komorbidne bolesti.

1.3. HRONIČNI HEPATITIS C, PEGILOVANI INTERFERON ALFA I DEPRESIJA

1.3.1. Depresivna simptomatologija kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji PEG-IFN- α

Terapija interferonom je povezana sa značajnim psihijatrijskim neželjenim efektima (nesanica, napetost, iritabilnost, dekoncentracija, zaboravnost), a najznačajnija je pojava depresivne simptomatologije, jer kod mnogih pacijenata predstavlja glavni razlog smanjenja doze leka, pa čak i prevremenog obustavljanja lečenja (Cotler et al. 2000, Cozzolongo et al. 2001).

Još devedesetih godina prošlog veka je pretpostavljeno da je depresija povezana sa aktivacijom sistema imunog odgovora. Zapaženo je da su mnoge infektivne, autoimune i degenerativne bolesti povezane sa pojavom depresivnog raspoloženja (Schiepers et al. 2005). Dugo se mislilo da je mozak "privilegovan" organ u imunološkom smislu, ali se danas zna da su proinflamatorni citokini koji se sintetišu kao odgovor na infekciju zapravo ti koji dovode do promena u mozgu, kao i u ponašanju koje se zove "sickness behaviour" (Zunszain et al. 2010, Baune et al. 2010, Yirmiya 2000). Primećeno je da kod pacijenata obolelih od hepatitisa C kod kojih su aplikovani proinflamatorni citokini u terapijske svrhe, dolazi do razvoja depresivnog raspoloženja, anhedonije, poremećaja spavanja, gubitka na težini, zamora, psihomotorne usporenosti i dekoncentracije. I novije studije potvrđuju ove nalaze i pokazuju da se depresivna simptomatologija javlja između 10 % i 50 % i više kod osoba obolelih od HHC na terapiji interferonom (Raison et al. 2006).

Teorije o mogućim mehanizmima nastanka depresivnog poremećaja pod dejstvom interferona-alfa su predmet su istraživača širom sveta.

Kraus i saradnici razvoj depresije objašnjavaju posledicom promena u serotonergičkoj transmisiji u CNS (Kraus et al. 2002). Zdilar i saradnici navode da interferon dovodi do smanjenja koncentracije serotonina, kao i njegovog prekursora triptofana u likvoru (Zdilar et al. 2000). Interferon utiče na metabolizam triptofana indukcijom indolamin 2,3-dioksigenaze (IDO), enzima koji konvertuje triptofan u N-formil kinurenin (Fujigaki et al. 2001, Wichers and Maes 2004), na taj način dovodeći do smanjenja triptofana (Bonaccorso et al. 2002), a pokazano je da smanjenje triptofana u plazmi značajno korelira sa simptomima depresije (Capuron et al. 2003). Upravo ta smanjena raspoloživost triptofana u mozgu, koja rezultira značajnim smanjenjem sinteze serotonina može biti glavni događaj koji leži u osnovi serotonergičkog deficita u depresiji. Abe i saradnici u svom istraživanju navode pretpostavku da su neuroni i ćelije mikroglije veoma osetljivi na dejstvo interferona, odnosno da u prisustvu i najmanjih koncentracija interferona nastaju strukturne promene na serotonergičkim receptorima i izmene funkcije transportera serotonina koji direktno regulišu koncentraciju ovog neurotransmitera u sinaptičkoj pukotini (Abe et al. 2007). Pokazano je da citokini utiču na smanjivanje aktivnosti u presinaptičkim serotoninskim neuronima, dovode do

promena u preuzimanju serotonina iz sinaptičke pukotine, kao i do alteracije postsinaptičkih serotoninskih receptora (Kubera and Maes 2000).

Pojava depresivnog raspoloženja može da bude rezultat i povećane produkcije nekih metabolita IDO kao što su 3-hidroksi kinurenin i kvinolinska kiselina. Navedene kiseline su neurotoksične i nađene su u depresiji (Maes et al. 2002, Schiepers et al. 2005). Zato se sa pravom može reći da je enzim indolamin-2,3-dioksigenaza glavna veza između imunog sistema i neurohemijskih izmena koje su povezane sa depresijom.

Pored efekata na neurotransmisiju, citokini imaju uticaja i na aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg. Poznato je da je depresija povezana sa hiperaktivnošću osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, kao i sa disregulacijom povratne sprege. Smatra se da su proinflamatorni citokini snažni aktivatori osovine, kao i da glukokortikoidna rezistencija koja leži u osnovi disregulacije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg može biti uzrokovana citokinima (Schiepers et al. 2005, Zunszain et al. 2010). Pretpostavljeno je da kod depresije postoji interakcija između HPA ose i citokina. Sugerise se da povećanja aktivnost HPA ose u akutnoj depresiji suprimira citokinske regulatorne mehanizme, i da uspešni tretman antidepresivima normalizuje ovaj odnos (Himmerich et al. 2006).

Pavol i saradnici smatraju da psihijatrijske promene, posebno depresija nastaju kao posledica disfunkcije frontalno-supkortikalnih moždanih struktura (Pavol et al. 1995). Upotrebom in vivo prospektne magnetne rezonantne spektroskopije ispitivane su neurofiziološke karakteristike bolesnika obolelih od HHC lečenih interferonom. Zaključci ovih metoda su da kod ovih bolesnika postoje brojne promene u cerebralnom metabolizmu. Na nivou bazalnih ganglija i u supkortikalnim strukturama zabeležen je izmenjen (povišen) odnos holina prema kreatininu što može da bude jedan od mehanizama za razvoj depresije (Forton et al. 2003).

Kasnih devesetih je, proučavajući efekte inflamacije na neurogenezu potvrđeno da se neurogeneza dešava u mozgu odraslog čoveka. Postoje dokazi da je volumen hipokampusa smanjen kod depresije, a funkcije hipokampusa su oštećene u teškoj depresiji. Prekliničke studije sugerisu da IL-1 β može da ošteti neurogenezu, a pronađeno je da hipokampus sadrži visoke koncentracije receptora za IL-1 β . Takođe, studije sugerisu da IFN- α može da ošteti neurogenezu, delujući preko IL-1 β -

posredovanih mehanizama (Kaneko et al. 2006). Postoji i dokaz da povećanje TNF- α može oštetiti neurogenezu hipokampusa.

Sa druge strane, velika grupa autora smatra da de novo nastala depresija kod bolesnika sa hroničnim hepatitisom C je reaktivna depresija usled izražene zabrinutosti obolelog za sopstveno zdravlje i životnu prognozu (Scalori et al. 2000).

1.3.2. Faktori rizika za pojavu depresivne simptomatologije kod pacijenata obolelih od HHC na terapiji PEG-IFN-alfa

Prethodne studije su nekonzistentno pokazale da određeni faktori rizika doprinose pojavi depresivnog poremećaja kod osoba obolelih od HHC na terapiji PEG-IFN- α i RBV, i najčešće se pominju pol, starost, depresivna epizoda i suicidalne ideacije u anamnezi, zloupotreba ili zavisnost od psihoaktivnih supstanci, psihijatrijska oboljenja u anamnezi, dužina trajanja tretmana, doza leka i dr. (Manns et al. 2001). Tako, istraživanja su pokazala da su psihijatrijska neželjena dejstva češća kod osoba koje su upotrebljavale psihoaktivne supstance ili imaju psihijatrijski poremećaj u anamnezi (Kraus et al. 2002, Zdilar et al. 2000, Scalori et al. 2000). Velike studije navode da se kod ovih bolesnika očekuje nekoliko puta češća pojava psihijatrijskih poremećaja tokom tretmana interferonom, i po pravilu su neželjeni efekti dugotrajniji, teži i često su razlog prevremenog prekida lečenja (Kraus et al. 2002, Zdilar et al. 2000, Scalori et al. 2000). Postoje brojne teorije koje pokušavaju da objasne zašto su ovi bolesnici podložniji pojavi depresije tokom ovog vida lečenja.

Činjenica da se depresija ne evidentira kod svih osoba kod kojih se primenjuje interferon upućuje da je važno sagledati koji su to faktori koji neku osobu čine „pod rizikom“ za razvoj depresije. Aktuelno, ne postoji saglasnost koji su to faktori rizika, i oni se razlikuju između studija. U svakom slučaju, identifikacija faktora rizika pre tretmana može omogućiti osobi koja je pod povećanim rizikom da dobije mogućnost određenog psihijatrijskog tretmana, psihološke podrške ili pripreme pre primene interferona.

Smith je 2010. faktore rizika za pojavu depresije kod ovog dela populacije podelio u 5 glavnih kategorija: biološki, demografski, povezani sa terapijom, genetski i psihobihejvioralni faktori rizika. Smith navodi da je interakcija između

psihobihevioralnih, genetskih i bioloških faktora rizika od posebne važnosti u pojavi depresije kod osoba obolelih od HHC na terapiji interferonom- α (Smith et al. 2010).

Kada je reč o biološkim faktorima rizika Raison je 2009. evidentirao da je nivo metabolita serotonina, 5-hidroksiindol kiseline u cerebrospinalnom likvoru prediktor pojave depresivnih simptoma (Raison et al. 2009). Ovo je u saglasnosti sa činjenicom da depresivni simptomi kod ovog dela populacije pokazuju dobar terapijski odgovor na primenu SSRI (Kraus et al. 2008, Gleason et al. 2007, Raison et al. 2007, Morasco et al. 2007, Kraus et al. 2002).

Poznato je da IFN-alfa aktivira proinflamatorne citokine, uključujući interleukin IL-1, IL-6 i TNF-alfa. Pronađeno je da je veći odgovor IL-6 na 2-4 nedelji primene interferona prediktor viših MADRS skorova 4-6 meseci kasnije (Bonaccorso et al. 2001). Prather je 2009. evidentirao da je nivo perifernih IL-6 pre tretmana prediktor pojave teškog depresivnog poremećaja tokom tretmana, te je putem nivoa IL-6 pre tretmana moguće predvideti skorove depresije na Bekovoj skali tokom primene interferona (Prather et al. 2009). Do sličnih podataka došli su i drugi autori koji su pokazali da povećanje koncentracije IL-6 pre početka tretmana može biti prediktor depresije tokom tretmana (Wichers et al. 2006). Pored IL-6 pokazalo se da i ostali periferni citokini koreliraju sa povećanjem depresivnih simptoma, uključujući solubilni IL-2 receptor i TNF-alfa (Wichers et al. 2007). Ima i suprotnih rezultata, te je Raison evidentirao da TNF- α , ali ne i IL-6 korelira sa skorovima negativnog afektivnog stanja (Raison et al. 2010).

Poznato je da serin proteaze degradiraju peptide i proteine, uključujući i IL-6 (Rosenblum 2003). Među ovim enzimima, prolil endopeptidaza (PEP) i dipeptidil peptidaza IV (DPP IV) mogu biti uključeni u patofiziologiju depresije izazvane interferonom. Primećeno je da tretman pacijenata obolelih od hroničnog hepatitisa C IFN-alfa smanjuje aktivnost DPP IV u serumu što korelira sa povećanjem skorova depresije na MADRS skali (Maes et al. 2001). Ovi autori su 2004. godine sprovedi prospektivnu studiju i pokazali da su oboleli od HHC sa nižim PEP i DPP IV imali značajno više skorove MADRS kako pre početka, tako i tokom tretmana interferonom (Maes et al. 2004).

Intercelularni adhezioni molekul -1 (ICAM-1) je ćelijski adhezioni molekul uključen u regulaciju permeabilnosti krvno-moždane barijere. Pokazano je da je

ekspresija ICAM-1 viša u postmortem uzorcima dorsolateralnog prefrontalnog korteksa depresivnih u odnosu na osobe bez depresije (Thomas et al. 2000). Takođe, pokazano je i da su koncentracije solubilne forme ICAM-1 u plazmi značajno veće kod osoba sa depresijom (Lesperance and Frasura-Smith 2004), kao i kod pacijenata obolelih od hroničnog hepatitisa C (Capra et al. 2000). Kao rezultat povećanje ekspresije ICAM-1, proinflamatorni citokini mogu lakše proći krvno-moždanu barijeru doprinoseći tako neurotoksičnim efektima IFN-alfa.

Poznato je da citokini oslobađaju azotne okside (NO) (Suzuki et al. 2003). U testiranju NO hipoteze depresije je pronađeno da su pacijenti imali značajno viši nivo nitrata u serumu, finalnog metabolita NO tokom epizode depresije u odnosu na osobe koje su u fazi remisije (Suzuki et al. 2001). Ista grupa autora je procenjivala nivoe NO kod pacijenata obolelih od HHC na terapiji IFN-alfa (Suzuki et al. 2003), i došla do zaključka da su osobe koje imaju više nivoe NO posebno vulnerabilne za rani početak depresije tokom terapije interferonom. Lara i saradnici su takođe pokazali da osobe sa ranim početkom depresije (u prve 4 nedelje primene IFN) imaju više nivoe nitrata u serumu, koji se normalizuju nakon završetka primene interferona ili primenom antidepressivne terapije (Lara et al. 2003).

Genetski faktori rizika - Nekoliko genetskih polimorfizama je povezano sa povećanim rizikom od razvoja depresije. Jedno od najznačajnijih nalaza u ovoj oblasti je zapažanje da ljudi koji imaju kratak alel funkcionalnog 5' promotera serotonin transporter gena (5-HTTLPR) imaju veću verovatnoću da postanu depresivni (Caspi et al. 2003, Brown et al. 2008, Hoefgen et al. 2005, Pezawas et al. 2005) u odnosu na osobe koje imaju dugu verziju ovog alela. Novija istraživanja sprovedena kod pacijenata obolelih od HHC na terapiji interferonom su identifikovala gene za koje se pokazalo da su povezani sa depresijom. Pokazalo se da 5-HT transporter gen zajedno sa polimorfizmom interferon receptor-A1 gena, apoloproteinom (APOE) 4 alela, ciklooksigenazom 2 (COX2), fosfolipazom A2 (PLA2) gena i IL-6 genom ima značajnu ulogu u pojavi depresije kod ovog dela populacije. I drugi istraživači su pokazali da kratka verzija 5-HTTLPR povećava rizik od razvoja depresije na terapiji IFN- α (Lotrich et al. 2009, Pierucci-Lagha et al. 2010). Martin Santos je u svom istraživanju 2012. godine pokazala da je polimorfizam gena za hidrositriptamin 1A receptor i enzim triptofan hidrosilazu prediktor depresije izazvane interferonom (Rocio Martin Santos

et al. 2012). Takođe, pokazalo se da su neki geni povezani sa specifičnim depresivnim simptomima više nego sa depresivnim poremećajem u celini. Tako, interferon receptor-A1 i PLA2 geni su povezani primarno sa somatskim i neurovegetativnim simptomima (Su et al. 2010, Yoshida et al. 2005), a pokazano je da je APOE ε4 alel više povezan sa simptomima ljutnje i iritabilnosti (Gochee et al. 2004), kao što je polimorfizam TNF-α povezan sa osećajem umora, ali ne i sa depresijom (Lotrich et al. 2010). Prema rezultatima više studija, 5-HTTLPR, IL-6 i 5-HT1A geni su povezani sa ukupnim skorovima depresije (Bull et al. 2009, Kraus et al. 2007, Lotrich et al. 2009). Ove studije pokazuju da su različiti geni uključeni u različite aspekte depresivnog poremećaja. Postoji mogućnost da se u budućnosti dobiju neki korisni genetski markeri kako bi kliničari mogli da identifikuju osobe pod rizikom (Smith et al. 2010).

Demografski i socijalni faktori rizika – nekoliko demografskih faktora može potencijalno uticati na razvoj depresije, i to su godine, pol, etnička pripadnost i nivo obrazovanja (Raison et al. 2005). Međutim, ne postoji saglasnost da ijedan od ovih faktora utiče na razvoj depresije kod pacijenata koji dobijaju IFN-α (Smith et al. 2010). Jedini socijalni faktor rizika koji pokazuje uticaj na stepen depresije je socijalna podrška, gde niži stepen socijalne podrške dovodi do značajno većeg rizika od razvoja depresije (Evon et al. 2009).

Psihobihevioralni faktori rizika - faktori rizika koji ukazuju na psihološke i bihevioralne vulnerabilnosti kao prediktore depresije predmet su mnogih istraživanja iz ove oblasti. Tako, mnogi autori smatraju da su osobe sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi, posebno teškim depresivnim poremećajem vulnerabilnije na pojavu depresije (Raison et al. 2005, Castera et al. 2006).

1.3.3. Terapija depresivnog poremećaja kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji PEG-IFN-α-2a

Integralni tretman depresije kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C obuhvata primenu psihoterapijskog i farmakoterapijskog oblika lečenja. Danas je dostupna široka paleta antidepresiva različitog farmakološkog profila koji se koriste u lečenju depresije (Jašović-Gašić i sar. 2000). Studije sa antidepresivima, sprovedene u populaciji pacijenata sa komorbiditetom depresije i HHC su pokazale različite rezultate.

Postojanje telesnih poremećaja bitno utiče na izbor antidepresiva, kako zbog neželjenih efekata antidepresiva, tako i njihove moguće interakcije sa lekovima koje pacijent uzima zbog telesne bolesti. Kod većine somatskih oboljenja prednost imaju lekovi iz grupe selektivnih serotonergičkih riaptejk inhibitora (SSRI), pretežno zbog profila neželjenih efekata i bezbednosti primene. Tako, farmakoterapija depresije izazvane IFN- α podrazumeva prvenstveno upotrebu SSRI (Evon et al. 2009).

Studija koju je sproveo Sockalingams sa saradnicima 2009. godine je pokazala efikasnost escitaloprama u lečenju depresivnih simptoma izazvanih IFN-alfa. U ovom istraživanju pacijenti kod kojih su se pojavili simptomi teške depresije tokom primene IFN-alfa su dobro odgovorili na dnevne doze od 20 mg escitaloprama, i došlo je do redukcije depresivne simptomatologije (Sockalingams and Abbey 2009). U studiji koju je publikovao Asnis, i koja je obuhvatila osobe obolele od HHC kod kojih se tokom tretmana interferonom evidentirala depresija, pokazano je da je 11 od 13 pacijenata (85%) adekvatno odgovorilo na tretman antidepresivima, i to: 10 na citalopram i fluoksetin i 1 na bupropion (Hauser et al. 2002). U istraživanju koje je sproveo Kraus sa saradnicima 2002. godine primena paroksetina je značajno redukovala depresiju izazvanu interferonom kod 11 od 14 pacijenata obolelih od HHC, omogućivši da se planirana antivirusna terapija završi bez prevremenog prekida. Ova studija je takođe pokazala da je depresija koja se pojavila rano, u prve 2 nedelje tretmana veoma dobro odgovorila već na niže doze antidepresiva u poređenju sa dozama koje se primenjuju u tretmanu teške depresije (Kraus et al. 2002).

Kada je reč o vremenu prepisivanja antidepresivne terapije postoje različiti pristupi. Tako, određeni stručnjaci smatraju da lekove ne bi trebalo prepisivati sve dok se ne ispolji depresivna simptomatologija (Kraus et al. 2008). Drugi autori zastupaju profilaktički pristup primene antidepresiva (Gleason et al. 2007, Raison et al. 2007, Morasco et al. 2007). Prema njihovom mišljenju, profilaktički tretman antidepresivima kod vulnerabilnih pacijenata koji treba da započnu terapiju interferonom može biti važan kako bi se prevenirao početak, učestalost ili izraženost izazvane afektivne epizode. Ovaj pristup je posebno koristan kod osoba koje su pod povećanim rizikom za razvoj depresije, i to su osobe koje imaju depresivnu simptomatologiju pre početka tretmana IFN ili osobe kod kojih su evidentirani značajni simptomi depresije tokom prethodnog tretmana IFN (Diepernik et al. 2000).

Tako, rezultati nekih studija pokazuju da depresija izazvana citokinima može biti prevenirana pretretmanom antidepresivima. Proučavana je sposobnost paroksetina u prevenciji depresije izazvane IFN alfa kod HHC pacijenata, i pokazano je da je pretretman paroksetinom prevenirao pojavu depresije kod 8 osoba obolelih od HHC (Kraus et al. 2005), što je značajno obzirom da su svi pacijenti imali depresivnu simptomatologiju tokom prethodnog tretmana interferonom, a bez profilakse antidepresivima, što u velikoj meri sugeriše da preventivna strategija antidepresivima zauzima važno mesto kod ove grupe pacijenata. Prospektivna studija koju je 2005. godine sproveo Schaefer je pokazala da pretretman citalopramom značajno smanjuje pojavu depresiju tokom prvih 6 meseci interferonske terapije kod pacijenata obolelih od HHC sa psihijatrijskim oboljenjima u anamnezi u poređenju sa kontrolama bez psihijatrijske terapije (Schaefer et al. 2005). Takođe, pokazalo se da profilaktički tretman SSRI smanjuje intenzitet depresivnih simptoma kod pacijenata koji su imali tešku depresiju tokom prethodnog tretmana interferonom (Kraus et al. 2005). Konačno, novija istraživanja potvrđuju protektivne efekte terapije antidepresivima u slučajevima povišenih skorova depresije pre početka terapije interferonom (Raison et al. 2007). Prema nalazima Nickela iz 2005. godine pacijenti pod značajnim rizikom za razvoj depresije izazvane IFN bi trebalo da budu lečeni antidepresivima profilaktički, počevši nekoliko nedelja pre početka tretmana IFN, i zatim tokom celokupnog tretmana, a noviji nalazi sugerišu da bi bilo neophodno nastaviti lečenje antidepresivima nedeljama i mesecima nakon prekida lečenja IFN, zato što se depresivna simptomatologija može pojaviti i nakon prestanka lečenja IFN (Nickel et al. 2005).

Dostupni podaci ukazuju da osobe koje imaju depresivne simptome pre početka tretmana interferonom trebalo bi da imaju profilaktički tretman antidepresivima, dok kod pacijenata koji nemaju simptome depresije pre tretmana PEG-IFN- α , psihijatrijske poremećaje u anamnezi ili nisu razvili psihijatrijske neželjene efekte tokom prethodnog tretmana IFN, antidepresivi bi trebalo da budu prepisani samo ukoliko simptomi depresije nastanu tokom aktuelnog antivirusnog lečenja (Diepernik et al. 2000).

Sa druge strane, profilaktički pristup bi mogao da znači da se lekovi prepisuju velikom broju pacijenata kojima terapija možda uopšte i ne bi bila potrebna. U svakom slučaju identifikacija faktora rizika za razvoj depresije može pomoći lekarima u odluci

da li da prepisu antidepresive i omoguće psihološku podršku na početku antivirusnog lečenja (Smith et al. 2010).

Treba imati u vidu da postoje brojni rizici od upotrebe antidepresiva. Prvo, oboljenje jetre može da menja farmakokinetiku lekova. Kako se antidepresivi predominantno metabolišu preko jetre nivoi ovih lekova u krvi biće veći od očekivanih, tako potencijalno povećavajući njihove neželjene efekte i toksičnost (Gleason et al. 2002, Gleason et al. 2004).

Potreban je oprez kod pacijenata sa bipolarnim poremećajem, jer postoji opasnost da kombinacija interferona i antidepresiva može izazvati hipomaničnu ili maničnu epizodu. Postoje prikazi slučajeva hipomanije ili manije indukovane antidepresivima kao što su sertralin, fluoksetin, escitalopram i paroksetin (Ramasubbu et al. 2001, Mendhekar 2003, Bobo 2003), ali pronađeno je da su ovi lekovi manje problematični od tricikličnih antidepresiva u indukciji maničnih ili hipomaničnih epizoda (Silverstone 2004).

Jedno od najčešćih neželjenih efekata tretmana interferonom i ribavirinom je trombocitopenija (Fried et al. 2002, Manns et al. 2001). Obzirom da SSRI inhibiraju agregaciju trombocita (Serebruany 2003, Serebruany 2001, Sauer 2003, Maurer-Spurej 2004) kombinacija SSRI sa IFN i ribavirinom može imati dodatne rizike.

Zatim, tretman pacijenata obolelih od HHC interferonom i ribavirinom je povezan sa retinalnom hemoragijom, koja biti pogoršana tretmanom SSRI (Saito 2001, Jain 2001, Schulman 2003, Weinrieb 2003). Preliminarni podaci ukazuju da pacijenti sa blagim oboljenjem jetre mogu dobro tolerisati uobičajene preporučene doze lekova (Dan 2006, Loftis 2004), dok pacijenti sa višim rizikom od krvarenja nisu kandidati za tretman.

U slučaju psihotičnih simptoma depresije mogu se ordinirati antipsihotici u niskim dozama npr. risperidon, olanzapin, ali bi te pacijente trebalo pažljivo pratiti od strane psihijatra.

Benzodijazepini se mogu davati u kratkom vremenskom periodu ukoliko postoje izraženi poremećaji spavanja, napetost ili iritabilnost. Benzodijazepine bi trebalo izbegavati kod pacijenata sa intravenskom upotrebom droga ili zloupotrebom alkohola u anamnezi zbog rizika od stvaranja zavisnosti (Schaefer et al. 2008).

Omega-3 masne kiseline takođe smanjuju stepen proinflammatoryh citokina (IL-1 α , IL-1 β , IL-6 i TNF- α) i povećavaju stepen IL-10 (antiinflammatoryh citokina), a postoje i dokazi za njihovu efikasnost u terapiji depresije.

Studije su proučavale i upotrebu psihoterapijskih tehnika kod ovog dela populacije.

Kognitivna, bihejvioralna i suportativna psihoterapija su izbor u lečenju ovih pacijenata. Psihoterapijski ciljevi u individualnom radu sa pacijentom su pomoć pacijentu da prihvati bolest, smanjivanje tendencije ka dubljoj regresiji, pasivizaciji i infantilizaciji, pojačavanje motivacije za lečenjem, smanjivanje otpora i uklanjanje aktuelnih konfliktnih situacija koje mogu da utiču na terapijski proces. Kroz kvalitetnu psihoterapiju pacijenti se lakše suočavaju sa svojom bolešću i postaju savesniji prema svom zdravlju, a sticanjem uvida se poboljšava saradljivost pacijenta (Gregurek 1998).

Jedna novija studija je poredila grupnu osmonedeljnu seriju sesija (N = 41) sa standardnom kliničkom negom (N = 46) kod 87 osoba sa HCV na ativirusnoj terapiji. Tokom sesija, pacijenti su bili edukovani o različitim tehnikama i strategijama koje pomažu da se ponašaju kada su prisutni određeni simptomi, kao što su umor ili nesanica. Grupa koja je imala ovakav vid terapije je pokazala zadovoljavajuće efekte.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA:

1. Ispitivanje učestalosti i težine depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji s ribavirinom.
2. Komparacija učestalosti i težine depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C tokom 48 nedelja terapije i 24 nedelje nakon završetka terapije pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji s ribavirinom i kontrolne grupe koju sačinjavaju osobe obolele od iste bolesti, bez navedene terapije u istom vremenskom periodu praćenja.
3. Komparacija povezanosti faktora rizika (koji se odnose na ispitanika, na bolest-hronični hepatitis C i na terapiju-pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji s ribavirinom) za pojavu depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji i kontrolne grupe.
4. Analiza uticaja utvrđenih faktora rizika na razvoj depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji i kontrolne grupe.
5. Preporuke tretmana sa psihijatrijskog aspekta na osnovu dobijenih rezultata.

2.1. HIPOTEZE ISTRAŽIVANJA:

1. Postoji značajna razlika u učestalosti i težini depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog virusnog hepatitisa C tokom 48 nedelja terapije i 24 nedelje nakon završetka terapije pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom i kontrolne grupe u istom vremenskom periodu ispitivanja.
2. Postoji pozitivna korelacija između faktora rizika i depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji.
3. Prisustvo psihijatrijskih poremećaja u anamnezi i ženski pol predstavljaju prediktore za razvoj depresivnosti kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na navedenoj terapiji.

3. METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Uzorak

Istraživanje predstavlja prospektivnu studiju. Celokupan uzorak čini 217 ispitanika izabranih metodom prigodnog uzorkovanja, podeljenih u dve grupe. U studijsku grupu je uključeno 110 ispitanika, starosne dobi od 18 do 65 godina, sa dijagnozom hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom. Istraživanje je završilo 103 ispitanika (5 ispitanika je isključeno nakon 12. nedelje zbog izostanka uspešnog ranog odgovora na terapiju i 2 ispitanika zbog evidentiranih neželjenih efekata u 4. nedelji). Kontrolnom grupom je obuhvaćeno 107 ispitanika, obolelih od HHC usaglašeni sa studijskom grupom prema životnom dobu, polu, dužini trajanja bolesti i edukativnom nivou, ali bez terapije PEG-IFN- α -2a i RBV. Istraživanje je završilo 103 ispitanika (3 ispitanika su planirana za terapiju pegilovanim interferonom alfa-2a i 1 ispitanik se nije javio na planirani kontrolni pregled nakon 12. nedelje). Dijagnoza HHC je postavljena pozitivnim nalazom anti-HCV antitela (ELISA metodom), pozitivnim nalazom i kvantitacijom HCV RNK u serumu (RT-PCR metodom) (Park et al. 2010), izvođenjem slepe aspiracione biopsije jetre, povišenjem aktivnosti serumske alanin aminotransferaze najmanje 1,5 put u odnosu na normalnu vrednost ($ALT \geq 45$ U/L), kao i određivanjem vrednosti bilirubina i protrombinskog vremena. Određivanje stepena nekroze i stadijuma fibroze jetre rađeno je prema Išaku, standardnim bojenjem (Ishak et al. 1995). Takođe, određivan je i genotip HCV (metodom genotipizacije komercijalnim testovima koji se zaničaju na amplifikaciji HCV RNK).

U studiju nisu uključene osobe sa: a) drugim oboljenjima jetre b) upotrebom psihoaktivnih supstanci tokom prethodnih 6 meseci c) pokušajima suicida u anamnezi d) pacijenti sa psihijatrijskim poremećajima, kao što su psihoze iz shizofrenog spektra, poremećaji raspoloženja, sumanute psihoze e) pacijenti sa demencijom ili drugim težim organskim oboljenjima mozga f) pacijenti sa neurološkim oboljenjima kao što su epilepsija, parkinsonova bolest g) pacijenti sa kardiovaskularnim oboljenjima (dekompenzovana srčana oboljenja) h) koinfekcijom sa hepatitisom B ili HIV i)

autoimunim poremećajima j) neregulisanom dijabetesom k) brojem neutrofila ispod $1,500/\text{cm}^3$ i brojem trombocita ispod $75,000/\text{cm}^3$ sa l) obrazovnim nivoom ispod osmogodišnje škole.

Pre ispitivanja svi ispitanici su dali pismeni pristanak za učešće u studiji. Istraživanje je sprovedeno u skladu sa Kodeksom dobre naučne prakse Medicinskog fakulteta.

3.2. Postupak istraživanja

Istraživanje je sprovedeno u Klinici za infektivne i tropske bolesti "Prof. Dr Kosta Todorović" KCS i Klinici za psihijatriju KCS.

Svim ispitanicima studijske grupe naloženo je da prilože medicinsku dokumentaciju (ukoliko postoji) od strane psihijatra o ambulantnom ili hospitalnom tretmanu.

Na početku ispitivanja, primenom polustrukturisanog psihijatrijskog upitnika od pacijenata su uzeti podaci relevantni za istraživanje (generalije, sociodemografski podaci, podaci o eventualnom psihijatrijskom lečenju, lična i porodična anamneza, kao i podaci o osnovnoj bolesti-hroničnom virusnom hepatitisu C).

Prisustvo depresivnog poremećaja je dijagnostikovano primenom Strukturisanog kliničkog intervjua (SCID) (First 1996) i na osnovu kriterijuma Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) (SZO 1992).

3.3. Instrumenti procene

Strukturisani Klinički Intervju (SCID) (First 1996) je semistrukturisani intervju za postavljanje dijagnoze psihijatrijskih poremećaja. Upotrebljava se od strane lekara ili edukovanog zdravstvenog radnika koji je u potpunosti upoznat sa savremenim klasifikacionim i dijagnostičkim kriterijumima. Najpogodniji je za upotrebu kod odraslih osoba (18 i više godina), a sa određenim modifikacijama može biti primenjen i kod adolescenata. Pitanja obuhvataju sve oblasti klasifikacionih sistema.

Hamiltonova skala za procenu depresivnosti (HAMD) (Hamilton 1960). Hamiltonova skala je konstruisana zbog potrebe standardizovanja fenomenologije i procene stepena depresivnog poremećaja. Ova skala ne postavlja dijagnozu

depresivnosti, primenjuje se kod već dijagnostikovanih pacijenata čiju je jačinu simptoma potrebno kvantifikovati. Ukupni skor Hamiltonove skale, 21 ajtem određuje stepen depresivnosti: više od 24 predstavlja izraženu depresivnost; od 17 do 24, umerena depresivnost; manje od 8, depresivnost nije prisutna. Najpogodnija je za primenu jedanput nedeljno i od strane istog ispitivača.

Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti (MADRS) (Montgomery i Ašberg 1979). MADRS je konstruisana i izvedena iz pitanja koja obuhvataju depresivni sindrom iz jedinstvene psihijatrijske skale (Comprehensive Psychiatric Rating Scale) i sadrži 10 ajtema sa sedam stepeni od kojih parni - 0, 2, 4, 6 imaju definisane odgovore, dok neparni - 1, 3, 5 ocenu dobijaju interpolacijom parnih odgovora i nalaze se između. Skala se primenjuje jedanput nedeljno. Ukupni skor MADRS skale određuje stepen depresivnosti: 0-6 bez depresije, 7-19 blaga depresija, 20-34 umerena depresija i 35 i više teška depresija.

Skala za samoprocenu depresivnosti (ZUNG) (Zung i Durham 1965). Skala sadrži dvadeset pitanja, i to 10 pozitivno i 10 negativno formulisanih. Maksimalni zbir na skali je 80 koji se dobija sabiranjem vrednosti ajtema: 1 (retko), 2 (ponekad), 3 (uglavnom) i 4 (najčešće). Depresivnost se kvantifikuje na osnovu indeksa Zungove skale u rasponu od 25 do 100. Ukupni skor skale određuje stepen depresivnosti: manje od 50 bez depresije, 50–59 blaga depresija, 60–69 umerena depresija, 70 i više teška depresija.

Opšti klinički utisak (Clinical Global Impression - CGI) (Guy 2000). Kroz ovu skalu se procenjuje i prati poboljšanje stanja u toku lečenja ili ispitivanja nekog leka. Skala uključuje i eventualno postojanje neželjenih efekata lekova ukoliko se radi o proceni uticaja neželjenih efekata na opšte stanje, funkcionisanje bolesnika i na postignute efekte primenjenog leka. Skala se sastoji iz četiri dela. To su težina bolesti i ukupno poboljšanje, ajtemi koji se procenjuju na sedmostepenoj skali od "nije bolestan"-0 do "krajnje teško bolestan"-7, odnosno od "izrazito poboljšano"-1 do "izrazito pogoršano"-7. Druga dva ajtema skale koriste se za formiranje indeksa efikasnosti (EI). Primenjuje se pre početka ispitivanja, a zatim u određenim vremenskim intervalima do završetka ispitivanja.

Testiranje navedenim instrumentima procene je sprovedeno pre početka lečenja (pegilovani interferon alfa-2a i ribavirin) tj. nultog dana, nakon 4 nedelje, 12 nedelja, 24

nedelje i 48 nedelja tj. na završetku lečenja (u zavisnosti od dužine trajanja tretmana), kao i nakon 24 nedelje po završetku terapije.

Posle tromesečnog perioda lečenja ponavlja se određivanje HCV RNK u serumu (RT-PCR metodom) (Park et al. 2010) u cilju procene efikasnosti sprovedene terapije. U zavisnosti od dobijenih rezultata kod pacijenta se nastavlja ili obustavlja dalje lečenje PEG-IFN- α i RBV.

3.4. Statistička obrada podataka

Za prikazivanje podataka, uz opis ispitivanih grupa korišćene su mere deskriptivne statistike, i to:

- a) mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana)
- b) mere varijabiliteta (interval varijacije i standardna devijacija)
- c) relativni brojevi

U statističkoj obradi podataka korišćene su metode deskriptivne i analitičke statistike.

Razlike među ispitanika koji su bili sa sa terapijom PEG-IFN- α -2a + RBV u odnosu na ispitanike bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV i druga ispitivana obeležja procenjene su sledećim testovima:

- a) parametarskim testovima: Studentovim t-testom za procenu značajnosti razlika aritmetičkih sredina obeležja merenih omernom ili intervalnom skalom dva nezavisna uzorka; i jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA) za procenu značajnosti razlika aritmetičkih sredina obeležja merenih omernom ili intervalnom skalom tri ili više nezavisnih uzoraka. Za procenu značajnosti pojedinačnih razlika korišćena je Fišerova procedura najmanjih značajnih razlika (Least Significance Difference - LSD Post hoc test).
- b) neparametarskim testovima: Hi kvadrat (χ^2) testom homogenosti za utvrđivanje razlika učestalosti kategorija varijabli dva nezavisna uzorka; Man-Vitnijevim U testom (Mann-Whitney) za procenu značajnosti razlika medijana dva nezavisna uzorka merena ordinalnom skalom; Vilkoksonovim (Wilcoxon) testom ekvivalentnih parova za procenu značajnosti razlika obeležja merenih ordinalnom skalom dva zavisna (vezana) uzorka; i Fridmanovom (Friedman)

dvosmernom analizom varijanse sa rangovima za procenu značajnosti razlika obeležja merenih ordinalnom skalom tri ili više zavisna (vezana) uzorka.

Jačina povezanosti obeležja posmatranja procenjena je Spirmanovim (Spearman) koeficijentom korelacije rangova za ona obeležja posmatranja koja su merena ordinalnom ili nominalnom skalom merenja.

Modeli višestruke (multiple) logističke regresije korišćeni su da se ocene (predvide) vrednost ispitivanih obeležja.

ROC kriva je korišćena za procenu osetljivosti i specifičnost testova korišćenih za procenu depresije.

Statistička značajnost testova je procenjena na dva nivoa: 0,05 (statistički značajna razlika) i 0,01 (visoko statistički značajna razlika).

Statistička analiza izvršena je uz pomoć evaluacione verzije programa SPSS verzija 15.0 (SPSS Inc., 1989-2006).

4. REZULTATI

4.1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

Tabela 1. Sociodemografske karakteristike ispitanika

	Grupa		Vrednost testa	P
	sa PEG-IFN- α -2a+RBV	bez PEG-IFN- α -2a+RBV		
Pol (muški) %	53,4	53,7		
Starost (godine \pm SD)	39,24 \pm 12,65	39,10 \pm 12,33	Z=-0,041*	0,967
Zanimanje				
Nezaposlen	21,4	17,5		
Zaposlen	70,9	68,0		
Penzija	7,8	11,7		
Učenik/Student	0,0	2,9	$\chi^2=4,263^{**}$	0,234
Školska sprema				
Bez škole/osnovna škola	25,2	29,1		
Srednja	67,0	58,3		
Viša/Visoka	7,8	12,6	$\chi^2=2,104^{**}$	0,349
Bračno stanje				
U braku	49,5	45,6		
Ostalo (samac, razveden, udovac)	50,5	54,4	$\chi^2=0,311^{**}$	0,577
Psihijatrijski poremećaji u anamnezi (%)	22,3	21,4	$\chi^2=0,028^{**}$	0,866
Psihijatrijska terapija na početku ispitivanja (BDZ)	15,5	17,5	$\chi^2=0,141^{**}$	0,707

* - Mann-Whitney Test

** - Pearson Chi-Square

PEG-IFN- α -2a+RBV - Pegilovani interferon- alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

BDZ – Benzodijazepini

U tabeli 1 su prikazane sociodemografske karakteristike ispitanika (pol, starost, zanimanje, školska sprema, bračno stanje, prisustvo psihijatrijskih poremećaja u anamnezi i psihijatrijska terapija na početku ispitivanja). Iz tabele se vidi da je u grupi

na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV bilo više ispitanika muškog pola (53,4 %), kao i u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV (53,7 %). Statističkom analizom nije ustanovljena razlika u odnosu na polnu pripadnost između ispitivanih grupa.

Prosečna starost ispitanika iznosila je 39,17 godina. Najmlađi ispitanik bio je uzrasta 18 godina, a najstariji 65 godina. Ispitanici u obe grupe su bili ujednačene starosti, što je potvrđeno i statističkom analizom.

Najveći broj ispitanika bio je u radnom odnosu (oko 70 % u obe grupe), a oko 10 % ispitanika bilo je u penziji. Nije ustanovljena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na zanimanje ispitanika.

U obe ispitivane grupe najveći broj ispitanika je imao srednju školsku spremu, njih 67 % u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV i 58,3 % u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV. Najmanje ispitanika imalo je visoko i više obrazovanje (10 %). Statističkom analizom nije ustanovljena razlika u odnosu na obrazovanje ispitanika između ispitivanih grupa.

Nešto manje od polovine ispitanika bilo je u braku (49,5 % u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV i 45,6 % u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV). Nije evidentirana statistički značajna razlika između ispitivanih grupa u odnosu na bračno stanje ispitanika.

U obe ispitivane grupe oko 22 % ispitanika je imalo neki od psihijatrijskih poremećaja u anamnezi, i razlika između grupa nije statistički značajna. Statistička analiza je pokazala da su psihijatrijski poremećaji koji su evidentirani u anamnezi ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV bili: anksiozni poremećaji (61%), poremećaji ličnosti (17%) i zloupotreba psihoaktivnih supstanci (22%). Psihijatrijski poremećaji koji su evidentirani u anamnezi ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV bili su: anksiozni poremećaji (64%), poremećaji ličnosti (14%), zloupotreba psihoaktivnih supstanci (22%).

Na početku ispitivanja 15,5 % ispitanika koji su bili na tretmanu PEG-IFN- α -2a+ RBV su primali psihijatrijsku terapiju, i to su bili benzodijazepini. U grupi koja nije bila na tretmanu PEG-IFN- α -2a+RBV, na početku ispitivanja psihijatrijsku terapiju je primalo 17,5 % ispitanika (benzodijazepini). Statističkom analizom nije uočena razlika između ispitivanih grupa.

Tabela 2. Karakteristike koje se odnose na hronični hepatitis C

	Grupa		Vrednost testa	p
	sa PEG-IFN- α -2a +RBV	bez PEG-IFN- α -2a +RBV		
Vreme dijagnostikovanja HHC (godine \pm SD)	4,36 \pm 4,46	4,25 \pm 4,51	$\chi^2=1,248^{**}$	0,741
Način transmisije HHC (%)				
Putem krvi (Transfuzija)	28	23		
Upotreba PAS i.v	22	22		
Seksualni kontakt	1	2		
Nepoznato	49	52	Z=-0,635*	0,526
Genotip virusa (%)				
1	72	/		
2	12	/		
3	13	/		
4	3	/		

* - Mann-Whitney Test

** - Pearson Chi-Square

HHC - Hronični hepatitis C

PAS- psihoaktivne supstance

PEG-IFN- α -2a+RBV-Pegilovani interferon- alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

U tabeli 2 su prikazane karakteristike koje se odnose na hronični hepatitis C, i to vreme dijagnostikovanja hroničnog hepatitisa C (izraženo u godinama), način transmisije i genotip virusa. Iz tabele se vidi da je u grupi ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV, HHC dijagnostikovana pre prosečno 4,36 godina, a u grupi ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV pre prosečno 4,25 godina. Ne postoji statistički značajna razlika u vremenu dijagnostikovanja HHC između ispitivanih grupa.

Kod najvećeg broja ispitanika (49 % kod grupe sa terapijom PEG-IFN- α -2a i 52 % kod grupe bez terapije PEG-IFN- α -2a) način transmisije HCV infekcije je nepoznat. Kada je uzrok poznat, kod najvećeg broja ispitanika je putem transfuzije krvi (28 % kod ispitanika sa terapijom PEG-IFN- α -2a+RBV i 23 % kod ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV), dok je najmanji broj ispitanika HHC dobio putem seksualnog kontakta (1% kod grupe sa terapijom PEG-IFN- α -2a+RBV i 2 % kod grupe bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV).

Najveći ispitanika imao je genotip virusa 1 (72 %), a najmanji broj njih genotip virusa 4 (3 %).

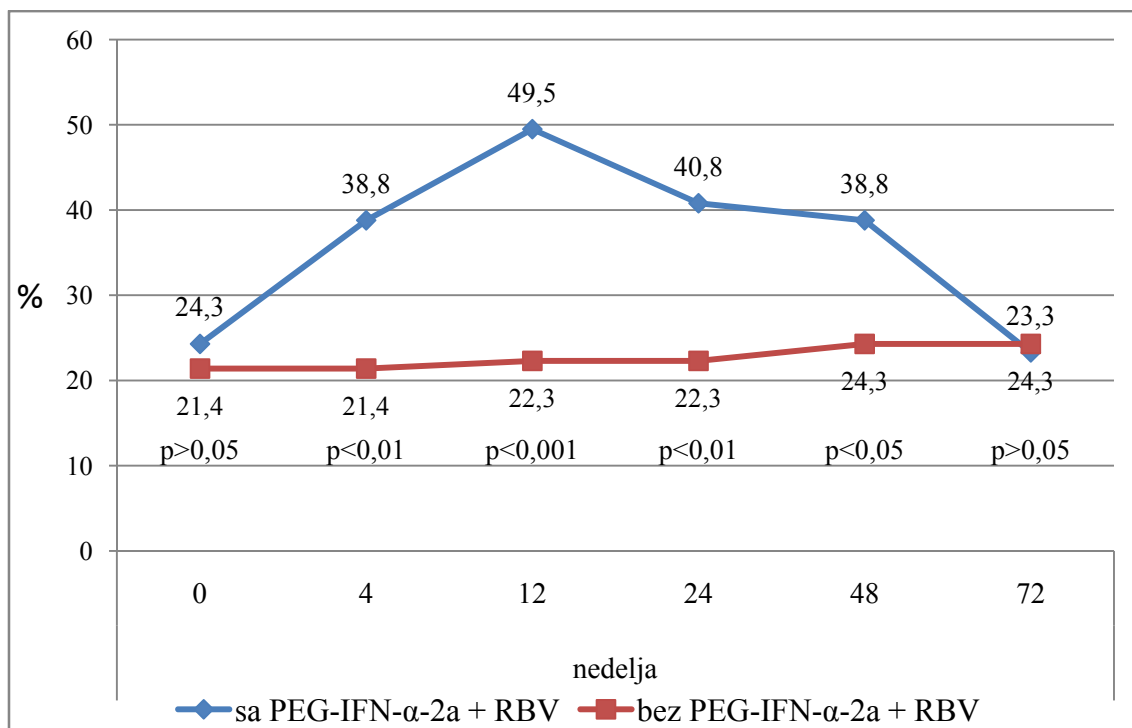
Tabela 3. Karakteristike koje se odnose na terapiju pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

	Grupa
	sa PEG-IFN- α -2a+RBV
Dužina terapije PEG-IFN-α-2a+RBV (nedelje \pm SD)	41,94 \pm 10,47
Doza PEG-IFN-α-2a (mcg) (%)	
180	43
135	57
Doza ribavirina (mg) (%)	
800	17
1000	52
1200	31

PEG-IFN- α -2a + RBV-Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

Tabela 3 prikazuje karakteristike koje se odnose na terapiju pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom. Iz tabele se vidi da je prosečna dužina terapije PEG-IFN- α -2a iznosila 41,94 nedelja. Najveći broj ispitanika (57 %) je primao dozu PEG-IFN- α -2a od 180 mcg, dok je najveći broj ispitanika (52 %) primao dozu ribavirina od 1000 mg.

4.2. Učestalost i stepen depresivnosti prema Hamiltonovoj skali za procenu depresivnosti



* - Pearson Chi-Square

PEG-IFN-α-2a+RBV - Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom
HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

Grafikon 1. Učestalost pojave depresivnosti kod obe ispitivane grupe (HAMD skala)

Grafikon 1 prikazuje učestalost depresivnosti kod ispitanika sa i bez terapije PEG-IFN-α-2a + RBV. Na grafikonu je pokazano da osim na početku i na 72. nedelji ispitivanja, na svim ostalim kontrolnim pregledima učestalost depresivnosti je bila veća kod ispitanika na terapiji PEG-IFN-α-2a + RBV, i razlika između ispitivanih grupa je statistička značajna. Najveća razlika je evidentirana na 12. nedelji ispitivanja ($p<0,001$), kada je kod 49,5 % ispitanika na terapiji PEG-IFN-α-2a + RBV evidentirana depresivna simptomatologija, za razliku od grupe ispitanika koji ne primaju navedenu terapiju, kod koje je učestalost depresivne simptomatologije iznosila 22,3 %.

Tabela 4. Jačina depresivnosti (skorovi) prema skali HAMD kod obe ispitivane grupe

Nedelje	Grupa	HAMD				Z	P
		SD	Sr. vrednost	Minimum	Maksimum		
0	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	5,69	6,08	0	26	-0,44	0,660
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	5,03	5,57	0	25		
	Ukupno	5,36	5,83	0	26		
4	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	5,31	7,54	0	20	-3,226	0,001
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	5,07	5,53	0	26		
	Ukupno	5,27	6,54	0	26		
12	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	6,93	9,34	0	25	-3,909	0,000
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	4,98	5,61	0	26		
	Ukupno	6,31	7,48	0	26		
24	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	6,10	8,01	0	23	-2,938	0,003
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	5,16	5,70	0	27		
	Ukupno	5,76	6,85	0	27		
48	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	6,00	7,64	0	23	-2,079	0,038
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	5,17	5,91	0	26		
	Ukupno	5,66	6,78	0	26		
72	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	4,89	5,03	0	22	-1,726	0,084
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	5,10	5,98	0	26		
	Ukupno	5,01	5,50	0	26		

* - Mann-Whitney Test

HAMD - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

PEG-IFN- α -2a+RBV - Pegilovani interferon alfa u kombinaciji sa ribavirinom

Statistički značajna razlika jačine depresivnosti (srednje vrednosti skorova) između ispitivanih grupa je evidentirana na 4. ($p=0,001$), 12. ($p<0,001$), 24. ($p=0,003$) i 48. ($p=0,038$) nedelji, a najveća razlika je na 12 nedelji ($p<0,001$).

Tabela 5. Promene jačine depresivnosti (skorova) prema skali HAMD u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV

Nedelje	Srednja vrednost promene HAMD skora	SD	Z	P
0 vs. 4	1,47	4,64	-3,544	0,000
0 vs. 12	3,26	4,94	-5,726	0,000
0 vs. 24	1,93	4,83	-3,791	0,000
0 vs. 48	1,56	4,65	-3,255	0,001
0 vs. 72	-1,05	3,56	3,687	0,000

* - Wilcoxon Signed Ranks Test (Vilkoksonov test vezanih rangova)

HAMD - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

U tabeli 5 je prikazana statistička analiza promena jačine depresivnosti (srednje vrednosti skorova) prema skali HAMD u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na vrednosti na početku ispitivanja. Rezultati pokazuju da su tokom celokupnog tretmana evidentirane statistički značajno više vrednosti skorova prema HAMD skali u odnosu na početak tretmana, osim na poslednjem pregledu (72. nedelja ispitivanja) kada su pokazane niže vrednosti skorova u odnosu na početak ispitivanja ($p < 0,001$).

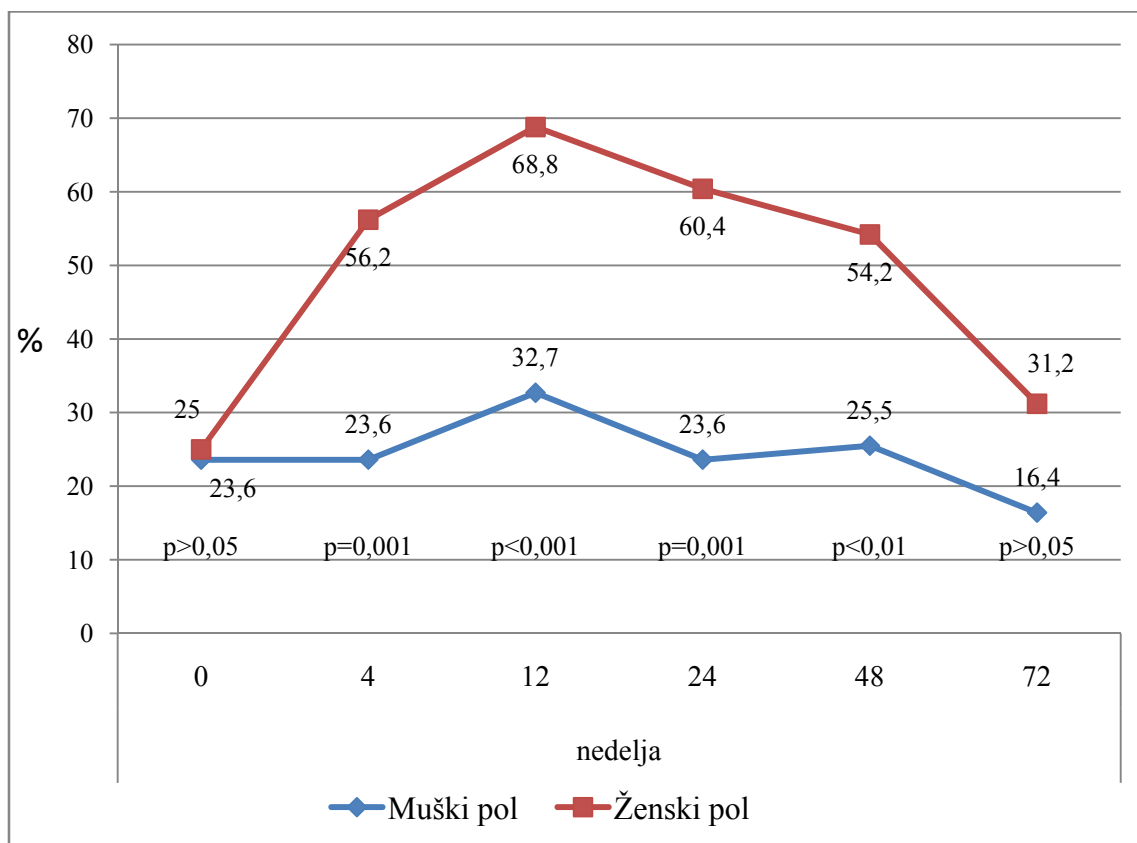
Tabela 6. Promene jačine depresivnosti (skorova) prema skali HAMD u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+ RBV

Nedelje	Srednja vrednost promene HAMD skora	SD	Z	P
0 vs. 4	-0,04	0,63	-0,637	0,524
0 vs. 12	0,04	0,70	-0,713	0,476
0 vs. 24	0,13	1,36	-0,692	0,489
0 vs. 48	0,34	1,62	-2,204	0,027
0 vs. 72	0,41	1,59	-3,077	0,002

* - Wilcoxon Signed Ranks Test (Vilkoksonov test vezanih rangova)

HAMD - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

U tabeli 6 je prikazana statistička analiza promena jačine depresivnosti (srednje vrednosti skorova) prema skali HAMD u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na vrednosti na početku ispitivanja. Rezultati pokazuju da nakon 4, 12 i 24 nedelje nije bilo statistički značajne razlike, dok su nakon 48. nedelje ($p = 0,027$) i 72. nedelje ($p = 0,002$) zabeležene značajno više vrednosti skorova prema skali HAMD u odnosu na početak ispitivanja.

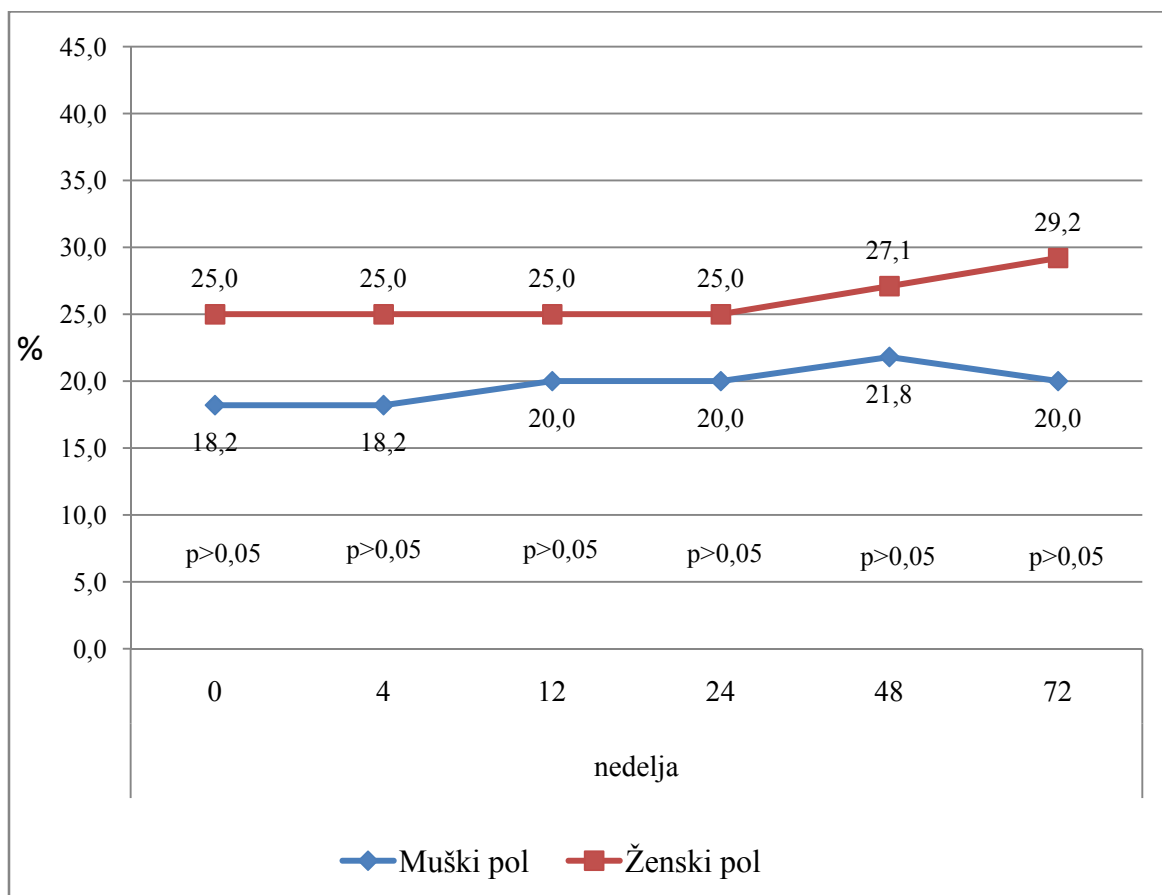


* - Pearson Chi-Square

HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

Grafikon 2. Učestalost pojave depresivnosti u odnosu na pol u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV (prema skali HAMD)

U grafikonu 2 su prikazane polne razlike u učestalosti depresivnosti kod ispitanika koji primaju terapiju PEG-IFN- α -2a+RBV. Iz grafikona se vidi je učestalosti pojave depresivnosti bila statistički značajno veća kod osoba ženskog pola tokom celokupnog tretmana navedenom terapijom. Najveća razlika je evidentirana na 12. nedelji terapije kada je kod 68,8 % ispitanika ženskog pola i 32,7 % ispitanika muškog pola evidentirana depresivna simptomatologija, i razlika je visoko statistički značajna (p<0,001). Pre početka tretmana PEG-IFN- α -2a+RBV, kao i 24 nedelje po završetku navedene terapije (72 nedelja ispitivanja) učestalost depresivnosti se nije razlikovala između ispitanika muškog i ženskog pola.

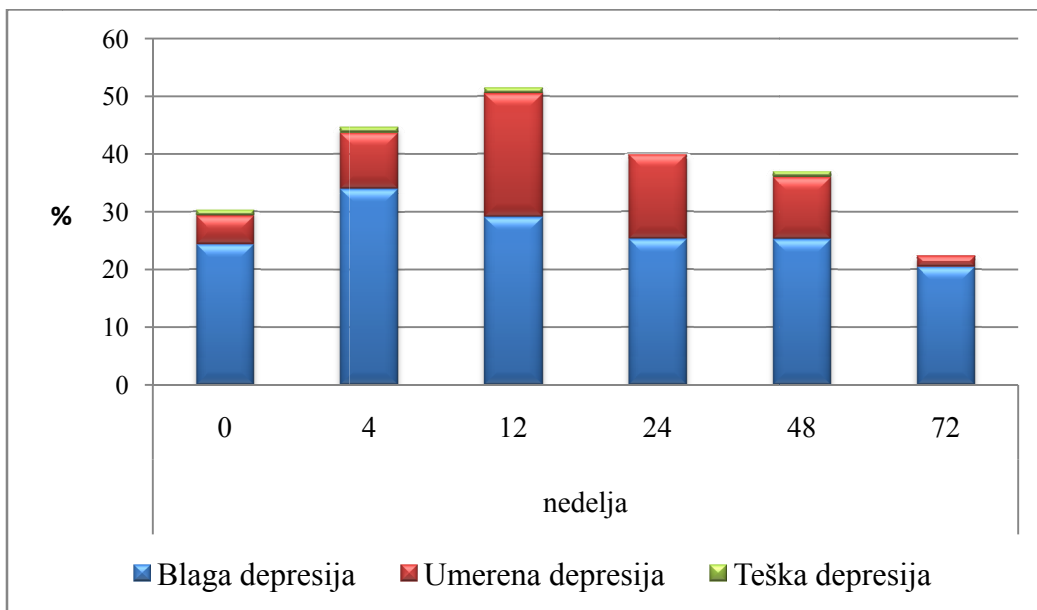


* - Pearson Chi-Square (Hi-kvadrat test)

HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

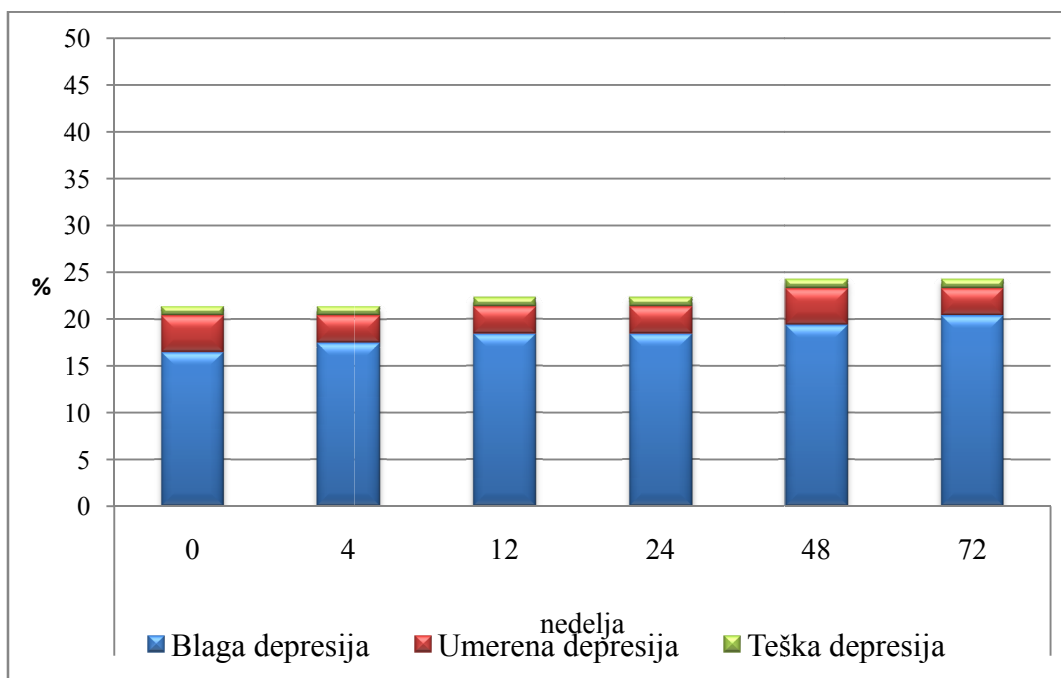
Grafikon 3. Učestalost pojave depresivnosti u odnosu na pol u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+ RBV (prema skali HAMD)

U grafikonu 3 su prikazane polne razlike u učestalosti pojave depresivnosti kod grupe koja ne prima terapiju PEG-IFN- α -2a+RBV. Rezultati pokazuju da ni na jednom pregledu tokom ispitivanja nije evidentirana statistički značajna razlika u učestalosti depresivne simptomatologije između ispitanika muškog i ženskog pola kod grupe bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV.



Grafikon 4. Raspodela ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na stepen depresivnosti (prema skali HAMD)

U grafikonu 4 je prikazan stepen depresivnosti (blaga, umerena, teška) kod ispitanika koji primaju PEG-IFN- α -2a+RBV. U odnosu na ovo obeležje posmatranja vidi se da je tokom celokupnog tretmana PEG-IFN- α -2a+RBV najviše bila zastupljena blaga, zatim umerena, a najmanje teška depresivnost (Grafikon 4).



Grafikon 5. Raspodela ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na stepen depresivnosti (prema skali HAMD)

U grafikonu 5 je prikazan stepen depresivnosti (blaga, umerena, teška) kod ispitanika koji ne primaju terapiju PEG-IFN- α -2a+RBV. Rezultati pokazuju da kao i u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV, kod ispitanika bez navedene terapije najčešća je bila blaga depresivnost, zatim srednja, a najmanje teška depresivna simptomatologija.

Tabela 7. Statistička analiza razlike učestalosti različitih stepena depresije (prema skali HAMD) kod obe ispitivane grupe

Nedelja	Grupa (%)	Blaga depresija	Umerena depresija	Teška depresija	p
0	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	18,4	3,9	1,9	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	16,5	3,9	1	
4	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	30,1	8,7	0	p<0,05
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	17,5	2,9	1	
12	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	28,2	20,4	1	p<0,001
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	18,4	2,9	1	
24	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	26,2	14,6	0	p<0,01
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	18,4	2,9	1	
48	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	26,2	12,6	0	p<0,05
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	19,4	3,9	1	
72	Sa PEG-IFN- α -2a +RBV	21,4	1,9	0	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α -2a +RBV	20,4	2,9	1	

*Pearson's Chi-Square test (Hi-kvadrat test)

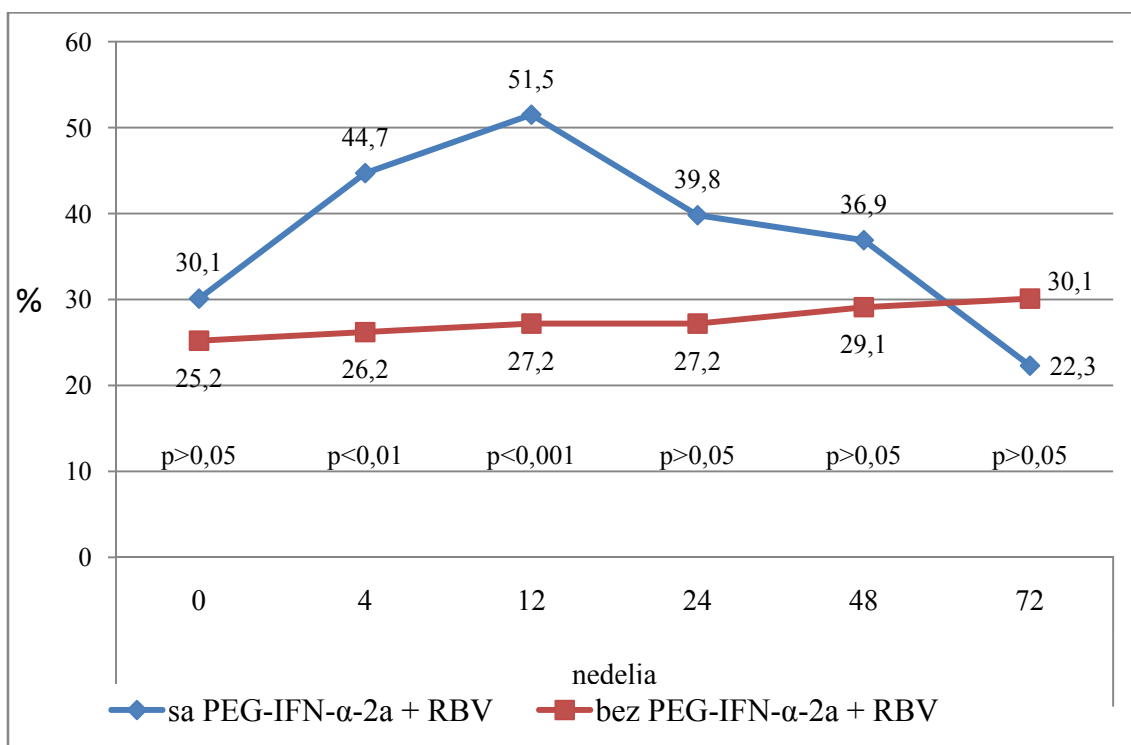
HAMD - Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

PEG-IFN- α -2a + RBV – Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

Osim na početku ispitivanja i 72. nedelji, tokom celokupnog ispitivanja evidentirana je značajna razlika u odnosu na stepen depresivnosti između ispitivanih grupa. Najveća razlika je bila na 12. nedelji ispitivanja (p<0,001).

Na 12. nedelji ispitivanja kada je najveći broj ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV imao simptome depresivnosti, najviše je bila zastupljena blaga depresivna simptomatologija (28,2 % ispitanika), a najmanje teška depresivnost, njih 1 %. Kod ispitanika bez navedene terapije na 72. nedelji ispitivanja, u vremenskom periodu kada je u ovoj grupi bila najveća učestalost depresivnosti, takođe je najviše zastupljena blaga depresivnost (20,4 %), a najmanje teška depresivna simptomatologija (1%) (Tabela 7).

4.3. Učestalost i stepen depresivnosti prema Montgomery-Ašberg skali za procenu depresivnosti



Grafikon 6. Učestalost pojave depresivnosti kod obe ispitivane grupe (prema MADRS skali)

*Pearson's Chi-Square test (Hi-kvadrat test)

PEG-IFN-α-2a+RBV – Pegilovani interferon alfa u kombinaciji sa ribavirinom

MADRS - Montgomery-Ašberg skala za procenu depresivnosti

Rezultati pokazuju da osim na 72. nedelji kada je evidentirano više ispitanika sa depresivnom simptomatologijom u grupi bez terapije PEG-IFN-α-2a+RBV (ne postoji statistički značajna razlika), na svim ostalim pregledima je pokazana veća učestalost depresivne simptomatologije u grupi ispitanika na terapiji PEG-IFN-α-2a+RBV, a razlika je statistički značajna na 4. nedelji (44,7 % ispitanika na terapiji PEG-IFN-α-2a+RBV i 26,2 % ispitanika bez navedene terapije) ($p<0,01$) i na 12. nedelji ispitivanja (51,5 % ispitanika na terapiji PEG-IFN-α-2a+RBV i 27,2 % ispitanika bez navedene terapije) ($p<0,001$).

Tabela 8. Jačina depresivnosti (skorovi) prema skali MADRS kod obe ispitivane grupe

Nedelje	Grupa (%)	Srednja vrednost	SD	Mini-mum	Maksi-mum	Z	p
0	Sa PEG-IFN- α -2a+RBV	6,32	6,31	0	35	-0,721	0,471
	Bez PEG-IFN- α -2a+RBV	5,51	5,35	0	26		
	Ukupno	5,92	5,85	0	35		
4	Sa PEG-IFN- α -2a+RBV	7,76	6,58	0	35	-2,783	0,005
	Bez PEG-IFN- α -2a+RBV	5,50	5,15	0	21		
	Ukupno	6,63	6,00	0	35		
12	Sa PEG-IFN- α -2a+RBV	9,65	7,66	0	35	-4,122	0,000
	Bez PEG-IFN- α -2a+RBV	5,51	5,18	0	21		
	Ukupno	7,58	6,84	0	35		
24	Sa PEG-IFN- α -2a+RBV	8,05	6,66	0	22	-2,862	0,004
	Bez PEG-IFN- α -2a+RBV	5,58	5,16	0	21		
	Ukupno	6,82	6,07	0	22		
48	Sa PEG-IFN- α -2a+RBV	7,41	6,86	0	35	-1,498	0,134
	Bez PEG-IFN- α -2a+RBV	5,82	5,18	0	21		
	Ukupno	6,61	6,12	0	35		
72	Sa PEG-IFN- α -2a+RBV	5,15	4,98	0	21	-1,049	0,294
	Bez PEG-IFN- α -2a+RBV	5,89	5,34	0	25		
	Ukupno	5,52	5,16	0	25		

* - Mann-Whitney Test

PEG-IFN- α -2a +RBV-Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom
MADRS-Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti

U tabeli 8 je prikazana statistička analiza jačine depresivnosti (skorovi) prema Montgomeri-Ašberg skali za procenu depresivnosti kod obe ispitivane grupe. Statistički značajna razlika jačine depresivnosti između ispitivanih grupa je evidentirana na 4. (p=0,005), 12. (p<0,001) i 24. (p=0,004) nedelji ispitivanja. Najveća razlika je bila na 12. nedelji ispitivanja (p<0,001).

Najviši skorovi depresivnosti na MADRS skali su evidentirani u vremenskom periodu kada su evidentirane najveće učestalosti depresivne simptomatologije, i to na 12. nedelji ispitivanja kod grupe na terapiji PEG-IFN- α -2a +RBV (9,65) i na 72. nedelji ispitivanja (5,89) kod grupe bez navedene terapije.

Tabela 9. Promene jačine depresivnosti (skorova) prema skali MADRS u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV

Nedelje	Srednja vrednost promene MADRS skora	SD	Z	P
0 vs. 4	1,44	4,66	-3,615	0,000
0 vs. 12	3,33	6,15	-5,237	0,000
0 vs. 24	1,73	5,55	-3,083	0,002
0 vs. 48	1,09	5,18	-1,928	0,054
0 vs. 72	-1,17	4,48	-2,942	0,003

* - Wilcoxon Signed Ranks Test (Vilkoksonov test vezanih rangova)
 PEG-IFN- α -2a+RBV - Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom
 MADRS-Montgomeri - Ašberg skala za procenu depresivnosti

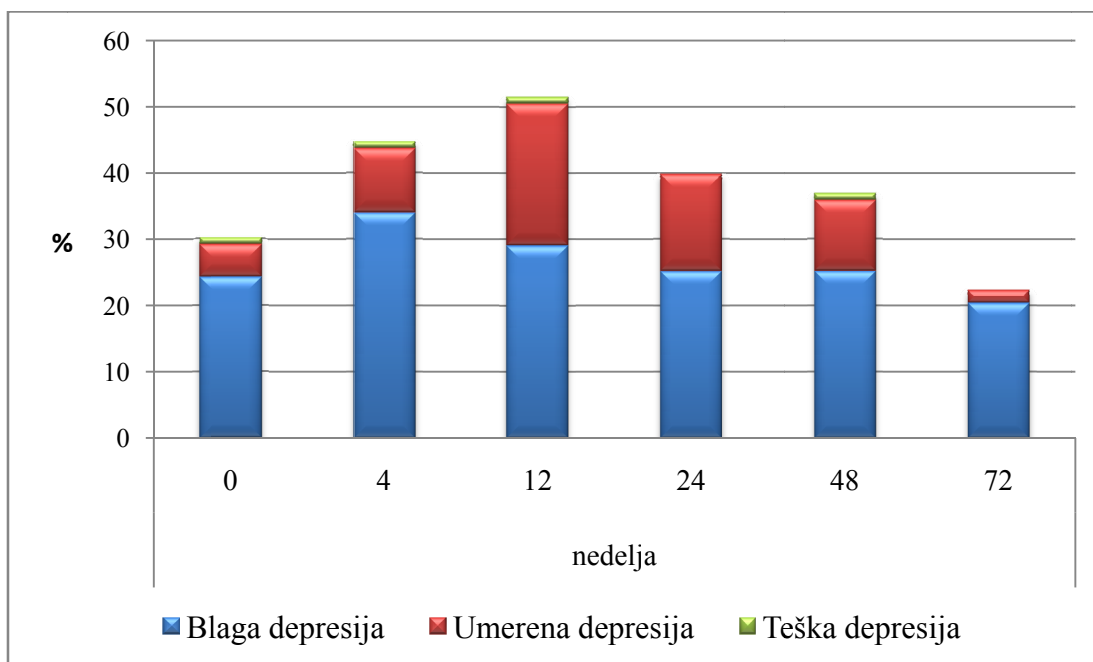
U tabeli 9 je prikazana statistička analiza promene jačine depresivnosti (srednje vrednosti skorova) prema MADRS skali u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na vrednosti na početku ispitivanja. Tokom celokupnog tretmana evidentirane su statistički značajno više vrednosti skorova prema MADRS skali u odnosu na početak tretmana, a najveća razlika evidentirana je nakon 12 nedelja terapije.

Tabela 10. Promene jačine depresivnosti (skorova) prema skali MADRS u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV

Nedelje	Srednja vrednost promene MADRS skora	SD	Z	P
0 vs. 4	0,01	1,13	-0,399	0,690
0 vs. 12	0,00	1,08	-0,616	0,538
0 vs. 24	-0,07	1,52	-0,121	0,904
0 vs. 48	-0,30	1,74	-2,110	0,035
0 vs. 72	-0,38	1,62	-2,161	0,031

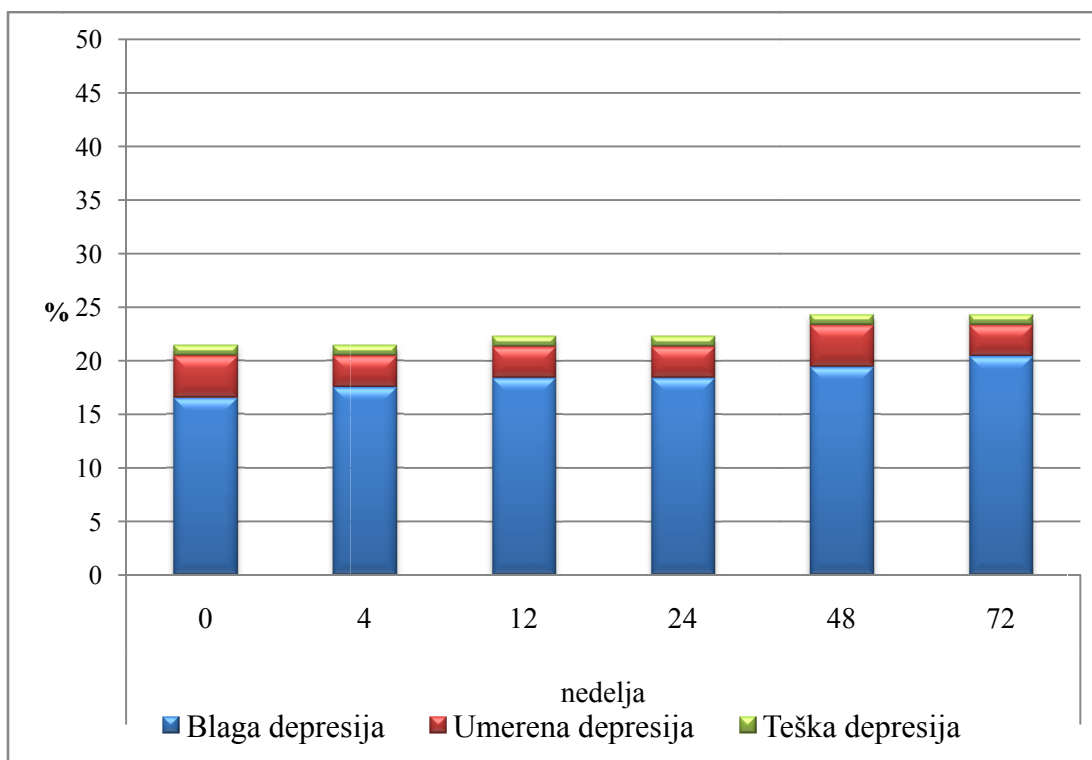
*Wilcoxon Signed Ranks Test (Vilkoksonov test vezanih rangova)
 PEG-IFN- α -2a+RBV-Pegilovani interferon alfa u kombinaciji sa ribavirinom
 MADRS-Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti

U tabeli 10 je prikazana statistička analiza promene jačine depresivnosti (srednje vrednosti skorova) prema MADRS skali. U grupi ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a+ RBV osim na 48. nedelji i 72. nedelji ispitivanja kada su evidentirane statistički značajno veće vrednosti skorova na skali MADRS u odnosu na početak ispitivanja, na ostalim pregledima nije bilo statistički značajnog povećanja skorova u odnosu na početak ispitivanja.



Grafikon 7. Raspodela ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na stepen depresivne simptomatologije (prema Montgomeri-Ašberg skali)

Tokom tretmana PEG-IFN- α -2a+RBV najviše je bila zastupljena blaga, zatim umerena, a najmanje teška depresivna simptomatologija (Grafikon 7).



Grafikon 8. Raspodela ispitanika u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na stepen depresivne simptomatologije (prema Montgomeri-Ašberg skali)

Grafikon 8 prikazuje stepen depresivnosti (blaga, umerena, teška) kod ispitanika koji ne primaju terapiju PEG-IFN- α -2a+RBV. Najviše je bila zastupljena blaga, zatim umerena, a najmanje teška depresija.

Tabela 11. Statistička analiza razlike učestalosti različitih stepena depresije (prema skali MADRS) kod obe ispitivane grupe

Nedelje	Grupa (%)	Blaga depresija	Umerena depresija	Teška depresija	p
0	Sa PEG-IFN- α +RBV	24,3	4,9	1	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	21,4	3,9	0	
4	Sa PEG-IFN- α +RBV	34	9,7	1	p<0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	23,3	2,9	0	
12	Sa PEG-IFN- α +RBV	29,1	21,4	1	p<0,001
	Bez PEG-IFN- α +RBV	23,3	3,9	0	
24	Sa PEG-IFN- α +RBV	25,2	14,6	0	p=0,01
	Bez PEG-IFN- α +RBV	24,3	2,9	0	
48	Sa PEG-IFN- α +RBV	25,2	10,7	1	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	26,2	2,9	0	
72	Sa PEG-IFN- α +RBV	20,4	1,9	0	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	27,2	2,9	0	

*Pearson's Chi-Square test (Hi-kvadrat test)

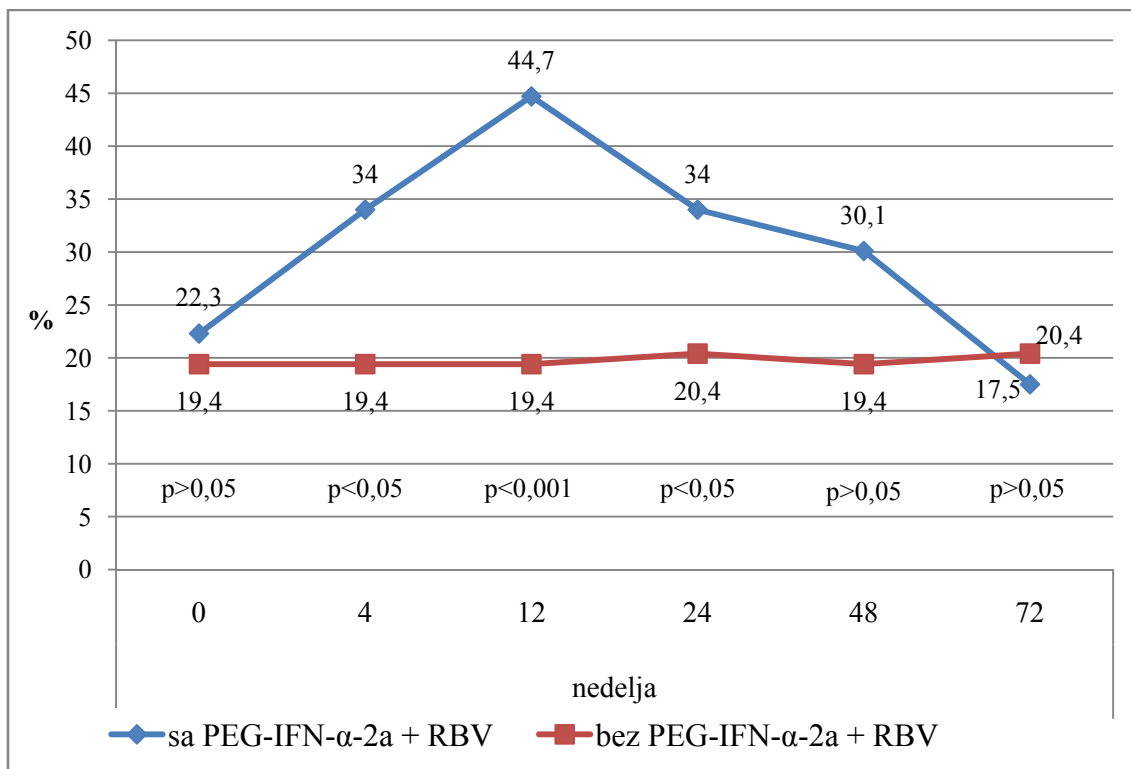
PEG-IFN- α +RBV-Pegilovani interferon alfa u kombinaciji sa ribavirinom

MADRS-Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti

Statistička analiza u ispitivanim grupama pokazuje da na 4. nedelji (p<0,05), 12 nedelji (p<0,001) i 24. nedelji (p=0,01) postoji statistička razlika u stepenu depresivnosti između ispitivanih grupa.

Rezultati pokazuju da je tokom celokupnog ispitivanja kod obe grupe ispitanika najviše zastupljena blaga depresivna simptomatologija, dok je najmanje evidentirana teška depresivnost. Na 12. nedelji ispitivanja kada je najveći broj ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV imao simptome depresivnosti, najviše je bila zastupljena blaga depresivnost (29,1 %), a najmanje teška depresivna simptomatologija (1 %). Kod ispitanika bez navedene terapije na 72. nedelji ispitivanja, u vremenskom periodu kada je najveća učestalost depresivnosti u ovoj grupi, takođe je najviše zastupljena blaga depresivnost (27,2 %), dok nije bilo ispitanika sa teškom depresivnom simptomatologijom (Tabela 11).

4.4. Učestalost i stepen depresivnosti prema Zungovoj skali za samoprocenu depresivnosti



*Pearson's Chi-Square test (Hi-kvadrat test)

PEG-IFN- α -2a+RBV-Pegilovani interferon alfa u kombinaciji sa ribavirinom
ZUNG – Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Grafikon 9. Učestalost pojave depresivnosti kod obe ispitivane grupe (prema ZUNG skali)

Grafikon 9 prikazuje veću učestalost pojave depresivnosti kod ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV na 4. (p<0,05), 12. (p<0,001) i 24. (p<0,05) nedelji ispitivanja. Najveća razlika je evidentirana na 12. nedelji (p<0,001), kada je kod 44,7 % ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV i kod 19,4 % ispitanika bez navedene terapije evidentirana depresivna simptomatologija. Na ostalim pregledima nije bilo statistički značajne razlike u učestalosti depresivnosti između ispitivanih grupa.

Tabela 12. Promene jačine depresivnosti (skorova) prema skali ZUNG u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV

Nedelje	Srednja vrednost promene ZUNG skora	SD	Z	p
0 vs. 4	-3,10	11,54	-3,023	0,002
0 vs. 12	-6,72	12,11	-4,835	0,000
0 vs. 24	-4,32	11,34	-3,446	0,001
0 vs. 48	-3,95	11,38	-3,289	0,001
0 vs. 72	0,77	8,87	-0,800	0,424

*Wilcoxon Signed Ranks Test (Vilkoksonov test vezanih rangova)

ZUNG- Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

PEG-IFN- α -2a+ RBV - Pegilovani interferon alfa u kombinaciji sa ribavirinom

Tabela 12 prikazuje statističku analizu promene jačine depresivnosti (srednje vrednosti skorova) prema skali ZUNG u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV. Tokom tretmana na svim pregledima evidentirane su veće vrednosti skorova skali ZUNG u odnosu na prvi pregled, a razlika je najveća nakon 12 nedelja tretmana ($p < 0,001$).

Tabela 13. Promene jačine depresivnosti (skorova) prema skali ZUNG u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV

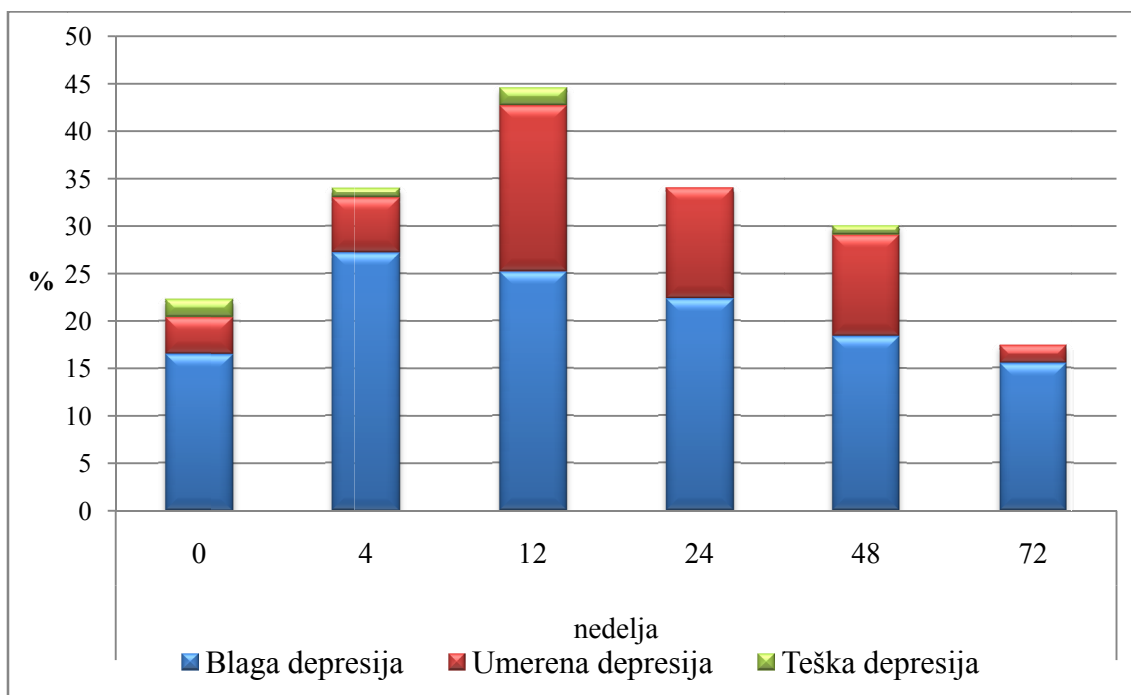
Nedelje	Srednja vrednost promene ZUNG skora	SD	Z	p
0 vs. 4	0,20	2,78	-0,390	0,697
0 vs. 12	-0,09	2,58	-1,642	0,101
0 vs. 24	-0,39	4,47	-1,808	0,071
0 vs. 48	-0,73	4,35	-2,627	0,009
0 vs. 72	-0,68	4,45	-1,414	0,157

*Wilcoxon Signed Ranks Test (Vilkoksonov test vezanih rangova)

ZUNG - Zungova skala za procenu depresivnosti

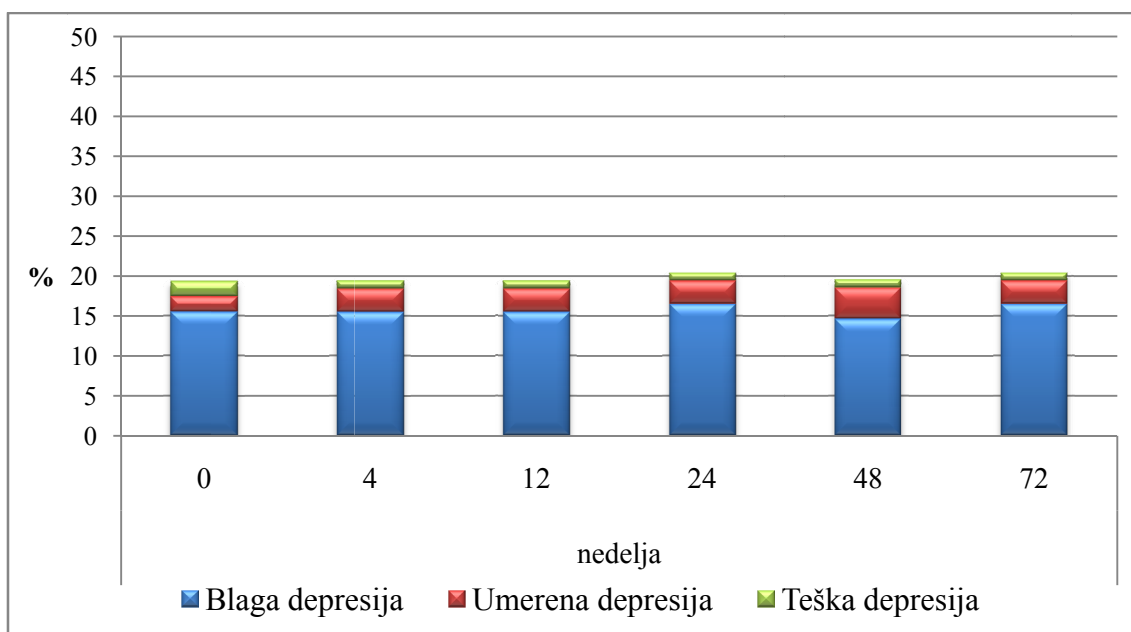
PEG-IFN- α -2a+ RBV - Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

Tabela 13 prikazuje statističku analizu promene jačine depresivnosti (srednje vrednosti skorova) prema skali ZUNG u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV. Tokom perioda ispitivanja osim na 48. nedelji ispitivanja ($p < 0,05$), nije bilo statistički značajne razlike u odnosu na početak ispitivanja.



Grafikon 10. Raspodela ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na stepen depresivnosti (prema Zungovoj skali za samoprocenu depresivnosti)

Kod najvećeg broja ispitanika bila je evidentirana blaga depresivnost, i to se nije menjalo tokom celokupnog tretmana; slede umerena, pa teška depresija (Grafikon 10).



Grafikon 11. Raspodela ispitanika u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na stepen depresivnosti (prema Zungovoj skali za samoprocenu depresivnosti)

Grafikon 11 prikazuje raspodelu ispitanika u odnosu na stepen depresivne simptomatologije kod ispitanika koji ne primaju terapiju PEG-IFN- α -2a+RBV. Najviše je bila najzastupljenija blaga depresivnost, zatim umerena, a najmanje teška depresivna simptomatologija.

Tabela 14. Statistička analiza razlike učestalosti različitih stepena depresije (prema skali ZUNG) kod obe ispitivane grupe

Nedelje	Grupa (%)	Blaga depresija	Umerena depresija	Teška depresija	p
0	Sa PEG-IFN- α +RBV	16,5	3,9	1,9	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	15,5	1,9	1,9	
4	Sa PEG-IFN- α +RBV	27,2	5,8	1	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	15,5	2,9	1	
12	Sa PEG-IFN- α +RBV	25,2	17,5	1,9	p<0,001
	Bez PEG-IFN- α +RBV	15,5	2,9	1	
24	Sa PEG-IFN- α +RBV	22,3	11,7	0	p<0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	16,5	2,9	1	
48	Sa PEG-IFN- α +RBV	18,4	10,7	1	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	14,6	3,9	1	
72	Sa PEG-IFN- α +RBV	15,5	1,9	0	p>0,05
	Bez PEG-IFN- α +RBV	16,5	2,9	1	

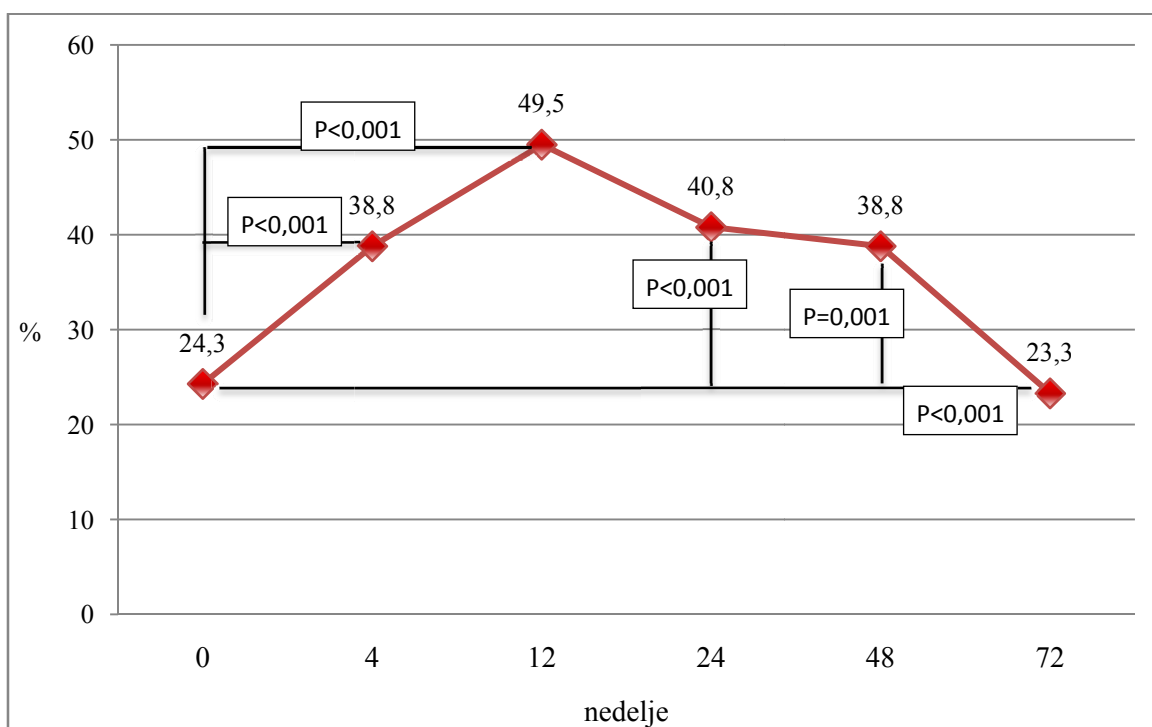
*Pearson's Chi-Square test (Hi-kvadrat test)

PEG-IFN- α -2a+RBV - Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

U ispitivanim grupama statistička analiza razlike učestalosti stepena depresivnosti pokazuje da je najveća razlika između ispitanika sa i bez terapije PEG-IFN- α -2a+ RBV na 12. nedelji ispitivanja (p<0,001).

Rezultati pokazuju da je tokom celokupnog ispitivanja kod obe grupe ispitanika najviše zastupljena blaga depresivna simptomatologija, dok je najmanje evidentirana teška depresivnost. Na 12 nedelji ispitivanja kada je najveći broj ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV imao simptome depresivnosti, najviše je zastupljena blaga depresivnost (25,2 %), a najmanje teška depresivna simptomatologija (1,9 %). Kod ispitanika bez navedene terapije na 72. nedelji ispitivanja, u vremenskom periodu kada je najveća učestalost depresivnosti, takođe je najviše zastupljena blaga depresivnost (16,5 %), a najmanje teška depresivnost (1 %) (Tabela 14).

4.5. Vreme javljanja depresivnosti

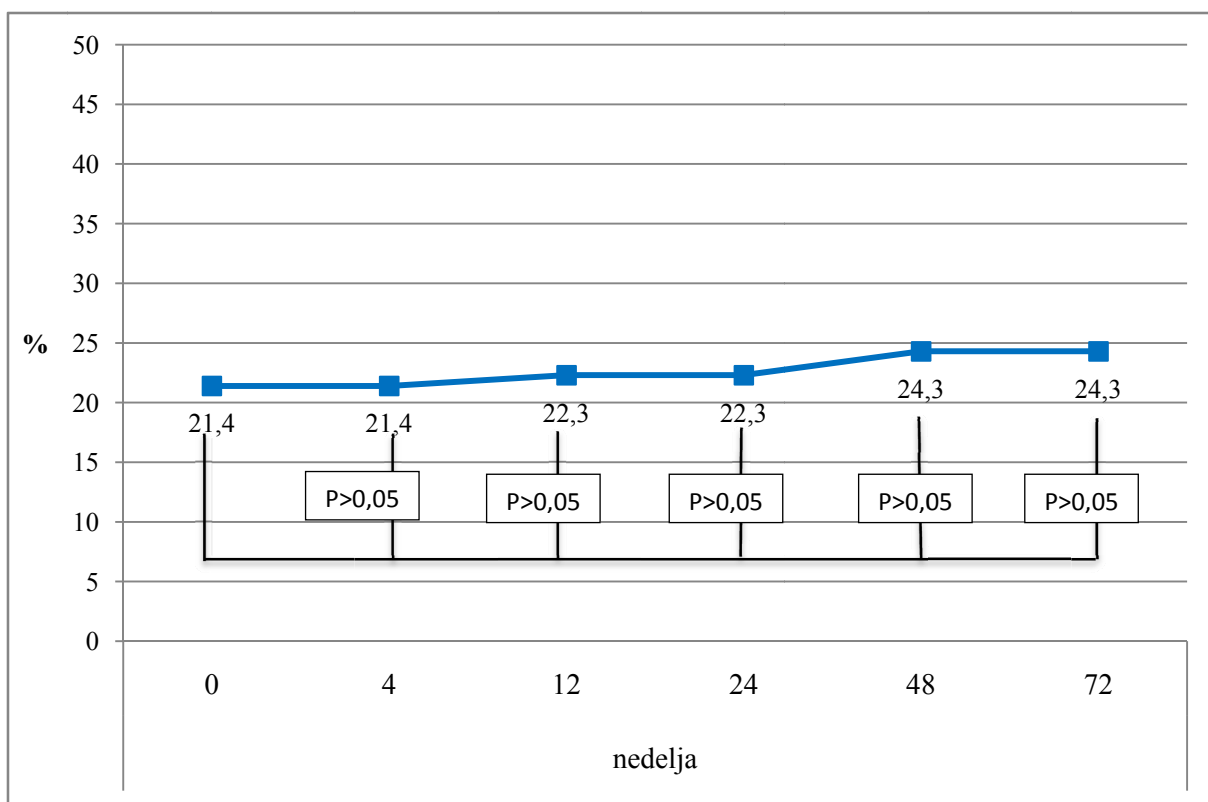


*Fridmanov test (Friedman test) za vezane uzorke

Grafikon 12. Vreme javljanja depresivnosti (prema Hamiltonovoj skali) u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV

Grafikon 12 prikazuje statističku analizu vremena javljanja depresivnosti (prema Hamiltonovoj skali) tokom tretmana PEG-IFN- α -2a+RBV. Tokom celokupnog tretmana se evidentira porast učestalosti depresivne simptomatologije, i na svim kontrolnim pregledima razlika je značajna u odnosu na početak ispitivanja. Već na 4. nedelji razlika je statistička značajna u odnosu na početak terapije ($p<0,001$), ali se maksimum javljanja depresije evidentira na 12. nedelji tretmana ($p<0,001$) kada je kod skoro polovine ispitanika (49,5%) prisutna depresivna simptomatologija.

Nakon 24 nedelje po završetku tretmana (72. nedelja) evidentira se smanjenje učestalosti depresivne simptomatologije (23,3%), i razlika je statistički značajna u odnosu na početak tretmana ($p<0,001$).

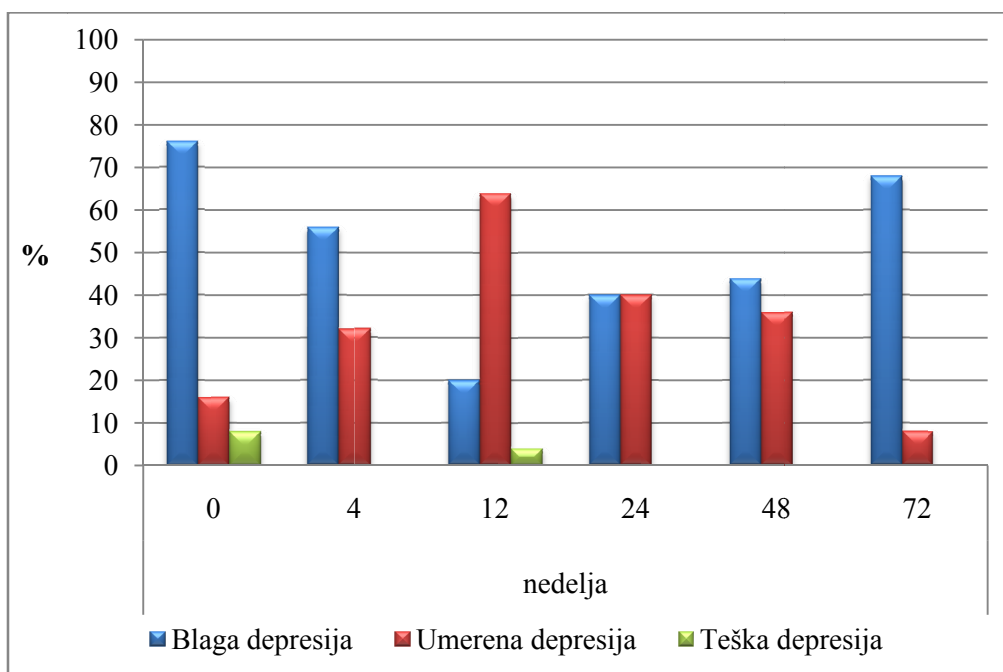


*Fridmanov test (Friedman test) za vezane uzorke
HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

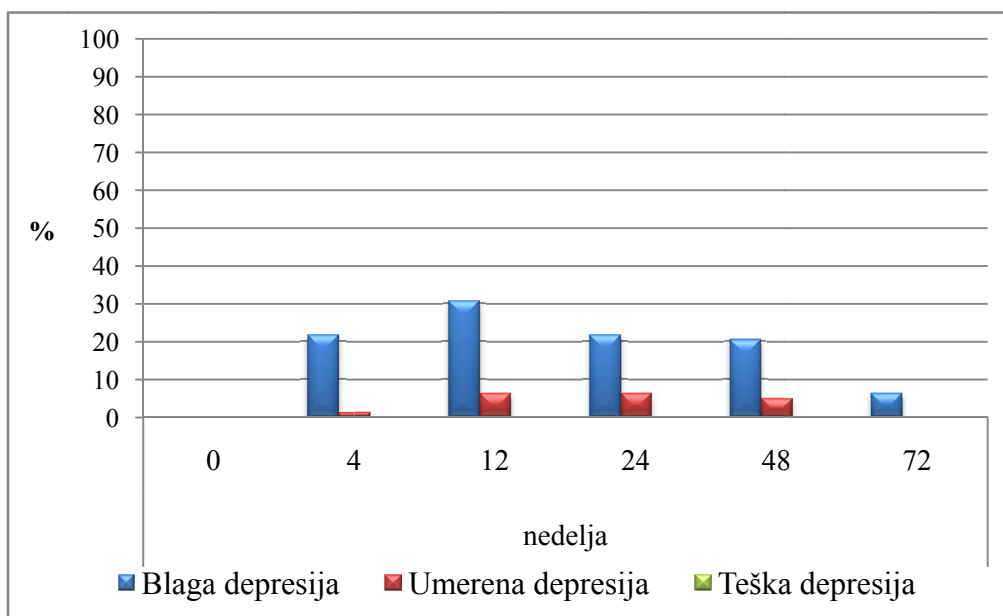
Grafikon 13. Vreme javljanja depresivne simptomatologije (prema Hamiltonovoj skali) u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+ RBV

Grafikon 13 prikazuje statističku analizu vremena javljanja depresivnosti kod ispitanika koji ne primaju terapiju PEG-IFN- α -2a + RBV. Nisu evidentirane promene učestalosti pojave depresivnosti tokom celokupnog perioda ispitivanja; blagi porast se evidentira samo na 48. nedelji ispitivanja (24,3 %) i na 72. nedelji (24,3 %), ali razlika nije statistički značajna u odnosu na početak ispitivanja (21,4 %).

4.6. Učestalost i stepen depresivnosti u odnosu prisustvo depresivne simptomatologije na početku ispitivanja

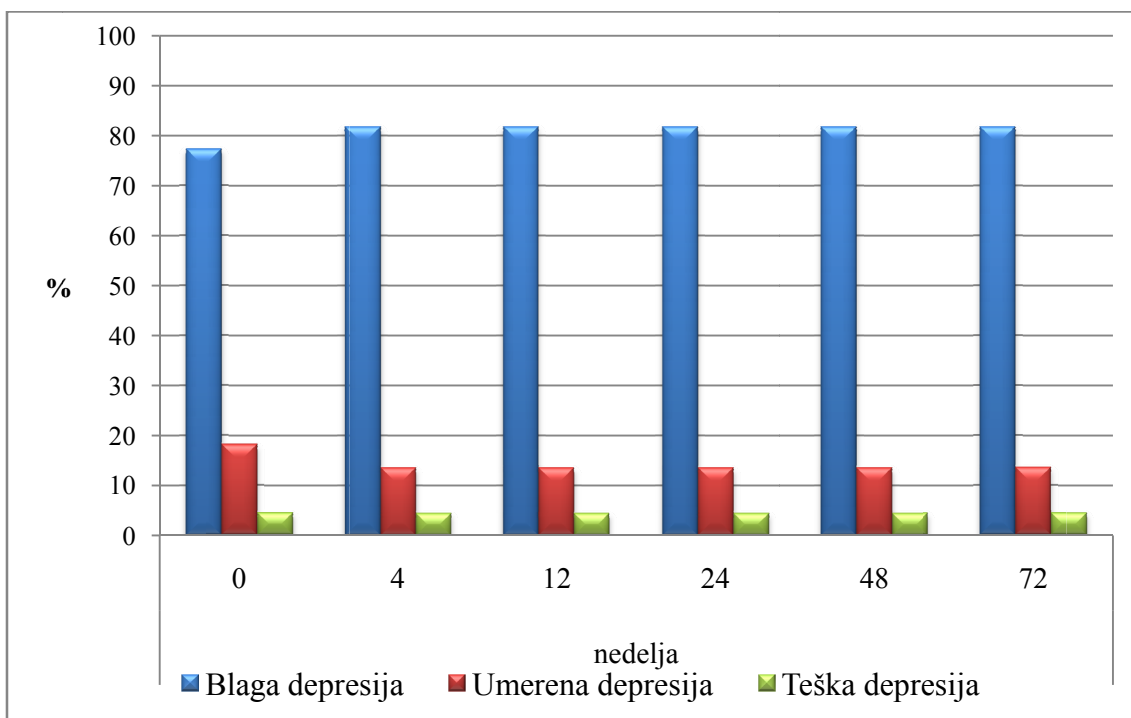


Grafikon 14. Učestalost i stepen pojave depresivnosti prema skali HAMD u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV sa depresivnom simptomatologijom na početku ispitivanja

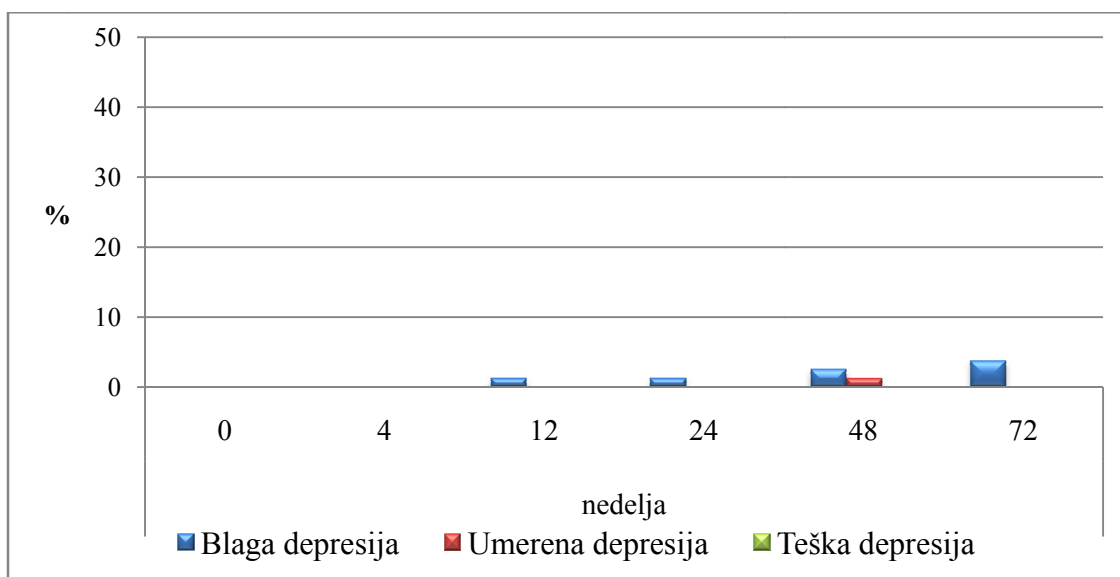


Grafikon 15. Učestalost i stepen pojave depresivnosti prema skali HAMD u grupi na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV bez depresivne simptomatologije na početku ispitivanja

Na grafikonima 14 i 15 je prikazana učestalost i stepen pojave depresivne simptomatologije tokom tretmana PEG-IFN- α -2a+RBV u odnosu na prisustvo depresivnosti na početku ispitivanja. Analiza dobijenih rezultata ukazuje da je depresivna simptomatologija veće učestalosti i težeg stepena kod ispitanika koji na početku ispitivanja imaju depresivnost u odnosu na ispitanike bez depresivne simptomatologije na početku ispitivanja.



Grafikon 16. Učestalost i stepen pojave depresivnosti (prema skali HAMD) u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV sa prisustvom depresivne simptomatologije na početku ispitivanja



Grafikon 17. Učestalost i stepen pojave depresivnosti (prema skali HAMD) u grupi bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV i bez prisustva depresivne simptomatologije na početku ispitivanja

Postoji veća učestalost i teži stepen depresivnosti kod ispitanika koji na početku ispitivanja imaju depresivnu simptomatologiju u odnosu na ispitanike bez depresivnosti na početku ispitivanja (Grafikoni 16 i 17).

4.7. Opšti klinički utisak (CGI)

Tabela 15. Raspodela ispitanika prema težini bolesti (depresivnosti) prema CGI skali

Ned- lja	Težina depresivnosti (%)	Nije bol.	Gra- nično bol.	Blago bolest.	Osred- nje bolest.	Zna- čajno bolest.	Teško bolest.	Z	p
0	Sa PEG-IFN- α - 2a +RBV	74,8	3,9	15,5	1,9	2,9	1	-0,586	0,558
	Bez PEG-IFN- α - 2a +RBV	77,7	4,9	13,6	1,9	1,9	0		
4	Sa PEG-IFN- α - 2a +RBV	59,2	6,8	26,2	5,8	1,9	0	-2,856	0,004
	Bez PEG-IFN- α - 2a +RBV	77,7	4,9	13,6	1,9	1,9	0		
12	Sa PEG-IFN- α - 2a +RBV	48,5	5,8	23,3	11,7	7,8	2,9	-4,638	0,000
	Bez PEG-IFN- α - 2a +RBV	77,7	3,9	14,6	1,9	1,9	0		
24	Sa PEG-IFN- α - 2a +RBV	60,2	4,9	20,4	11,7	2,9	0	-2,754	0,006
	Bez PEG-IFN- α - 2a +RBV	76,7	3,9	15,5	1,9	1,9	0		
48	Sa PEG-IFN- α - 2a +RBV	62,1	3,9	20,4	6,8	4,9	1,9	-2,372	0,018
	Bez PEG-IFN- α - 2a +RBV	75,7	3,9	16,5	1,9	1,9	0		
72	Sa PEG-IFN- α - 2a+RBV	78,6	2,9	15,5	1,9	1	0	-0,656	0,512
	Bez PEG-IFN- α - 2a +RBV	74,8	3,9	17,5	1,9	1,9	0		

* - Mann-Whitney Test

PEG-IFN- α -2a+ RBV - Pegilovani interferon alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom

Tabela 15 pokazuje raspodelu ispitanika sa i bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV u odnosu na težinu bolesti (depresivnosti). Analiza dobijenih rezultata ukazuje na značajno teže stanje bolesti - depresivnosti u grupi ispitanika sa terapijom PEG-IFN- α -2a + RBV u odnosu na ispitanike bez navedene terapije. Rezultati pokazuju da u težini depresivne simptomatologije postoji statistički značajna razlika između ispitivanih

grupa na 4., 12., 24. i 48. nedelji ispitivanja, a razlika je najveća na 12. nedelji ispitivanja ($p < 0,001$).

Tabela 16. Promena težine bolesti (depresivnosti) u odnosu na početak ispitivanja kod obe ispitivane grupe (CGI)

Nedelje	Sa PEG-IFN- α + RBV		Bez PEG-IFN- α + RBV	
	Z	P	Z	P
0 vs. 4	-2,877	0,004	0,000	1,000
0 vs. 12	-5,323	0,000	-0,577	0,564
0 vs. 24	-2,931	0,003	-1,342	0,180
0 vs. 48	-3,019	0,003	-1,518	0,129
0 vs. 72	-1,450	0,147	-1,890	0,059

*Wilcoxon Signed Ranks Test (Vilkoksonov test vezanih rangova)

PEG-IFN- α +RBV-Pegilovani interferon alfa u kombinaciji sa ribavirinom

U tabeli 16 je prikazana analiza promena težine bolesti - depresivnosti kod obe ispitivane grupe.

Rezultati pokazuju da se težina depresivnosti statistički značajno razlikuje tokom celokupnog tretmana u odnosu na početak ispitivanja u grupi sa terapijom PEG-IFN- α -2a+RBV, a najveća razlika je evidentirana u 12. nedelji ($p < 0,001$).

U grupi ispitanika bez navedene terapije nema statistički značajne razlike u težini depresivnosti u odnosu na početak ispitivanja u istom vremenskom periodu.

4.8. Faktori rizika za pojavu depresivne simptomatologije

Za procenu značaja pojedinih faktora rizika za pojavu depresivnosti primenjen je model multivarijantne logističke regresije. U prvom koraku univarijantnom analizom testirani su svi faktori rizika i njihova povezanost sa pojavom depresivne simptomatologije. Obeležja koja su pokazala statističku značajnost uključena su u multivarijantne modele logističke regresije, i to su: ženski pol, starost, psihijatrijski poremećaji u anamnezi i prisustvo depresivnosti na početku ispitivanja kod grupe na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV, dok su kod grupe bez navedene terapije psihijatrijski poremećaji u anamnezi i psihijatrijska terapija na početku ispitivanja.

4.8.1. Faktori rizika za pojavu depresivnosti kod ispitanika na terapiji PEG-IFN- α -2a+ RBV

Tabela 17. Multivarijantni model procene značaja faktora rizika za pojavu depresivnosti kod grupe na terapiji PEG-IFN- α -2a + RBV

Varijable u modelu	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
Ženski pol	1,906	0,512	13,869	0,000	6,729	2,467	18,354
Starost	0,019	0,020	0,923	0,337	1,019	0,980	1,060
Psihijatrijski poremećaji u anamnezi (pozitivan odgovor)	2,642	0,816	10,475	0,001	14,047	2,835	69,593
Depresivnost na početku ispitivanja	2,187	0,764	8,186	0,004	8,906	1,991	39,831
Konstanta	-1,554	0,799	3,779	0,052	0,211		

*Logistička regresiona analiza

U tabeli 17 je prikazan multivarijantni model logističke regresije kod ispitanika koji primaju terapiju PEG-IFN- α -2a+RBV. Multivarijantni model logističke regresije je

uključio pol, starost, psihijatrijske poremećaje u anamnezi i prisustvo depresivnosti na početku ispitivanja. Pokazalo se da su ženski pol, psihijatrijski poremećaji u anamnezi i depresivnost na početku ispitivanja nezavisni prediktori pojave depresivnosti tokom tretmana PEG-IFN- α -2a+RBV.

Ispitanici ženskog pola su bili pod oko 7 puta većim rizikom za razvoj depresivnosti (Exp (B)=6,729), a osobe koje imaju psihijatrijske poremećaje u anamnezi su bile pod oko 14 puta većim rizikom za razvoj depresivnosti (Exp (B)=14,047). Osobe koje su imale depresivnu simptomatologiju na početku ispitivanja su bile pod oko 9 puta većim rizikom za pojavu depresivnosti (Exp (B)=8,906).

4.8.2. Faktori rizika za pojavu depresivnosti kod ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a + RBV

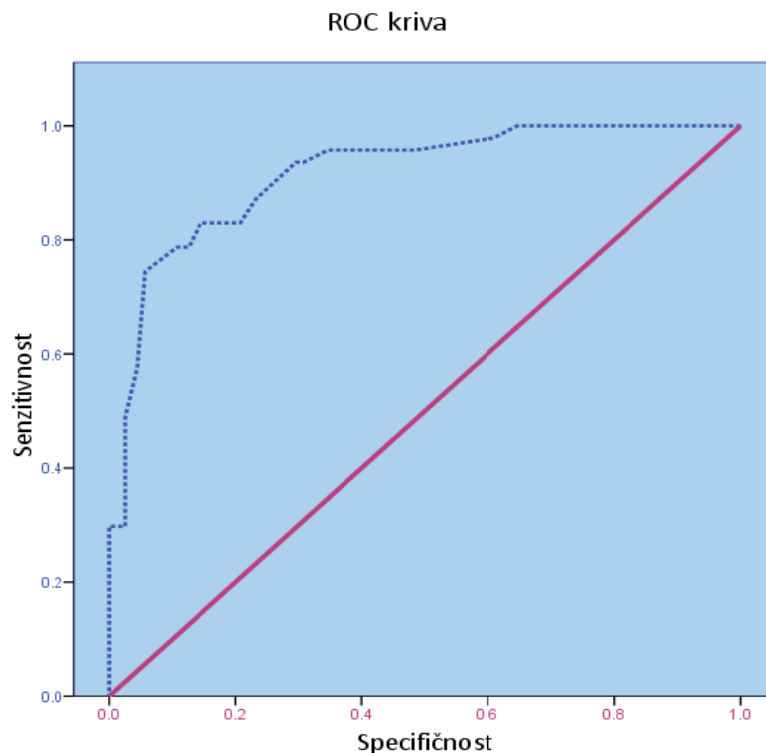
Tabela 18. Multivarijantni model procene značaja faktora rizika za pojavu depresivnosti kod ispitanika bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV

Varijable u modelu	B	S.E.	Wald	Sig.	Exp(B)	95,0% C.I.for EXP(B)	
						Lower	Upper
Psihijatrijski poremećaji u anamnezi (pozitivan odgovor)	2,062	0,633	10,596	0,001	7,861	2,271	27,206
Psihijatrijska terapija na početku ispitivanja (BDZ) (pozitivan odgovor)	2,526	0,703	12,898	0,000	12,503	3,150	49,623
Konstanta	-2,254	0,382	34,772	0,000	0,105		

*Logistička regresiona analiza
BDZ-benzodijazepini

Tabela 18 prikazuje multivarijantni model procene značaja faktora rizika za pojavu depresivnosti. U multivarijantni model za grupu bez terapije PEG-IFN- α -2a+RBV uključene su dve varijable: psihijatrijski poremećaji u anamnezi i psihijatrijska terapija na početku ispitivanja (benzodijazepini). Osobe koje su imale psihijatrijske poremećaje u anamnezi su bile pod oko 8 puta većim rizikom za pojavu depresivnosti (Exp (B) = 7,861), dok su osobe koje su imale psihijatrijsku terapiju na početku ispitivanja (benzodijazepini) bile pod oko 12 puta većim rizikom za pojavu depresivnosti (Exp (B) = 12,503), i one su nezavisni prediktori depresivnosti.

4.9. ROC kriva (Receiver operating characteristic curve) za ispitivanje specifičnosti i senzitivnosti skale ZUNG u predviđanju depresivnosti koja je određena skalom HAMD

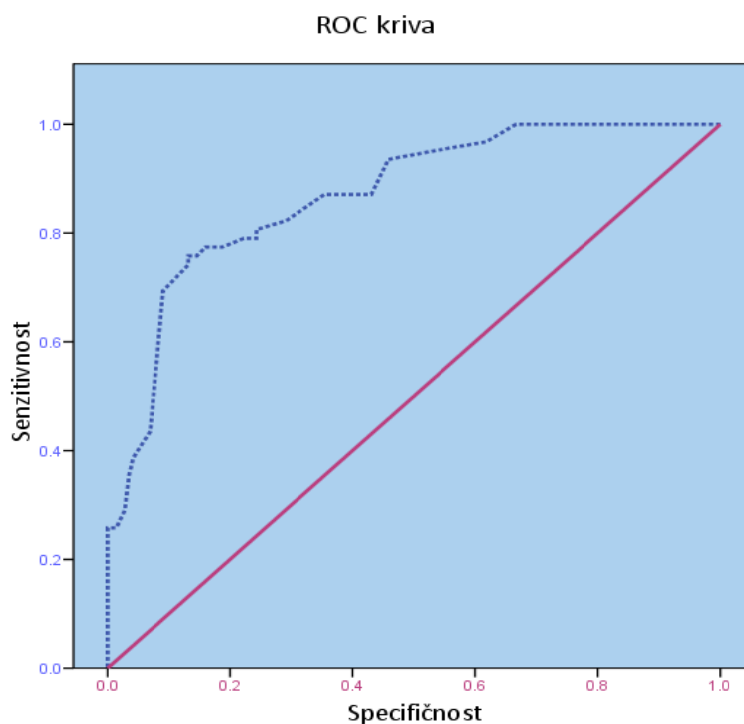


*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
ZUNG - Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Grafikon 18. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresivnosti po HAMD skali na početku ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali ZUNG i depresivnosti po skali HAMD na početku ispitivanja je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,916 (95% interval poverenja $CI=0,872-0,961$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti ZUNG skora od 43,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na prvom pregledu iznosi 83,0%, a specifičnost = 85,5%. Predložena vrednost skora na ZUNG testu za

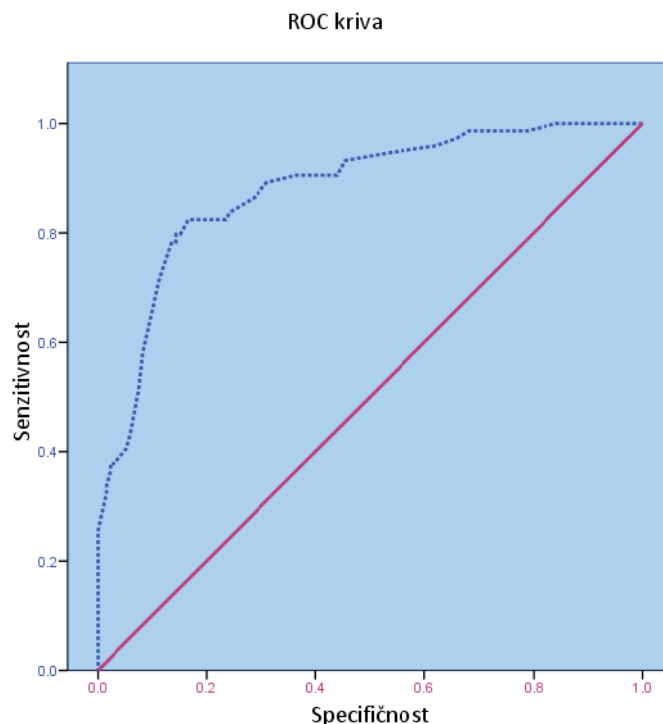
utvrđivanje depresivnosti je 50. Prema ROC krivi na vrednosti ZUNG skora od 50,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na početku ispitivanja iznosi 74,5%, a specifičnost = 94,3% (Grafikon 18).



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
ZUNG - Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Grafikon 19. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 4. nedelji ispitivanja

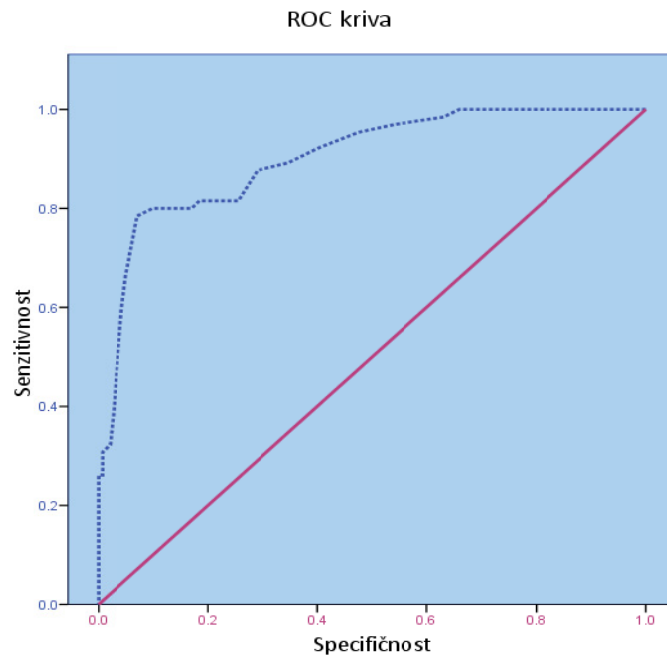
Model ROC krive povezanosti između zbira na skali ZUNG i depresivnosti po skali HAMD na 4. nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,869 (95% interval poverenja $CI = 0,817 - 0,921$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti ZUNG skora od 39,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na drugom pregledu je 80,6%, a specifičnost = 75,7%. Prema ROC krivi, na vrednosti ZUNG skora od 50,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na 4. nedelji iznosi 69,4%, a specifičnost = 91,0%.



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
 HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
 ZUNG - Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Grafikon 20. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 12. nedelji ispitivanja

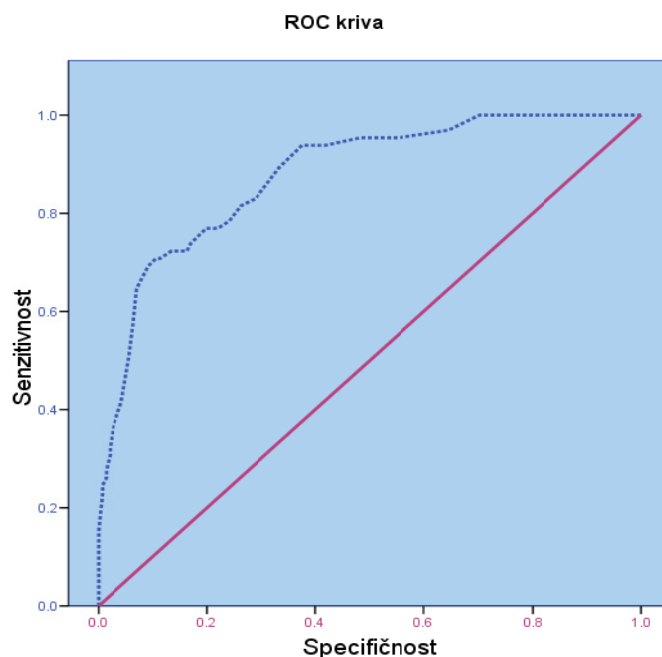
Model ROC krive povezanosti između zbira na skali ZUNG i depresivnosti po skali HAMD na 12. nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,879 (95% interval poverenja CI=0,830-0,927). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti ZUNG skora od 45,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na 12. nedelji iznosi 82,4%, a specifičnost = 83,3%. Predložena vrednost skora na ZUNG testu za utvrđivanje depresivnosti je 50. Prema ROC krivi, na vrednosti ZUNG skora od 50,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na trećem pregledu iznosi 71,6%, a specifičnost = 88,6%.



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
 HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
 ZUNG - Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Grafikon 21. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresije po HAMD skali na 24. nedelji ispitivanja

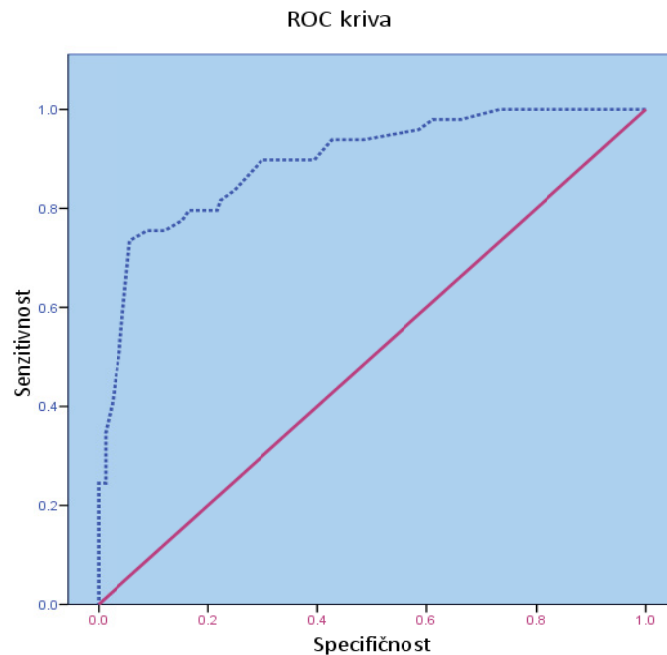
Model ROC krive povezanosti između zbira na skali ZUNG i depresije po skali HAMD na 24. nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,903 (95% interval poverenja $CI = 0,858 - 0,947$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti ZUNG skora od 48,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na četvrtom pregledu iznosi 80,0%, a specifičnost = 89,4%. Predložena vrednost skora na ZUNG testu za utvrđivanje depresivnosti je 50. Prema ROC krivi, na vrednosti ZUNG skora od 50,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na četvrtom pregledu iznosi 78,5%, a specifičnost = 92,9%.



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
 HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
 ZUNG - Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Grafikon 22. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 48. nedelji ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali ZUNG i depresivnosti po skali HAMD na 48. nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,879 (95% interval poverenja $CI=0,830-0,927$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti ZUNG skora od 39,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na petom pregledu iznosi 81,5%, a specifičnost = 73,8%. Predložena vrednost skora na ZUNG testu za utvrđivanje depresivnosti je 50. Prema ROC krivi, na vrednosti ZUNG skora od 50,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na petom pregledu iznosi 69,2%, a specifičnost = 90,8%.

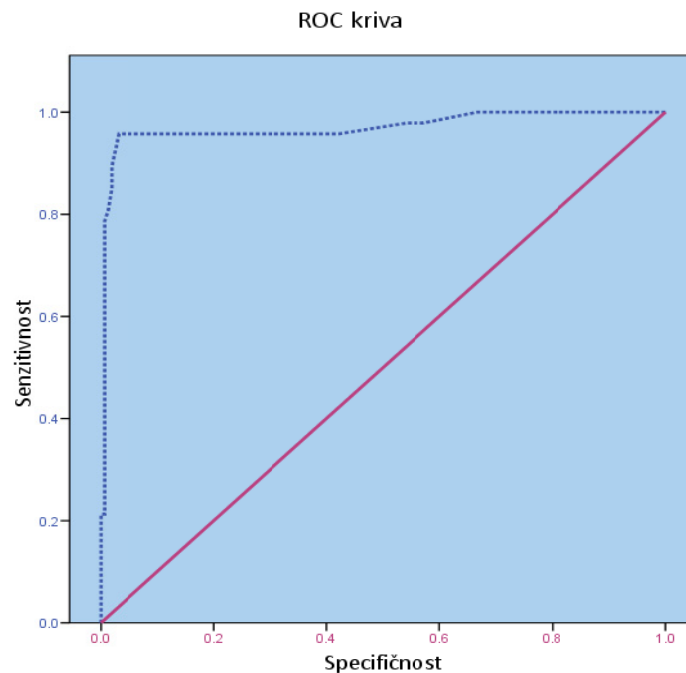


*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
 HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
 ZUNG - Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Grafikon 23. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 72. nedelji ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali ZUNG i depresivnosti po skali HAMD na 72. nedelji ispitivanja je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,896 (95% interval poverenja CI=0,844-0,948). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti ZUNG skora od 40,0. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na šestom pregledu iznosi 81,6%, a specifičnost = 77,7%. Predložena vrednost skora na ZUNG testu za utvrđivanje depresivnosti je 50. Prema ROC krivi, na vrednosti ZUNG skora od 50,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na šestom pregledu iznosi 73,5%, a specifičnost = 94,3%.

4.10. ROC kriva (Receiver operating characteristic curve) za ispitivanje specifičnosti i senzitivnosti skale MADRS u predviđanju depresivnosti koja je određena skalom HAMD

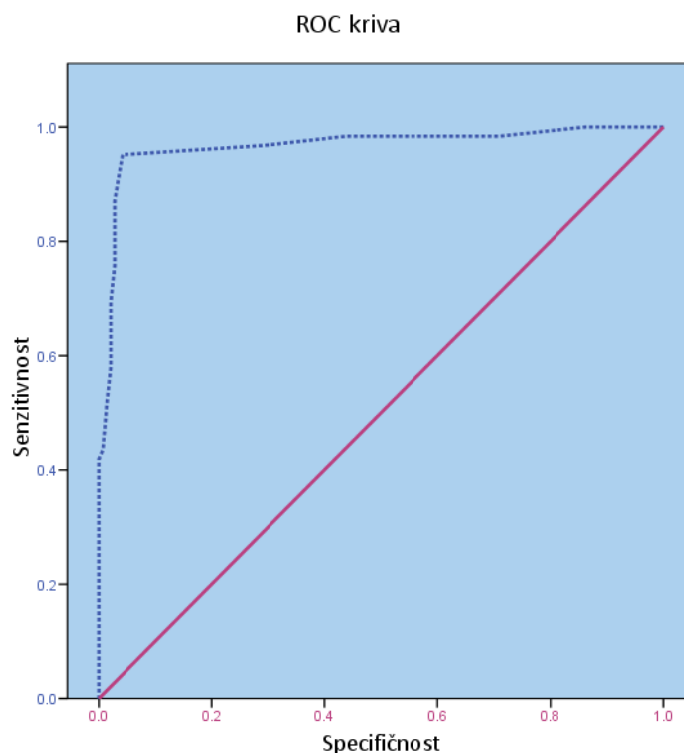


*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
MADRS – Montgomeri – Ašberg skala za procenu depresivnosti

Grafikon 24. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po HAMD skali na početku ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali MADRS i depresivnosti po skali HAMD na početku ispitivanja je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,970 (95% interval poverenja $CI = 0,936 - 1,003$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti MADRS skora od 8,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na prvom pregledu iznosi 85,1%, a specifičnost = 98,1%. Predložena vrednost skora na MADRS testu za

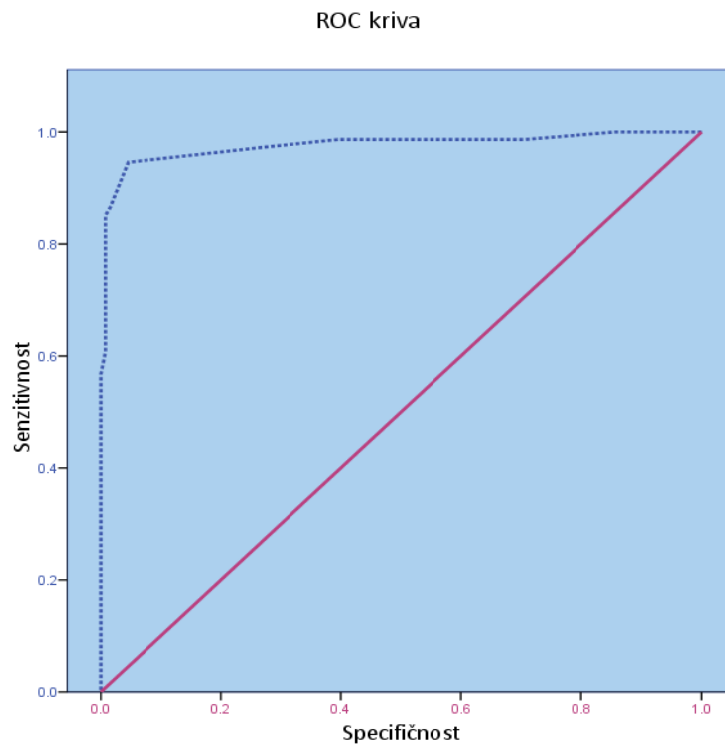
utvrđivanje depresivnosti je 7. Prema ROC krivi, na vrednosti MADRS skora od 7,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na početku tretmana iznosi 89,4%, a specifičnost = 98,1% (Grafikon 24).



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
MADRS – Montgomeri – Ašberg skala za procenu depresivnosti

Grafikon 25. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 4. nedelji ispitivanja

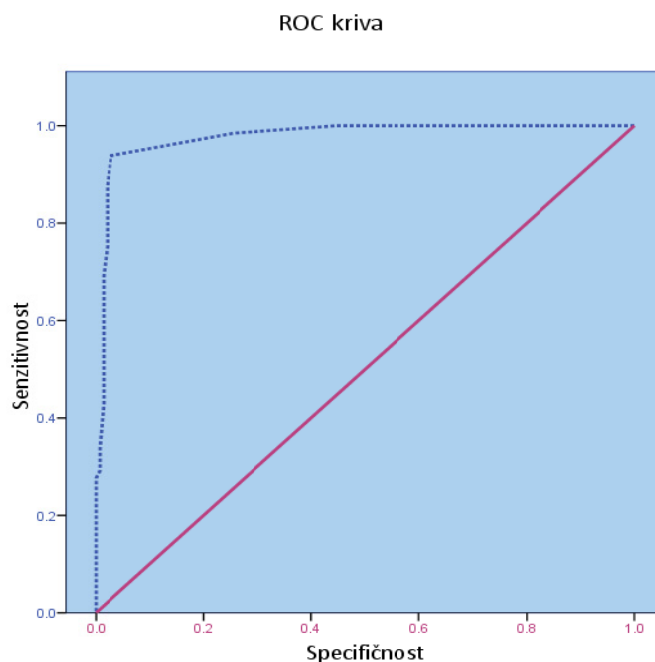
Model ROC krive povezanosti između zbira na skali MADRS i depresivnosti po skali HAMD na 4. nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,967 (95% interval poverenja $CI = 0,937 - 0,997$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti MADRS skora od 8,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na drugom pregledu je 83,9%, a specifičnost = 91,2%. Prema ROC krivi, na vrednosti MADRS skora od 7,5 senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na 4. nedelji iznosi 87,1%, a specifičnost = 91,2%.



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
 HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
 MADRS – Montgomeri – Ašberg skala za procenu depresivnosti

Grafikon 26. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 12. nedelji ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali MADRS i depresivnosti po skali HAMD na 12 nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,976 (95% interval poverenja CI=0,952-1,000). Optimalna granična vrednost testa odgovara vrednosti MADRS skora od 7,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na 12. nedelji iznosi 86,5%, a specifičnost=8,5%.

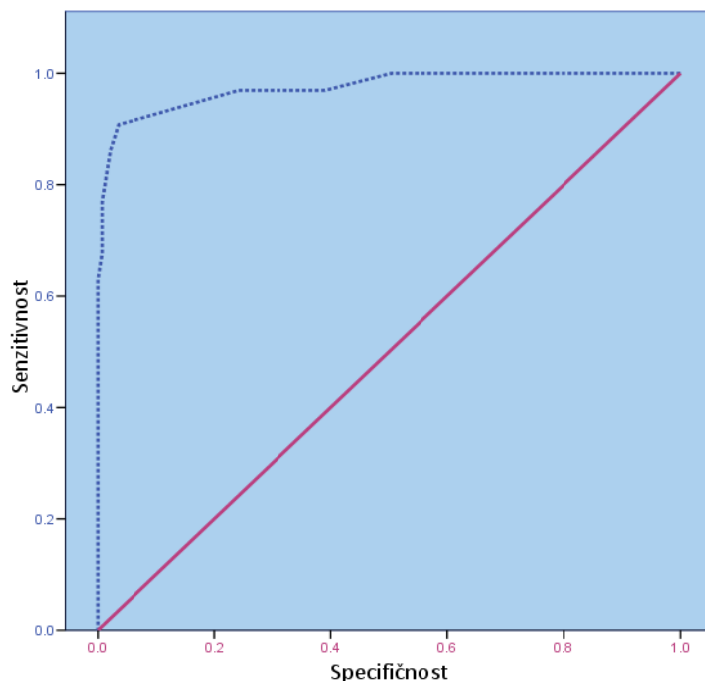


*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
 HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
 MADRS – Montgomeri – Ašberg skala za procenu depresivnosti

Grafikon 27. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 24. nedelji ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali MADRS i depresivnosti po skali HAMD na 24. nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,978 (95% interval poverenja $CI = 0,959 - 0,997$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti MADRS skora od 7,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na 24. nedelji iznosi 87,7%, a specifičnost = 97,9% (Grafikon 27).

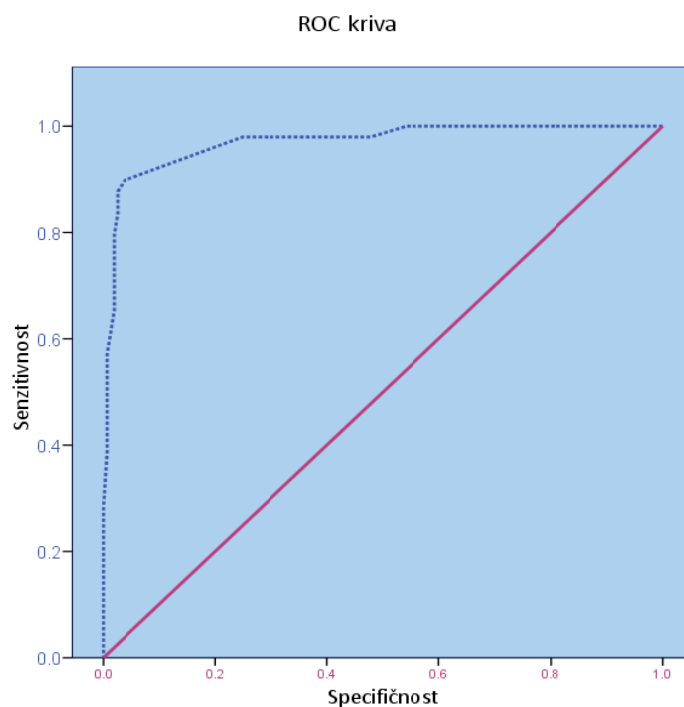
ROC kriva



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
MADRS – Montgomeri – Ašberg skala za procenu depresivnosti

Grafikon 28. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 48. nedelji ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali MADRS i depresivnosti po skali HAMD na 48. nedelji je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,974 (95% interval poverenja $CI = 0,953 - 0,996$). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti MADRS skora od 7,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na 48. nedelji iznosi 86,2%, a specifičnost = 97,9%.



*ROC kriva - Receiver operating characteristic curve
 HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti
 MADRS – Montgomeri – Ašberg skala za procenu depresivnosti

Grafikon 29. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po HAMD skali na 72. nedelji ispitivanja

Model ROC krive povezanosti između zbira na skali MADRS i depresivnosti po skali HAMD na 72. nedelji ispitivanja je statistički značajan ($p < 0,001$). Površina ispod krive iznosi 0,970 (95% interval poverenja CI=0,945-0,995). Optimalna granična vrednost testa („cutoff“) je tačka koja odgovara vrednosti MADRS skora od 7,5. Pri toj vrednosti senzitivnost ovog testa u predikciji depresivnosti na 24. nedelji po završetku ispitivanja iznosi 87,8%, a specifičnost = 97,5%.

Tabela 19. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresivnosti po skali HAMD

Nedelja	ZUNG					
	0	4	12	24	48	72
Površina ispod krive	0,916	0,869	0,879	0,903	0,879	0,896
Optimalna granična vrednost ZUNG testa	43,5	39,5	45,5	48,5	39,5	40,0
Senzitivnost (%)	83,0,	80,6,	82,4,	80,0	81,5	81,6,
Specifičnost (%)	85,5	75,7	83,3	89,4	73,8	77,7
P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

*Koordinate ROC krive

ZUNG – Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Tabela 20. ROC kriva povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po skali HAMD

Nedelja	MADRS					
	0	4	12	24	48	72
Površina ispod krive	0,970	0,967	0,976	0,978	0,974	0,970
Optimalna granična vrednost MADRS testa	8,5	8,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Senzitivnost (%)	85,1,	83,9	86,5	87,7	86,2	87,8
Specifičnost (%)	98,1	91,2	98,5	97,9	97,9	97,5
P	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

*Koordinate ROC krive

MADRS – Montgomeri Ašberg skala za procenu depresivnosti

U tabelama 19 i 20 su prikazane ROC krive povezanosti između ukupnog zbira na skali ZUNG i prisustva depresivnosti po HAMD skali (Tabela 19) i ROC krive povezanosti između ukupnog zbira na skali MADRS i prisustva depresivnosti po HAMD skali (Tabela 20). Analizom dobijenih rezultata uočava se statistički visoko značajna međusobna povezanost korišćenih testova tokom celokupnog ispitivanja ($p<0,001$).

Tabela 21. Povezanost između instrumenata za procenu depresivnosti - MADRS i HAMD

HAMD (nedelje)		MADRS (nedelje)					
		0	4	12	24	48	72
0	koeficijent korelacije	0,900	0,721	0,629	0,585	0,598	0,664
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
4	koeficijent korelacije	0,625	0,860	0,707	0,689	0,675	0,689
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
12	koeficijent korelacije	0,656	0,698	0,929	0,839	0,809	0,757
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24	koeficijent korelacije	0,581	0,652	0,842	0,914	0,841	0,711
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
48	koeficijent korelacije	0,600	0,660	0,840	0,922	0,876	0,752
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
72	koeficijent korelacije	0,734	0,734	0,801	0,811	0,795	0,856
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

*Spearmanov koeficijent korelacije rangova

HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

MADRS – Montgomery-Ašberg skala za procenu depresivnosti

Tabela 21 prikazuje korelaciju između dva instrumenta procene koji su primenjeni u istraživanju – skala HAMD i skala MADRS. Evidentirana je korelacija između navedenih instrumenta procene na svim pregledima, i razlika je visoko statistički značajna ($p < 0,001$).

Tabela 22. Povezanost između instrumenata za procenu depresivnosti - ZUNG i HAMD

HAMD (nedelje)		ZUNG (nedelje)					
		0	4	12	24	48	72
0	koeficijent korelacije	0,806	0,577	0,582	0,576	0,580	0,665
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
4	koeficijent korelacije	0,468	0,731	0,531	0,577	0,504	0,519
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
12	koeficijent korelacije	0,515	0,612	0,732	0,671	0,599	0,560
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24	koeficijent korelacije	0,429	0,572	0,657	0,738	0,656	0,505
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
48	koeficijent korelacije	0,460	0,589	0,644	0,731	0,694	0,551
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
72	koeficijent korelacije	0,590	0,628	0,611	0,675	0,610	0,676
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

*Spearmanov koeficijent korelacije rangova

HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

ZUNG – Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Tabela 22 prikazuje korelaciju između dva instrumenta procene koji su primenjeni u istraživanju – skale HAMD i skale ZUNG. Evidentirana je korelacija između navedenih instrumenta procene na svim pregledima. Razlika je visoko statistički značajna ($p < 0,001$).

Tabela 23. Povezanost između instrumenata za procenu depresivnosti - MADRS i ZUNG

MADRS (nedelje)		ZUNG (nedelje)					
		0	4	12	24	48	72
0	koeficijent korelacije	0,710	0,539	0,589	0,536	0,524	0,623
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
4	koeficijent korelacije	0,572	0,714	0,562	0,574	0,505	0,570
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
12	koeficijent korelacije	0,454	0,606	0,714	0,667	0,585	0,565
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
24	koeficijent korelacije	0,412	0,605	0,646	0,764	0,679	0,564
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
48	koeficijent korelacije	0,436	0,611	0,639	0,732	0,705	0,605
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
72	koeficijent korelacije	0,506	0,591	0,585	0,652	0,606	0,649
	P	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000

*Spearmanov koeficijent korelacije rangova

MADRS – Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti

ZUNG – Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

Tabela 23 prikazuje korelaciju između dva instrumenta procene koji su primenjeni u istraživanju – skale MADRS i skale ZUNG. Evidentirana je korelacija između navedenih instrumenta procene na svim pregledima. Razlika je visoko statistički značajna ($p < 0,001$).

5. DISKUSIJA

5.1. Hronični hepatitis C i depresivnost

Istraživanja su pokazala da skoro svaka četvrta osoba obolela od hepatitisa C ispoljava depresivnu simptomatologiju, a čak 60% od njih zahteva i psihijatrijsko lečenje (Lee et al. 1997).

Naše istraživanje pokazuje da se pre započinjanja lečenja interferonom kod skoro četvrtine ispitanika evidentira depresivna simptomatologija, dok kod kontrolne grupe nešto više od petine ispitanika ispoljava depresivne simptome.

Rezultati se slažu sa većinom studija u svetu koje evidentiraju depresivnost u rasponu od 10 % do 60 % i više kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C (Majeed et al. 2009, Orru and Pariente 2005, Grothe et al. 2005).

Još su Renault i saradnici 1987. pokazali da se kod pacijenata sa hroničnim virusnim hepatitisom razvija organski afektivni sindrom sa izraženom depresijom, beznadežnošću, emocionalnom labilnošću i plačljivošću (Renault et al. 1987). U studiji Elshahawi-ja iz 2011. godine, koja je obuhvatila 400 ispitanika (50 % osoba obolelih od HHC i isti broj zdravih kontrola) depresija je evidentirana kod 30 % pacijenata obolelih od HHC, a bez terapije interferonom, pokazujući tako značajan uticaj HHC na pojavu depresije, čak i bez primene interferona (Elshahawi et al. 2011).

Kada je reč o stepenu depresivnosti kod obe grupe naših ispitanika na početku ispitivanja najviše je zastupljena blaga depresivna simptomatologija (petina ispitanika eksperimentalne grupe), dok su u značajno manjem procentu zastupljene umerena i teška depresivnost, bez statistički značajnih razlika između grupa. Većina istraživanja je pokazala slične rezultate i uočila najveću učestalost blage depresivnosti. Tako, Elshahawi je 2011. godine poredeći ukupnu stopu depresije i stepen izraženosti depresivne simptomatologije kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C, sa i bez terapije interferonom pokazao najveću učestalost blage, a najmanju učestalost teške depresije, za razliku od osoba koje su na terapiji interferonom, gde je situacija u ovom istraživanju bila upravo obrnuta (Elshahawi et al. 2011). Postoje i drugačiji nalazi, pa autori ističu najveću učestalost teške depresije. Tako, Carta i saradnici su 2007. sproveli

studiju u kojoj su ispitivali povezanost hroničnog hepatitisa i teške depresije kod osoba sa HHC, HHB i zdravima. Ovi autori su došli do rezultata da je veća prevalencija teške depresije pronađena kod obolelih od HHC u odnosu na HHB i zdrave kontrole, dok se rizik od pojave teške depresije nije statistički značajno razlikovao između osoba obolelih od HHB i zdravih ispitanika. Tako, Carta zaključuje da postoji značajna povezanost između pojave teške depresije i HHC nezavisno od lečenja interferonom ili zloupotrebe psihoaktivnih supstanci (Carta 2007).

Često se dešava da je depresija kod osoba obolelih od HHC dugo neprepoznata, i da se otkiva tek pri rutinskoj pripremi pacijenta za tretman interferonom. Ova činjenica je veoma važna obzirom da neprepoznati psihijatrijski komorbiditet može kompromitovati komplijansu u lečenju i pogoršavati prognozu somatske bolesti.

Razlozi za ovako visoke stope depresivnosti kod osoba obolelih od HHC nisu tačno poznati. Stručnjaci iz ove oblasti i dalje ispituju da li su psihijatrijski simptomi kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C posledica direktnog dejstva HCV na mozak ili nespecifična reakcija na moždane ćelije medijatorima inflamacije-citokinima (Forton et al. 2006). Forton i Sabah razmatraju neurotoksičnost samog virusa i sugerišu da HCV direktno utiče na mozak (Forton et al. 2006, Sabah et al. 2000), dok drugi autori smatraju da je aktivacija mikroglije izazvana periferno proizvedenim citokinima i brojnim promenama u cerebralnom metabolizmu (Weissenborn et al. 2009). Na nivou bazalnih ganglija i u subkortikalnim strukturama zabeležen je povišen odnos holin/kreatin. Forton i saradnici su tokom 2001. proučavali odnos holin/kreatin u bazalnim ganglijama, beloju masi i okcipitalnom korteksu kod 30 pacijenata obolelih od HHC, 12 pacijenata obolelih od HHB i 29 zdravih kontrola, i pronašli značajno povišen odnos holin/kreatin u beloju masi i bazalnim ganglijama kod pacijenata obolelih od HHC u poređenju sa pacijentima obolelim od HHB i zdravima (Forton et al. 2001). Takođe, Bokemeyer i saradnici su 2011. publikovali istraživanje u kome su poredili 53 ispitanika sa HHC i 23 zdravih kontrola, i pokazali da su koncentracije holina, kreatina i N-acetil-aspartata u bazalnim ganglijama, kao i koncentracija holina u beloju masi značajno više kod pacijenata obolelih od HHC u odnosu na zdrave ispitanike. Obzirom da povećanje holina i kreatina ukazuje na glijalnu aktivaciju i infiltraciju makrofagima u hroničnoj inflamaciji, ovi podaci podržavaju hipotezu da infekcija HCV može izazvati neuroinflamaciju i disfunkciju mozga (Bokemeyer et al. 2011). Weissenborn i saradnici

su 2004. proučavali magnetnu rezonantnu spektroskopiju kod 29 PCR-pozitivnih pacijenata i poredili sa 14 zdravih kontrola. Regioni od interesa bili su bazalne ganglije, parijetalni deo bele mase, frontalni deo sive mase i pons. Pronašli su značajno smanjenje odnosa N-acetil-aspartat/kreatin sive mase frontalno, ali nije bilo promena odnosa holin/kreatin (Weisborn et al. 2004).

Zatim, naše istraživanje u kome je prosečna starost ispitanika 39 godina, kao i rezultati većine studija (Majeed et al. 2009, Wichers et al. 2005, Lotrich et al. 2007) pokazuju da većina obolelih od hroničnog hepatitisa C pripada trećoj i četvrtoj deceniji života, dakle mlađem životnom dobu, te se kod mnogih javlja reaktivna depresivnost uslovljena neizvesnošću o dugoročnoj prognozi, negativnim isčekivanjem ishoda bolesti (Golden et al. 2006), ali i postojanjem predrasuda usled nedovoljnog informisanja o samoj infekciji, kao i stigmatizacijom ovih osoba (Harris 2009). Istraživanje koje su 2009. godine sprovedi Moore i saradnici je pokazalo da je čak 84.6 % pacijenata doživelo stigmu zbog zaraženosti hepatitisom C (Moore et al. 2009). Takođe, pokazalo se da su depresivni simptomi kod pacijenata sa HCV povezani sa smanjenjem kvaliteta života, kao i saznanjem o samoj infekciji, postojanjem stigme povezane sa bolešću i slabijim prihvatanjem bolesti (Golden et al. 2006, Dwight et al. 2000, Golden et al. 2004, Kraus et al. 2000, Hilsabeck et al. 2003). Blasirole i Conrad su tokom 2006. godine proučavali stigmu kod osoba sa hroničnim hepatitisom C i povezanost sa afektivnim stanjem i adaptacijom na bolest. Proučavano je 87 osoba sa hepatitisom C koji čekaju na tretman interferonom, i rezultati istraživanja su pokazali da je strah od otkrivanja bolesti udružen sa dimenzijom socijalne izolacije i odbijanja (Blasirole et al. 2006, Conrad et al. 2006). Prema nalazima Golden i saradnika iz 2006. godine stigma je bila povezana sa slabijim prihvatanjem bolesti i višim subjektivnim stepenom simptoma (Golden et al. 2006).

5.2. PEG-IFN- α -2a i depresivnost

Iako rezultati različitih studija pokazuju da lečenje PEG-IFN- α -2a izaziva depresivni poremećaj i u hroničnoj mijeloidnoj leukemiji (Mamman et al. 2009), malignom melanomu (Navinés et al. 2009) i karcinomu bubrežnih ćelija (Sakamoto et al. 2000), pacijenti oboleli od HHC su posebno skloni razvoju depresivnog poremećaja (Schaefer et al. 2002, Diepernik et al. 2000).

Kod skoro polovine naših ispitanika u toku lečenja interferonom je evidentirana depresivna simptomatologija. Činjenica da su učestalosti depresivnosti tokom čitavog ispitivanja statistički značajno veće u odnosu na osobe koje ne primaju terapiju, i da kada nema primene interferona (pre početka tretmana i 24 nedelje nakon završetka lečenja) ne postoji razlika između ispitanika sa i bez terapije interferonom, potvrđuje uticaj interferona na pojavu depresivne simptomatologije.

Stope depresije kod pacijenata obolelih od hroničnog hepatitisa C koji se leče IFN- α variraju od 0 % (Mulder et al. 2000, Amodio et al. 2005) do srednjih i visokih vrednosti (Raison et al. 2005, Castera 2006, Hauser et al. 2002, Martin-Santos et al. 2008, Lotrich et al. 2007, Fried et al. 2002, Kraus et al. 2005, Robaey et al. 2007), čak i više od 80 % (Reichenberg et al. 2005). Neri i saradnici su tokom 2006. sprovedi istraživanje u kome su primenjeni instrumenti procene od strane ispitivača, kao i skale za samoprocenu depresivnosti, i rezultati su pokazali da se kod preko 60 % ispitanika evidentirala depresivna simptomatologija (Neri et al. 2006). Pomenuti Elshahawi je 2011. u istraživanje uključio 400 ispitanika, od kojih su polovina bile osobe obolele od HHC, a ostalih 200 su predstavljali zdrave kontrole, a zatim je grupa obolelih ispitanika podeljena u 2 grupe - sa i bez terapije interferonom. Za procenu depresivnosti je primenjena Bekova skala za samoprocenu depresije i rezultati su pokazali da se depresija javila kod 42 ispitanika u grupi lečenih interferonom nasuprot 15 ispitanika u grupi bez terapije. Takođe, skorovi depresije bili su značajno viši u grupi koja je primala terapiju (Elshahawi et al. 2011). U jednom velikom istraživanju koje je obuhvatilo 3607 osoba obolelih od HHC, njih 1657 (45.9%) je lečeno zbog prisustva depresivne simptomatologije (Brooks 2011).

Interesantni su nalazi psihijataru Mannsa i Frieda koji su izvestili incidenciju depresije od 30 % do 60 % tokom terapije interferonom alfa u poređenju sa nepsihijatrij-

skim istraživanjima koja pokazuju učestalost od 20 % – 30 % (Manns et al. 2001, Fried et al. 2002).

Međutim, postoje i drugačiji rezultati, te je depresivnost evidentirana u značajno manjem procentu. Tako, Davis i saradnici (1998) su depresivnost pronašli kod 16 %, a Pariente i saradnici (2002) depresivni poremećaj, nespecificirani kod 6 % ispitanika.

Ima studija koje ne pokazuju povezanost između lečenja PEG-IFN- α -2a i pojave depresivnog poremećaja. Davis i saradnici nisu pronašli razlike u stopi depresije između pacijenata lečenih interferonom alfa i placebo grupe (Davis et al. 2001), a do sličnih rezultata došli su i Mudler i saradnici. Naime, Mulder i saradnici su 2000. godine sprovedli istraživanje koje je imalo za cilj da evidentira pojavu psihijatrijskih neželjenih efekata kod osoba obolelih od HHC na terapiji interferonom, i došli su do zaključka da rizik od pojave psihijatrijskih poremećaja kod ovog dela populacije nije veliki, i ovo istraživanje nije pokazalo značajan porast psihijatrijske simptomatologije kod pacijenata na terapiji IFN u odnosu na period pre početka lečenja (Mulder et al. 2000).

Iz navedenih rezultata se vidi da se prevalencija depresije izazvane IFN-alfa veoma razlikuje između studija. Do ovog širokog spektra i ogromnih varijacija rezultata može doći upravo zbog varijacija u metodološkom pristupu uključujući i upotrebu instrumenata za procenu depresivnog poremećaja (Schaefer et al. 2002). Zdilar i saradnici navode da stopa depresije izazvane interferonom alfa kod pacijenata obolelih od HHC varira između studija prvenstveno zbog varijacija u okviru uzorka, senzitivnosti i specifičnosti instrumenata za procenu depresije, vrste istraživanja i dr. (Zdilar et al. 2000).

Iako su nepoznati tačni mehanizmi depresije izazvane PEG-IFN- α -2a, pažnja je fokusirana na potencijalne biološke mehanizme (monoamine, hipotalamo-pituitarnu-adrenokortikalnu osu, proinflamatorne citokine, peptidaze) (Yamano 2000, Dursun 2001).

Depresivnost se može manifestovati od pojedinačnih simptoma depresije do sindroma koji ispunjavaju kriterijume za teški depresivni poremećaj prema MKB-10 i DSM-IV klasifikacijama. Bitno je istaći da su ovi simptomi slični simptomima koji se javljaju u depresivnom poremećaju, s tim što je u ovom slučaju jasno identifikovan farmakološki etiološki faktor, te su ovi poremećaji prema DSM-IV klasifikaciji svrstani u grupu „Supstancom izazvani poremećaji raspoloženja“ (Schaefer 2002, Diepernick 2000). Međutim, postoje i određene razlike u odnosu na depresivni poremećaj, i to:

psihopatološke (više iritabilnosti) (Constant 2005), epidemiološke (polne razlike u teškoj depresivnoj epizodi se razlikuju od polnih razlika u poremećaju raspoloženja izazvanom interferonom) (Kessler 1993), genetske (Rifai 2007) i terapijske (više pacijenata nego u teškoj depresivnoj epizodi dobro odgovori na SSRI) (Kraus 2005), što ipak podržava argumente da su to različiti poremećaji .

Kada se posmatra stepen depresije, u našem istraživanju se evidentira najveća učestalost blage depresivnosti tokom čitavog tretmana, dok je najmanja učestalost teške depresivne simptomatologije, kod obe grupe ispitanika. Takođe, skorovi depresije nisu visoki, čak ni u vreme kada je depresivna simptomatologija najizraženija. Do ovakvih nalaza došli su i drugi autori. Tako, Schaefer je evidentirao blagu depresiju u najvećem broju slučajeva, 20 % do 40 % (Schaefer et al. 2011). Blaga depresija sa simptomima poput smanjenog samopouzdanja, gubitka interesovanja i smanjenog libida se evidentira kod 30 % - 60 % pacijenata u različitim istraživanjima (Bonnaccorso et al. 2002, Dieperink et al. 2000, Malaguarnera et al. 2000).

Postoje istraživanja koja su pokazala drugačije rezultate od naših i evidentirala da u odnosu na težinu depresivne simptomatologije postoji najveća učestalost umerene i teške depresije. Tako, Richenberg je u svom prospektivnom istraživanju iz 2005. godine, koje je bilo vremenski koncipirano kao i naše istraživanje (48 nedelja praćenja tokom tretmana interferonom i 24 nedelje praćenja nakon završetka lečenja) procenjivao depresiju i kognitivna oštećenja ispitanika, i došao do rezultata da je čak 82 % pacijenata koji su lečeni interferonom ispoljilo teške depresivne simptome, koji zadovoljavaju kriterijume za „mogući major depresivni poremećaj“ (Reichenberg et al. 2005). Lotrich je pokazao manje procenete u odnosu na prethodnu studiju, ali i dalje veliku učestalost teške depresije od 39 % kod 23 osobe na terapiji interferonom alfa, a bez prethodnog poremećaja raspoloženja (Lotrich et al. 2007). U istraživanju Elshahawi i saradnika je pokazano da grupa koja prima interferon ima veću učestalost teške depresije, dok je grupa nelečenih imala veću učestalost blage depresije (Elshahawi et al. 2011). I drugi autori su evidentirali veliku učestalost teške depresije - Al-Huthail iz 2006 82%, a prema podacima Bonnaccorsa iz 2002., Dieperinka iz 2000., Schaefera iz 2002., 20 % -30 % interferonom lečenih osoba razvije umerene do izražene simptome depresije. Schaefer visoke stope teške depresije objašnjava time što većina studija koje

se bave ovom problematikom je koncipirana na dijagnostikovanju i detekciji teške depresije, te moguće da je blaga depresija često neprepoznata.

U našem istraživanju, u odnosu na vreme javljanja, maksimum depresivnosti kod ispitanika koji primaju PEG-IFN- α -2a se evidentira nakon 12 nedelja lečenja, dok je kod ispitanika bez navedene terapije najveća učestalost evidentirana na poslednjem kontrolnom pregledu. Istraživanja koja ispituju pojavu depresije kod ovog dela populacije su evidentirala određene biološke promene upravo u ovom delu tretmana. Raison je sa saradnicima 2009. sproveo istraživanje u kome je na 12. nedelji od početka primene interferona evidentirao povećane koncentracije kinurenina i smanjene koncentracije triptofana u plazmi kod pacijenata na terapiji interferonom, što je značajno obzirom na dobro poznatu njihovu ulogu u etiopatogenezi depresije (Raison et al. 2009). Raison je takođe evidentirao da promene TNF-alfa i solubilnog receptora TNF-alfa tokom prvih 12 nedelja su pozitivno korelirale sa promenama skorova depresije kod pacijenata lečenih interferonom (Raison et al. 2008, Wichers et al. 2007). Navedeni nalazi na izvestan način olakšavaju razumevanje povećanja učestalosti i stepena depresivnosti u ovom vremenskom periodu. Sa drugog aspekta, kod pacijenata je primećeno da se u 12. nedelji tretmana povećavaju simptomi neraspoloženja, napetosti i zabrinutosti usled iščekivanja rezultata planirane kontrolne RNK, koje se sprovodi u cilju procene ranog virusološkog odgovora i efikasnosti primenjene terapije. Naime, 12. nedelja je značajan period tokom tretmana s obzirom da u zavisnosti od rezultata kontrolne RNK zavisi da li će pacijent nastaviti sa lečenjem ili će terapija biti prekinuta ukoliko nije došlo do njenog pada za više od 2 logaritamske jedinice u mililitru krvi. Razumljivo je da mogućnost da terapija koja je od vitalnog značaja za ove pacijente bude obustavljena, dovodi do promene afektivnog stanja. Do sličnih rezultata došao je i Lang 2002. koji je pokazao da se većina psihijatrijskih neželjenih efekata javlja tokom prva tri meseca lečenja (Lang 2002). Bonaccorso i saradnici su istraživanju sprovedenom 2002. godine evidentirali da je preko 40 % imalo simptome depresije (prema DSM-IV) nakon 3 meseca lečenja (Bonaccorso et al. 2002), a u prospektivnoj studiji koju su 2002. godine sproveli Hauser i saradnici koristeći Bekovu skalu za procenu depresivnosti, učestalost depresije je bila najveća između između 6 i 22 nedelje (mediana 12 nedelja) (Hauser et al. 2002). I drugi autori su došli do sličnih rezultata (Crone and Gabriel 2003, Loftis et al. 2003). Međutim, ima rezultata koji pokazuju da je

učestalost depresije najveća u kasnijoj fazi (Fontana et al. 2008), ali i u ranijoj fazi lečenja (Horikawa et al. 2003). Tako, Martin i Diez (2008) navode da se depresija izazvana interferonom alfa javlja tokom prve četiri nedelje (59 %). Rezultati Wischersa, Schaefera i Dana ukazuju da nakon povećanja depresivne simptomatologije tokom nekoliko prvih nedelja tretmana, simptomi imaju tendenciju da ostanu nepromenjeni u narednih 6 meseci (Wischers 2005, Schaefer et al. 2005, Dan et al. 2006). Wischers je u svom istraživanju iz 2005. godine evidentirao povećanje depresivnih simptoma do 8 nedelje, a zatim perzistiranje i neznatno smanjenje na 12-oj i 24-oj nedelji tretmana (Wischers 2005). Prema ovim nalazima sagledava se potreba za pažljivom detekcijom psiholoških simptoma rano, već u prvim nedeljama tretmana.

Kod naših ispitanika koji se leče interferonom, nakon što dostigne maksimum na 12. nedelji tretmana depresivna simptomatologija se postepeno smanjuje do završetka tretmana, da bi se nakon 24 nedelje od završetka planiranog terapijskog protokola vratila na vrednosti niže od onih koje su evidentirane pre započinjanja tretmana. Ovo je objašnjivo činjenicom da upravo u tim vremenskim periodima nema interferona u organizmu (smatra se da je nakon 24 nedelje od završetka lečenja interferon u potpunosti eliminisan iz organizma). Sa druge strane, manja učestalost depresivnosti, kao i niži skorovi depresije nakon završetka lečenja u odnosu na period pre terapije ukazuju da izlečenje hepatitisa C ima značajnu ulogu u smanjenju depresivne simptomatologije, što je važno obzirom na opisanu povezanost ovog oboljenja i pojave depresije, o čemu govori naše istraživanje, ali i brojna istraživanja koja se bave ovom problematikom. Do sličnih nalaza došli su i drugi autori (Wischers 2005, Schaefer et al. 2005, Dan et al. 2006) koji pokazuju da se nakon 12 nedelja od završetka tretmana vrednosti vraćaju na period pre početka lečenja. Kraus je 2003. sproveo prospektivno istraživanje u kome je vršio komparaciju osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C sa i bez terapije interferonom. Procene su u ovoj studiji vršene tokom terapije interferonom alfa, kao nakon završetka lečenja, i pokazano je da su se skorovi depresije vratili na nivo pre početka tretmana (Kraus et al. 2003). Činjenica da je učestalost depresivnosti kod osoba koje nisu primale terapiju PEG-IFN- α -2a povećana na poslednjem kontrolnom pregledu (nakon 72 nedelje praćenja) objašnjava se prirodnim tokom pojave depresije kod ovog dela populacije.

5.3. Faktori rizika za pojavu depresivnosti

Postavlja se pitanje zbog čega su neke osobe obolele od HHC sklonije razvoju depresivne simptomatologije tokom tretmana interferonom, i koje su to karakteristike ispitanika, infekcije hepatitis C virusom ili terapije interferonom koje povećavaju rizik od pojave depresivne simptomatologije. Većina studija koja se bave ovom problematikom nije uspela da identifikuje zajedničke prediktivne faktore za pojavu depresije kod ovog dela populacije i rezultati različitih istraživanja su nekonzistentni. Identifikacija osoba pod rizikom za poremećaje raspoloženja u tretmanu interferonom je važna, jer omogućava primenu određenih intervencija za smanjenje učestalosti i izraženosti ovog neželjenog efekta interferona. Poznavanje faktora rizika koji dovode do psihijatrijskih neželjenih efekata, povezanih sa nižom stopom završetka lečenja mogu pomoći da se detektuju pacijenti koji su pod povećanim rizikom kako bi im se obezbedila dodatna psihološka procena i podrška (Smith et al. 2010).

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da tokom celokupnog tretmana PEG-IFN- α -2a više ispitanica ženskog pola ispoljava depresivnu simptomatologiju ($p < 0,001$), dok su među osobama koje ne primaju interferon polovi podjednako zastupljeni. Model multivarijantne logističke regresije je pokazao da je ženski pol prediktor razvoja depresivne simptomatologije tokom lečenja PEG-IFN- α -2a. Navedene činjenice ukazuju da su žene osetljivije na dejstvo interferona. Ovo je delom i očekivano obzirom na dobro poznatu činjenicu veće zastupljenosti depresije među ženskim polom (2:1) u opštoj populaciji. Polne razlike u prevalenciji i incidenciji depresije su jedan od najkonzistentnijih nalaza u psihijatrijskoj epidemiologiji. Rizik obolevanja od depresije veći je kod žena (odnos stopa za žene i muškarce kreće se od 1,4:1 do 2,7:1) u svim zemljama i perzistentan je tokom vremena. Uzroci polnih razlika u pojavi depresije u opštoj populaciji se razmatraju, a do sada nijedno istraživanje nije pružilo tačno biološko objašnjenje zašto su žene osetljivije na dejstvo interferona. Možda bi se ova činjenica mogla objasniti time što žene teže doživljavaju nedeljni protokol terapije u smislu odsustvovanja od porodičnih i profesionalnih obaveza, kao i stigmatizaciju vezanu za transmisivnu bolest i terapiju. Do sličnih zapažanja je došao i Seaman koji je sa svojim saradnicima proučavajući simptom umora kod osoba obolelih od HHC pokazao da je kod žena umor koji dovodi do smanjena sposobnosti u izvršavanju aktivnosti,

bračnih i porodičnih odnosa povezan sa depresijom (Seaman et al. 2009). Simptom umora je od velikog značaja obzirom na učestalost javljanja kod ovog dela populacije, kako zbog hronične infekcije, antivirusne terapije ili kao simptom depresivnosti. Interesantna je Charltonova teorija umora. Naime, Charlton smatra da je teški depresivni poremećaj bihevioralna reakcija na somatske bolesti, tj. poremećaj u kome je sniženo raspoloženje proizvod umora. Tako, osobe mogu doživeti smanjenje energije kao neuspeh, što dovodi do kognitivnih simptoma depresije poput osećanja krivice, bezvrednosti, samooptuživanja i dr. Depresivni kognitivni stil može postati navika i perzistirati čak i nakon stabilizacije imunog sistema (Charlton 2000).

Većina istraživanja se slaže sa našim rezultatima i ističe polne razlike u učestalosti depresivnog poremećaja kod ovog dela populacije. Gohier i saradnici su kod 71 ispitanika procenjivali učestalost depresivne simptomatologije tokom i nakon završetka lečenja interferonom alfa kod osoba obolelih od HHC upotrebom instrumenata procene HAMD i MADRS, i evidentirali da je nezavisni faktor koji može biti prediktor interferonom alfa izazvane depresije ženski pol (Gohier et al. 2003). Golden i saradnici, koji su proučavali učestalost i faktore rizika za pojavu depresije su evidentirali da je rizik pojave depresije veći kod žena (Golden et al. 2005). Nešić i saradnici navode da su se kod žena češće pojavljivali psihijatrijski neželjeni efekti, i razlika je bila statistički značajna (Nešić et al. 2006). Ima i suprotnih rezultata koji navode Bonaccorso i Martin Santoz koji u svojim studijama nisu našli razliku u učestalosti depresije prema polu (Bonaccorso et al. 2002, Martin Santoz et al. 2008).

Naše istraživanje pokazuje da se kod ispitanika koji imaju depresivnu simptomatologiju pre početka terapije PEG-IFN- α -2a evidentira veća učestalost i teži stepen depresivne simptomatologije tokom tretmana. Model multivarijantne logističke regresije je pokazao da je depresivna simptomatologija na početku ispitivanja prediktor pojave veće učestalosti i težeg stepena depresivnosti tokom tretmana interferonom. Iako studije pokazuju različite rezultate, može se reći da su ove osobe afektivno vulnerabilnije i pre započinjanja lečenja, i kao takve imaju veću verovatnoću za promenu afektivnog stanja tokom primene interferona. Tako, naši rezultati su u saglasnosti sa većinom autora koji su pokazali da osobe koje imaju depresiju pre početka primene interferona imaju veći rizik za pojavu ili pogoršanje depresivnih simptoma tokom tretmana (Musselman et al. 2001, Bonaccorso et al. 2002, Ho 2001). Studije su pronašle da prisustvo depresije pre

početka terapije interferonom pozitivno korelira sa skorovima depresije tokom samog tretmana (Musselman et al. 2001, Hauser et al. 2002, Raison 2005). Raison i saradnici su skalama za procenu depresije procenjivali neurovegetativne simptome i ukupne skorove depresije, i pokazali da ukoliko osoba ima visoke skorove pre početka lečenja, može se pretpostaviti da će se povišeni skorovi održavati i tokom tretmana (Raison et al. 2005). Musselman i Hauser navode da pacijenti koji razviju teški depresivni poremećaj tokom tretmana imaju više skorove depresije pre započinjanja lečenja interferonom (Musselman et al. 2001, Hauser et al. 2002). Tako, Hauser i saradnici su prospektivno ispitujući učestalost i lečenje interferonom izazvane depresije kod osoba obolelih od HHC, koristeći Bekovu skalu za samoprocenu depresije pokazali da su osobe koje su tokom tretmana interferonom zadovoljile kriterijume za tešku depresiju imale značajno više skorove depresije na Bekovoj skali pre započinjanja lečenja u odnosu na pacijente koji nisu razvili depresiju, i sugerise mogućnost da bi kod pacijenata sa višim skorovima depresije trebalo da bude primenjen profilaktički tretman antidepresivima (Hauser et al. 2002). Raison i Castera eksplicitno zastupaju stav da samo pacijenti sa višim skorovima depresije pre početka terapije interferonom imaju izraženije simptome depresije tokom tretmana (Raison et al. 2005, Castera 2002). I drugi autori su došli do sličnih rezultata. Tako, u studiji Dhumeaux-a i saradnika, 24 % je razvilo depresivne simptome među kojima 12 % je imalo tešku depresiju prema DSM-IV kriterijumima. Niko od ispitanika sa normalnim skorovima MADRS (<3) pre početka lečenja nije razvio depresivne simptome tokom tretmana interferonom, dok je 42% sa visokim skorovima depresije (MADRS>15) razvilo depresivnu simptomatologiju (Dhumeaux and Hardy 2002).

Važno je precizno definisati da li se ispituje incidencija ukupne depresije ili „de novo“ nastale depresije. Naime, Hauser i saradnici su pokazali incidenciju od 6% „de novo“ nastale depresije u grupi pacijenata obolelih od HHC sa psihijatrijskim poremećajima, na terapiji PEG-IFN- α , što nije bilo značajno u poređenju sa incidencijom „de novo“ nastale depresije u ostalim ispitivanim grupama. Međutim, kada su se uključile osobe koje su bile depresivne pre tretmana, ukupna incidencija depresije u ovoj grupi iznosila je 44%, što je mnogo veća stopa nego u ostalim grupama. Hauser još navodi da iako osobe sa nižim skorovima depresije pre početka lečenja takođe mogu imati povećanje depresivnih simptoma tokom tretmana, to povećanje najčešće nije dovoljno da bi se postavila dijagnoza depresivnog poremećaja. Međutim, ukoliko se isto

povećanje depresivne simptomatologije evidentira kod osoba koje još pre početka primene interferona imaju više skorove depresivnosti, verovatnije da će se ispuniti kriterijumi za postavljanje dijagnoze depresivnog poremećaja (Hauser et al. 2005).

Postoje i drugačiji rezultati. Tako, određeni autori (Fontana 2008, Kraus 2001) navode da se incidenca depresije ne razlikuje značajno kod osoba sa i bez depresije pre tretmana. Naime, postoje pacijenti koji imaju niske skorove depresije pre tretmana, a razviju major depresivni poremećaj tokom lečenja (Musselman 2001, Hauser 2002).

Osobe koje boluju od HHC često imaju neki od psihijatrijskih poremećaja u anamnezi, posebno zloupotrebu i zavisnost od psihoaktivnih supstanci (El Serag 2002, Lehman 2002).

Naše istraživanje pokazuje da psihijatrijske poremećaje u anamnezi ima nešto više od petine ispitanika. U našoj studiji se pokazalo da osobe koje imaju neki od psihijatrijskih poremećaja u anamnezi (prema MKB-10) su pod većim rizikom da ispolje depresivnu simptomatologiju tokom tretmana interferonom u poređenju sa osobama koje nemaju psihijatrijski poremećaj u anamezi, i razlika je statistički značajna tokom celog tretmana. I kod ispitanika koji ne primaju terapiju interferonom, a imaju psihijatrijske poremećaje u anamnezi ili psihijatrijsku terapiju (benzodijazepine) na početku ispitivanja postoji veći rizik za pojavu depresivne simptomatologije. Ovo se može objasniti time što osobe koje u anamnezi imaju neki psihijatrijski poremećaj očigledno da imaju određenu vulnerabilnost i sklonost da na različite vrste stresora (psihosocijalni stres, biološki stres) ili biološke promene reaguju pojavom psihijatrijske simptomatologije. I druga istraživanja su došla do sličnih nalaza. Martin i Diez su pokazali da su zavisnost od alkohola, anksiozni i depresivni poremećaji u anamnezi nezavisni faktori rizika za pojavu depresivnih poremećaja kod osoba obolelih od HHC (Martin 2008). U cilju utvrđivanja rizika od pojave depresije Lang je sproveo studiju u kojoj je procenjivana bezbednost primene interferona kod obolelih od HHC. Kohortna studija je uključila 1,860 pacijenata sa HHC na terapiji PEG-IFN- α i ribavirinom, koji su imali u anamnezi neki od psihijatrijskih poremećaja (psihotični, bipolarni, depresivni, anksiozni poremećaj). Stopa psihijatrijskih poremećaja u ovom istraživanju je bila viša kod pacijenata koji su imali psihijatrijske poremećaje u anamnezi (78% nasuprot 57%; $p < 0.001$). I drugi autori su došli do sličnih nalaza (Belville-Robertson 2002, Forton 2002). Međutim, ima autora koji za razliku od našeg i prethodno navedenih istraživanja

nisu pokazali da su psihijatrijski poremećaji u anamnezi značajni prediktori pojave depresije tokom terapije interferonom. Tako, Schaefer navodi da učestalost teške depresije ne zavisi od toga da li su pacijenti imali psihijatrijsko oboljenje ili ne. U studiji Schaefera i saradnika je pokazano da pacijenti sa HHC koji imaju psihijatrijske poremećaje ili zavisnost od psihoaktivnih supstanci u anamnezi mogu biti uspešno lečeni IFN-alfa sa ribavirinom bez povećanog rizika od egzacerbacije psihijatrijskih poremećaja (Schaefer 2003). Slično tome, Pariente i saradnici su pokazali da se pacijenti oboleli od HHC sa afektivnim ili anksioznim poremećajima u anamnezi nisu razlikovali u učestalosti i težini simptoma depresije (Pariente 2002). Van Thiel i saradnici su uspešno lečili pacijente sa HHC koji imaju ozbiljne psihijatrijske poremećaje i zavisnost od psihoaktivnih supstanci u anamnezi monoterapijom IFN- α (Van Thiel 2003). Da psihijatrijski poremećaji u anamnezi, afektivni i neafektivni ne moraju biti prediktor razvoja IFN-alfa izazvanih psiholoških neželjenih efekata, uključujući i depresiju slažu se i drugi autori (Bonaccorso et al. 2002, Schaefer et al. 2003, Kraus et al. 2003) koji nisu primetili navedenu povezanost. I neke nove studije potvrđuju da preko 30% pacijenta sa psihijatrijskim poremećajima u anamnezi može završiti tretman interferonom alfa bez značajnijeg povećanja psihijatrijskih simptoma. Autori to objašnjavaju činjenicom da osobe koje u anamnezi imaju psihijatrijski poremećaj često imaju neki vid terapije još pre početka terapije interferonom, farmako- i/ili psihoterapiju što može imati protektivnu ulogu u pojavi simptoma depresije (Schaefer et al. 2003, Schaefer et al. 2005). Osobe sa psihijatrijskim poremećajima su više svesne vulnerabilnosti na potencijalne promene raspoloženja, i to prisustvo uvida ih čini lakšim za lečenje. Tako, ovi pacijenti su pripremljeni da identifikuju i prepoznaju rane simptome poremećaja raspoloženja i lakše se suočavaju sa promenama afektivnog stanja. Takođe, mnogi pacijenti koji imaju depresivno raspoloženje ili anksioznost zbog prisustva HHC ili postojanja socijalne stigme zbog bolesti, sprovođenje terapije koja bi omogućila izlečenja bolesti daje nadu i optimizam.

S obzirom da se rezultati studija kada se posmatraju psihijatrijski poremećaji u anamnezi razlikuju, potrebno je pažljivo razmotriti ove pacijente kada se donosi odluka o njihovom uključivanju u tretman PEG-IFN- α -2a. U svakom slučaju potrebna je detaljna eksploracija pre započinjanja lečenja interferonom, preduzimanje određenih preventivnih strategija, pažljiv monitoring tokom celog tretmana, kako bi se

pravovremeno uočila psihijatrijska simptomatologija i ukazala pomoć, što bi sprečilo komplikacije i omogućilo sprovođenje terapijskog protokola u celini.

5.4. Korelacija između instrumenata za procenu depresivnosti - HAMD, MADRS i ZUNG

Istraživanja koja su se bavila ovom problematikom koristila su bateriju testova primenjivanu od strane ispitivača (Martin Santos et al. 2008, Raison et al. 2007), ali i skale za samoprocenu (Robayes et al. 2007, Tavakoli-Tabasi et al. 2005). Mi smo u našem istraživanju u cilju procene depresivnosti koristili obe vrste instrumenata procene - primenjene od strane ispitivača (HAMD, MADRS) i samoprocene (ZUNG). Evidentirali smo da između sve tri skale postoji visoka korelacija na svim pregledima kod obe grupe ispitanika. Ovo je i očekivano obzirom da između ovih skala inače postoji statistički značajna korelacija u dijagnostikovanju depresivnosti, naročito u proceni depresivnog afekta i spavanja kao bitnog ekvivalenta simptoma depresivnosti. Naši rezultati se slažu sa drugim studijama koje su primenjivale sličnu metodologiju (Schafer et al. 2005, Keefe 2007). Dieperink i saradnici su 2003. pronašli interkorelaciju između instrumenata procene (skorovi HAMD i ZUNG) pre i tokom tretmana IFN- alfa (Diepernik et al. 2003). U našem istraživanju MADRS pokazuje neznatno više vrednosti od HAMD za ukupne skorove depresije, što je i očekivano obzirom da se metod ajtemskog skaliranja između HAMD i MADRS razlikuje između ova dva instrumenta. Neki autori pokazuju da bi se upotrebom skala za samoprocenu mogle dobiti nešto više vrednosti stope depresije, uglavnom zbog „precenjenosti“ simptomatologije (Kraus et al. 2003, Kraus et al. 2005, Reichenberg et al. 2005), što naše istraživanje ne pokazuje.

Potvrđene su hipoteze istraživanja:

Postoji statistički značajna razlika u učestalosti i težini depresivne simptomatologije kod osoba obolelih od hroničnog virusnog hepatitisa C na terapiji PEG-IFN-alfa-2a i ribavirinom i grupe bez navedene terapije nakon 72 nedelje ispitivanja; postoji pozitivna povezanost između pola i prisustva psihijatrijskih poremećaja u anamnezi i depresivnog poremećaja kod osoba obolelih od hroničnog virusnog hepatitisa C na navedenoj terapiji, ali je osim toga evidentirano da je depresivnost na početku ispitivanja takođe značajan prediktor za pojavu depresivnosti kod ovog dela populacije; prediktori razvoja depresivne simptomatologije kod osoba obolelih od hroničnog virusnog hepatitisa C na navedenoj terapiji su ženski pol i psihijatrijski poremećaji u anamnezi.

5.5. Terapijske preporuke

Terapija osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji PEG-IFN- α -2a+RBV podrazumeva primenu psihoterapijskog i/ili farmakoterapijskog protokola.

Na početku je neophodna detaljna eksploracija pacijenta od strane psihijatra. Odluku o vrsti tretmana mora da donese psihijatar ne samo na osnovu kliničke slike i težine depresivne simptomatologije, već i na osnovu drugih parametara kao što su faktori rizika, stav prema bolesti, socijalno okruženje i prihvatanje terapije uopšte.

Terapija izbora kod ovog dela populacije je primena psihoterapijskih metoda - kognitivnih, bihejvioralnih i suportativnih tehnika. Najvažniji psihoterapijski ciljevi u individualnom radu sa pacijentom su pomoć da prihvati bolest i pojačavanje motivacije za lečenjem. Kroz kvalitetnu psihoterapiju pacijenti se lakše suočavaju sa svojom bolešću i postaju odgovorniji prema sopstvenom zdravlju, što sve zajedno doprinosi boljoj saradljivosti pacijenta i poboljšanju ishoda lečenja.

Ukoliko se psihijatar odluči za primenu medikamenata, naše mišljenje je da farmakoterapiju primenjujemo samo onda kada aktuelno postoji izražena depresivna simptomatologija odnosno depresivni poremećaj srednjeg i težeg stepena. Pri izboru

antidepresiva prednost imaju lekovi iz grupe SSRI zbog bezbednosti primene i profila neželjenih efekata, a dobre terapijske efikasnosti. Kada je reč o vremenu propisivanja, zastupamo stav da antidepresivna terapija bude ordinirana ukoliko se evidentira depresivna simptomatologija, a uz primenu kriterijuma koje smo naveli prethodno. Protiv smo davanja antidepresiva u profilaktičke svrhe. Potrebno je imati na umu i rizik od upotrebe medikamenata, prvenstveno zbog oboljenja jetre i interakcije između psihijatrijskih i drugih lekova. Doze bi trebalo da bude niže od onih koje se propisuju u depresivnom poremećaju dijagnostikovanom prema MKB-10. U principu važi pravilo za somatske bolesnike, posebno sa oštećenjem funkcije jetre, a to je polovina optimalne regularne doze u odnosu na somatski zdrave osobe. Dužina trajanja terapije treba da bude najmanje 6 meseci, a dalje procenjivanje je prema tome da li smo detektovali opisane faktore rizika, i da li je pacijent i dalje na terapiji interferonom. Dakle, neophodna je određena vrsta monitoringa od strane psihijatra na dve do tri nedelje.

5.6. Ograničenja istraživanja:

Veći broj ispitanika koji sačinjavaju uzorak povećao bi validnost zaključaka.

Takođe, pažnja bi trebalo da bude fokusirana i na genetske/molekularne faktore rizika.

6. ZAKLJUČCI

1. Depresivnost se signifikantno češće evidentira kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom u odnosu na osobe obolele od iste bolesti, ali bez navedene terapije; najviše je zastupljena blaga, zatim umerena, pa teška depresivna simptomatologija.
2. Depresivnost se javlja i u grupi osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C bez navedene terapije, ali signifikatno ređe; i u ovoj grupi najviše je zastupljena blaga, zatim umerena, pa teška depresivna simptomatologija.
3. Po završetku 72 nedelje ispitivanja kod ispitanika koji su bili na terapiji pegilovanim interferonom alfa-2a u kombinaciji sa ribavirinom učestalost depresivnosti se smanjuje na vrednosti niže od početka terapije, dok je učestalost depresivnosti kod ispitanika koji nisu bili na navedenoj terapiji povećana u odnosu na početak ispitivanja.
4. Faktori rizika za depresivni poremećaj kod ispitanika na terapiji pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom su pol i psihijatrijski poremećaji u anamnezi, a kod ispitanika bez navedene terapije su psihijatrijski poremećaji u anamnezi i psihijatrijska terapija na početku ispitivanja.
5. Ženski pol, depresivnost na početku ispitivanja i postojanje psihijatrijskih poremećaja u anamnezi se mogu smatrati prediktorima za razvoj depresivnog poremećaja kod obolelih od hroničnog hepatitisa C na terapiji pegilovanim interferonom alfa u kombinaciji sa ribavirinom.
6. Između instrumenata procene primenjenih od strane ispitivača i samoprocene postoji visoka korelacija, što podržava mogućnost primene skala za samoprocenu u konsultativnom radu.
7. Potrebno je brižljivo pratiti pacijenta tokom celokupnog tretmana što bi doprinelo ranom prepoznavanju pojave depresivnosti, identifikaciji faktora rizika za razvoj depresije i pravovremenom uvođenju psihofarmaka.
8. Interdisciplinarni pristup i timski rad stručnjaka različitih medicinskih disciplina (infektolog, psihijatar i psiholog) je condicio sine qua non.

7. LITERATURA

Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8 Suppl):S1-47.

Abe T, Kaname Y, Hamamoto I, Tsuda Y, Wen X, Taguwa S, Moriishi K, Takeuchi O, Kawai T, Kanto T, Hayashi N, Akira S, Matsuura Y. Hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates the toll-like receptor-MyD88-dependent signaling pathway in macrophage cell lines. *J Virol* 2007;81(17):8953-66.

Altindag A, Ozbulut O, Ozen S, Ucmak H. Interferon-alpha-induced mood disorder with manic features. *Gen Hosp Psychiatry* 2001; 23(3):168-70.

Al-Huthail YR. Neuropsychiatric side-effects of interferon alfa therapy for hepatitis C and their management: a review. *Saudi J Gastroenterol* 2006;12(2):59-67.

Amodio P, de Toni EN, Cavalletto L, Mapelli D, Bernardinello E, Piccolo F, Bergamelli C, Costanzo R, Bergamaschi F, Poma N, Chemello L, Gatta A, Perini G. Mood, cognition and EEG changes during interferon alpha (alpha-IFN) treatment for chronic hepatitis C. *J Affect Disord* 2005;84(1):93-8.

Anisman H, Merali Z, Poulter MO, Hayley S. Cytokines as a precipitant of depressive illness: animal and human studies. *Curr Pharm Des* 2005;11(8):963-72.

Asnis G, Garza R 2nd. Interferon-Induced Depression in Chronic Hepatitis C: A Review of Its Prevalence, Risk Factors, Biology, and Treatment Approaches. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:322-35.

Asnis GM, De la Garza R 2nd, Kohn SR, Reinus JF, Henderson M, Shah J. IFN-induced depression: a role for NSAIDs. *Psychopharmacol Bull* 2003;37:29-50.

Asnis GM, De La GR, Miller AH, Raison CL. Ribavirin may be an important factor in IFN-induced neuropsychiatric effects. *J Clin Psychiatry* 2004;65:581-2.

Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, Wilkinson C, Lasa L, Page H, Dunn G, Wilkinson G. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *Br J Psychiatry* 2001;179:308-16.

Baune BT, Dannlowski U, Domschke K, Janssen DG, Jordan MA, Ohrmann P, Bauer J, Biros E, Arolt V, Kugel H, Baxter AG, Suslow T. The Interleukine 1 Beta (IL1B) gene is associated with failure to achieve remission and impaired emotion processing in major depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67:543-9.

Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1996;24:289–93.

Belville-Robertson T. Neuropsychiatric status of 100 naive chronic hepatitis C patients ready to begin interferon-based treatment, in Schering Hepatitis Investigators' Network VI. Orlando:Schering-Plough; 2002.

Beratis S, Katrivanou A, Georgiou S, Monastirli A, Pasmatzis E, Gourzis P, Tsambaos D. Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment *J Psychosom Res* 2005;58(1):15-8.

Besedovsky O. & del Rey A. Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews* 1996;17:64–102.

Blasiola JA, Shinkunas L, Labrecque DR, Arnold RM, Zickmund SL. Mental and physical symptoms associated with lower social support for patients with hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2006; 12:4665–72.

Blatteis C. M. The afferent signalling of fever. *Journal of Physiology* 2000; 526:470.

Bobo WV, Grammer GG. Escitalopram-associated mania. *Mil Med* 2003;168 (12):ii.

Bokemeyer M, Ding MX-Q, Goldbecker A, Raab P, Heeren M, Arvanitis D, Tillmann HL, Lanfermann H, Weissenborn K. Evidence for neuroinflammation and neuroprotection in HCV infection-associated encephalopathy *Gut* 2011;60:370-7.

Bonaccorso S, Puzella A, Marino V, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Leviero M, Egyed B, Bosmans E, Meltzer HY, Maes M. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001;105(1–2):45–55.

Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Verkerk R, Meltzer H, Maes M. Increased depressive ratings in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha-based immunotherapy are related to interferon-alpha-induced changes in the serotonergic system. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(1):86–90.

Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patient affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002; 72:237-41.

Brown GW, Harris TO. Depression and the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism: a review and a hypothesis concerning gene-environment interaction. *J Affect Disord* 2008;111(1):1–12.

Brown MD, Wick TM, Eckman JR. Activation of vascular endothelial cell adhesion molecule expression by sickle blood cells. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001;20(1):47–72.

Brooks M. Depression May Complicate Hepatitis C Therapy International conference on viral hepatitis 2011. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)* 2011;10(3):193-209.

Bull SJ, Huezo-Diaz P, Binder EB, Cubells JF, Ranjith G, Maddock C, Miyazaki C, Alexander N, Hotopf M, Cleare AJ, Norris S, Cassidy E, Aitchison KJ, Miller AH, Pariante CM. Functional polymorphisms in the interleukin-6 and serotonin transporter genes, and depression and fatigue induced by interferon-alpha and ribavirin treatment. *Mol Psychiatry* 2009;14(12):1095–104.

Burke HM, Davis MC, Otte C, Mohr DC. Depression and cortisol responses to psychological stress: a meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 2005;30:846–56.

Burt VK, Stein K. Epidemiology of depression throughout the female life cycle. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 7:9-15.

Cai W, Khaoustov VI, Xie Q, Pan T, Le W, Yoffe B. Interferon-alpha-induced modulation of glucocorticoid and serotonin receptors as a mechanism of depression. *J Hepatol* 2005;42(6):880-7.

Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *Psychiatry Neurosci* 2004; 29(6):417–26.

Capra F, De Maria E, Lunardi C, Marchiori L, Mezzelani P, Beri R, Gabrielli GB. Serum level of soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus: a prognostic marker for responses to interferon treatment. *J Infect Dis* 2000;181:425–31.

Capuron L, Neurauter G, Musselman DL, Lawson DH, Nemeroff CB, Fuchs D, Miller AH. Interferon alpha-induced changes in tryptophan metabolism: relationship to depression and paroxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003;54:906–14.

Capuron L, Miller AH. Cytokines and psychopathology: lessons from interferon-alpha. *Biol Psychiatry* 2004;56(11):819–24.

Capuron L, Dantzer R, Miller AH. Neuro-immune interactions in psychopathology with the example of interferon-alpha-induced depression. *J Soc Biol* 2003;197(2):151–6.

Carta MG, Hardoy MC, Garofalo A, Pisano E, Nonnoi V, Intilla G, Serra G, Balestrieri C, Chessa L, Cauli C, Lai ME, Farci P. Association of chronic hepatitis C with major depressive disorders:irrespective of interferon-alpha therapy *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2007;3:22.

Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, McClay J, Mill J, Martin J, Braithwaite A, Poulton R. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301(5631):386–9.

Castera L, Constant A, Henry C, Champbenoit P, Bernard PH, De Ledinghen V, Demotes-Mainard J, Couzigou P. Impact on adherence and sustained virological response of psychiatric side effects during peginterferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(8):1223–30.

Castera L, Zigante F, Bastie A, Buffet C, Dhumeaux D, Hardy P. Incidence of interferon alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35(4):978–9.

Cavanagh J & Mathias C. Inflammation and its relevance to psychiatry. *Advances in Psychiatric Treatment* 2008;14:248–55.

Chandler S, Miller KM, Clements JM, Lury J, Corkill D, Anthony DC, Adams SE, Gearing AJ. Matrix metalloproteinases, tumor necrosis factor and multiple sclerosis:an overview. *J Neuroimmunol* 1997;72:155-61.

Charlton BG. The malaise theory of depression: major depressive disorder is sickness behavior and antidepressants are analgesic. *Medical Hypotheses* 2000;54:126–30.

Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 14:11-4.

Claes SJ. CRH, stress, and major depression: a psychobiological interplay. *Vitamins Horm* 2004;69:117–50.

Conrad S, Garrett LE, Cooksley WG, Dunne MP, MacDonald GA. Living with chronic hepatitis C means ‘you just haven’t got a normal life any more’. *Chronic Illn* 2006; 2:121–31.

Constant A, Castera L, Dantzer R, Couzigou P, de Ledinghen V, Demotes-Mainard J, Henry C. Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1050-7.

Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, Gretch DR, Jensen DM, Carithers RL. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis* 2000;(7)3:211–7.

Cozzolongo R, Cuppone R, Giannuzzi V, Amati L, Caradonna L, Tamborrino V, Jirillo E, Manghisi G. Combination therapy with ribavirin and alpha interferon for the treatment of chronic hepatitis C refractory to interferon. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2001;15(1):129–35.

Crone C, Gabriel GM. Comprehensive review of hepatitis C for psychiatrists: risks, screening, diagnosis, treatment, and interferon-based therapy complications. *J Psychiatr Pract* 2003;9(2):93-110.

Dafny N, Yang PB. Interferon and the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 2005;523(1-3):1-15.

Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, Robbins SC, Younossi ZM. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44:491-8.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(1):46-56.

Davidson JR, Meltzer-Brody SE. The underrecognition and undertreatment of depression: what is the breadth and depth of the problem? *J Clin Psychiatry* 1999;60(7):4-9.

Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C, Shiffman ML, Zeuzem S, Craxi A, Ling MH, Albrecht J. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. International Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998;339(21):1493-9.

Davis GL. Treatment of chronic hepatitis C. *BMJ* 2001;323:1141-2.

Delić D. Infektivne bolesti. Beograd: Institut za nastavna i naučno-nastavna sredstva; 2001.

Delić D. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Medicinski Pregled* 2006;59(9-10):415-9.

Dhumeaux D, Hardy P. Incidence of Interferon Alfa-Induced Depression in Patients With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:4.

Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV, 4th edn. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.

Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric symptoms associated with hepatitis C and interferon alpha: A review. *Am J Psychiatry* 2000;157(6):867-76.

Dieperink E, Ho SB, Thuras P, Willenbring ML. A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon-alpha-2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2003;44:104-12.

Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29(4-5):891-909.

Dunn AJ, Wang J, Ando T. Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effect of stress. In: Dantzer R, Wollman EE, Yirmiya R.(Eds.),

Cytokines, stress and depression. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York 1999;117-27.

Dursun SM, Blackburn JR, Kutcher SP. An exploratory approach to the serotonergic hypothesis of depression: bridging the synaptic gap. *Med Hypotheses* 2001;56(2):235-43.

Duval F, Lebowitz BD, Macher JP. Treatments in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(2):191-206.

Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49:311-7.

Edlin BR, Seal KH, Lorvick J, Kral AH, Ciccarone DH, Moore LD, Lo B. Is it justifiable to withhold treatment for hepatitis C from illicit-drug users? *N Engl J Med* 2001;345:211-4.

Eitan R, Lerer B. Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation modalities. *Dialogues Clin Neurosci* 2006;8(2):241-58.

Elshahawia H, Husseinb M, Allam E. Depression comorbidity in patients with chronic hepatitis C and its possible relation to treatment outcome. *Middle East Current Psychiatry* 2011;18:23-8.

Evon DM, Ramcharran D, Belle SH, Terrault NA, Fontana RJ, Fried MW. Prospective analysis of depression during peginterferon and ribavirin therapy of chronic hepatitis C: results of the Virahep-C study. *Am J Gastroenterol* 2009;104(12):2949-58.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JB, Janet B. Structured clinical interview for DSM-IV Axis I disorders (SCID: clinical version users guide). APA, Washington 1992.

Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003;289:2413-7.

Fontaine H, Nalpas B, Poulet B, Carnot F, Zylberberg H, Brechot C, Pol S. Hepatitis activity index is a key factor in determining the natural history of chronic hepatitis C. *Hum Pathol* 2001;32:904-9.

Fontana RJ, Kronfol Z, Lindsay KL, Bieliauskas LA, Padmanabhan L, Back-Madruga C, Lok AS, Stoddard AM. Changes in mood states and biomarkers during peginterferon and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2008;103(11):2766-75.

Fountoulakis KN, Iacovides A, Grammaticos P, St Kaprinis G, Bech P. Thyroid function in clinical subtypes of major depression: an exploratory study. *BMC Psychiatry* 2004;4:6.

Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358(9275):38-9.

Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35(2):433–9.

Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2003;10(2):81–6.

Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC. Central nervous system changes in hepatitis C virus infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18(4):333–8.

Franzen PL, Buysse DJ, Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE. Poor sleep quality predicts onset of either major depression or subsyndromal depression with irritability during interferon-alpha treatment. *Psychiatry Res* 2010;177(1–2):240–5.

Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, Häussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975–82.

Fujigaki S, Saito K, Sekikawa K, Tone S, Takikawa O, Fujii H, Wada H, Noma A, Seishima M. Lipopolysaccharide induction of indoleamine 2,3-dioxygenase is mediated dominantly by an IFN-g-independent mechanism. *Eur J Immunol* 2001;31:2313–8.

Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49: 1335–74.

Gleason OC, Yates WR, Isbell MD, Philipsen MA. An open-label trial of citalopram for major depression in patients with hepatitis C. *J Clin Psychiatry* 2002;63:194–8.

Gleason OC, Yates WR, Philipsen MA, Isbell MD, Pollock BG. Plasma levels of citalopram in depressed patients with hepatitis C. *Psychosomatics* 2004;45:29–33.

Gleason OC, Fucci JC, Yates WR, Philipsen MA. Preventing relapse of major depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C – a pilot study. *Dig Dis Sci* 2007;52(10):2557–63.

Gochee PA, Powell EE, Purdie DM, Pandeya N, Kelemen L, Shorthouse C, Jonsson JR, Kelly B. Association between apolipoprotein E epsilon4 and neuropsychiatric symptoms during interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2004;45(1):49–57.

Gohier B, Goeb JL, Rannou-Dubas K, Fouchard I, Calès P, Garré JB. Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders: a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry* 2003 ;4(3):115-8.

Golden J, Conroy RM, O'Dwyer AM, Golden D, Hardouin JB. Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C. *Soc Sci Med* 2006;63(12):3188-98.

Golden J, Dwyer AM, Conroy R. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2005;27:431-8.

Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 1995;15:70-81.

Gregurek G. Suradna (liaison) psihijatrija. *Psihoterapija* 1998;28:33-63.

Grothe B, Dutton R, Jones N, Bodenlos J, Ancona M, Brantley J. Validation of the Beck Depression Inventory-II in a low-income African American sample of medical outpatients. *Psychol Assess* 2005;17:110-4.

Guy W. Clinical Global Impressions (CGI) Scale. Modified From: Rush J, et al.: *Psychiatric Measures*. Washington DC:APA; 2000.

Hamilton M: A rating scale for depression. *J Neural Psychiatry* 1960;23:56-62.

Harris M. Injecting, Infection, Illness: Abjection and Hepatitis C Stigma. *Body & Society* 2009;15:33-51.

Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, Gulati M, Thornton AJ, Schultz RL, Valentine AD, Meyers CA, Howell CD. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol psychiatry* 2002;7(9):942-7.

Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor- and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience* 2005;135(3):659-78.

Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003, 9:847-54.

Himmerich H, Beitinger PA, Fulda S, Wehrle R, Linseisen J, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, Wetter TC, Pollmächer T. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptors in patients with narcolepsy. *Arch Intern Med* 2006;166(16):1739-43.

Hoefgen B, Schulze TG, Ohlraun S, von Widdern O, Höfels S, Gross M, Heidmann V, Kovalenko S, Eckermann A, Kölsch H, Metten M, Zobel A, Becker T, Nöthen MM, Propping P, Heun R, Maier W, Rietschel M. The power of sample size and homogenous sampling: association between the 5-HTTLPR serotonin transporter polymorphism and major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57(3):247-51.

Holtzheimer PE 3rd, Nemeroff CB. Future prospects in depression research. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8(2):175-89.

Horikawa N, Yamazaki T, Izumi N, Uchihara M. Incidence and clinical course of major depression in patients with chronic hepatitis type C undergoing interferon-alpha therapy: a prospective study. *General Hospital Psychiatry* 2003;25(1):34-8.

Horwath E, Cohen RS, Weissman MM. Epidemiology of depressive and anxiety disorders. In: Tsuang MT, Tohen M (eds). *Textbook in psychiatric epidemiology*. 2nd edition. New York: Wiley-Liss; 2002.p. 389-426.

Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, Kanamura H, Ikeda K, Kumada H. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C: clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:565-72.

Hsu M, Zhang J, Flint M, Logvinoff C, Cheng-Mayer C, Rice CM, McKeating JA. Hepatitis C virus glycoproteins mediate pH-dependent cell entry of pseudotyped retroviral particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7271-6.

Ingram RG. Toward an information processing analysis of depression. *Cognitive Theory and Research* 1984;8:443-78.

Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, Denk H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.

Jain K, Lam WC, Waheeb S, Thai Q, Heathcote J. Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin. *Br J Ophthalmol* 2001;85:1171-3.

Janković S. Depression. In: Z. Atanasković-Marković, V. Bjegović, S. Janković. *Serbian burden of disease and Injury in Serbia*. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003.p.109-13.

Jašović-Gašić M, Damjanović A, Miljević Č, Marić N. *Antidepresivi*. Niš:SKC; 2000.

Jašović-Gašić M, Damjanović A, Miljević Č, Marić N. *Antidepresivi*. Beograd:Hemofarm; 2006.

Jašović Gašić M, Marić Bojović N, Jovanović A, Pejović Nikolić S. *Antidepresivi*. Beograd: GlaxoSmithKline; 2012.

Ji H, Fraser CS, Yu Y, Leary J, Doudna JA. Coordinated assembly of human translation initiation complexes by the hepatitis C virus internal ribosome entry site RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:16990-5.

Kaneko N, Kudo K, Mabuchi T, Takemoto K, Fujimaki K, Wati H, Iguchi H, Tezuka H, Kanba S. Suppression of cell proliferation by interferon-alpha through interleukin-1 production in adult rat dentate gyrus. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31:2619-25.

Kaplan & Sadock. *Synopsis of psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29(2):147-55.

Keefe B. Interferon-induced depression in hepatitis C: An update. *Current Psychiatry Reports* 2007;9 (3): 255-61.

Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I:Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993;29:85-96.

Kraus M, Schäfer A, Csef H, Faller H, Mörk H, Scheurlen M. Compliance with Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C: Associations with Psychiatric Symptoms, Interpersonal Problems, and Mode of Acquisition. *Digestive Diseases and Sciences* 2001;46 (10):2060-5.

Kraus MR, Schäfer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000;41:377–84.

Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Paroxetine for the treatment of interferon-alpha-induced depression in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(6):1091-9.

Kraus MR, Al-Taie O, Schafer A, Pfersdorff M, Lesch KP, Scheurlen M. Serotonin-1A receptor gene HTR1A variation predicts interferon-induced depression in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007;132(4):1279–86.

Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1769–74.

Kraus MR, Schafer A, Al-Taie O, Scheurlen M. Prophylactic SSRI during interferon alpha re-therapy in patients with chronic hepatitis C and a history of interferon-induced depression. *J Viral Hepat* 2005;12:96–100.

Kraus MR, Schafer A, Schottker K, Keicher C, Weissbrich B, Hofbauer I, Scheurlen M. Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, doubleblind, placebo-controlled study. *Gut*. 2008;57(4):531–6.

Kraus MR, Schäfer A, Faller H, Csef H, Scheurlen M. Psychiatric symptoms in patients with chronic hepatitis C receiving interferon alfa-2b therapy. *J Clin Psychiatry* 2003;64(6):708-14.

Krishnan V, Nestler EJ. The molecular biology of depression. *Nature* 2008; 455(7215):894-902.

Kubera M, Maes M. Serotonin-Immune interactions in major depression. In: Patterson, Kordon, Christen (Eds.). *Neuro-immune interactions in Neurologic and Psychiatric Disorders*. Berlin:Springer-Verlag; 2000:79-87.

Lang JP, Michel L, Halleguen O. Treatment of affective disorder in hepatitis C. A prospective study in 50 patients. *Ann Med Interne* 2002; 153:22–30.

Lang JP, Melin P, Ouzan D, Rotily M, Fontanges T, Marcellin P, Chousterman M, Cacoub P. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin therapy in patients with hepatitis C and psychiatric disorders: results of a cohort study. *Antiviral Therapy* 2010; 15:599-606.

Lara N, Archer SL, Baker GB, Le Mellédo JM. Paroxetine-induced increase in metabolic end products of nitric oxide. *J Clin Psychopharmacol* 2003;23:641-5.

Lee DH, Jamal H, Regenstein FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci* 1997;42:186-91.

Lehman CL, Cheung RC: Depression, anxiety, post-traumatic stress, and alcohol-related problems among veterans with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:2640-6.

Leonard BE. The HPA and immune axes in stress: the involvement of the serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2005;20 Suppl 1:S302-S306.

Lespe'rance F, Frasure-Smith N, Thérroux P, Irwin M. The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-reactive protein in patients with recent acute coronary syndromes. *Am J Psychiatry* 2004;161:271-7.

Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression:current theories and novel treatment strategies. *Neurobiol Dis* 2010;37(3):519-33.

Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon induced depression. *J Affect Disord* 2004;82(2):175-190.

Loftis JM, Wall JM, Linardatos E, Benvenga S, Hauser P. A quantitative assessment of depression and thyroid dysfunction secondary to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C. *J Endocrinol Invest* 2004;27:RC16-RC20.

Loftis J, Hauser P. Hepatitis C in patients with psychiatric disease and substance abuse: Screening strategies and comanagement models of care. *Current Hepatitis Reports* 2003;2(3): 93-100.

Loftis JM, Socherman RE, Howell CD, Whitehead AJ, Hill JA, Dominitz JA, Hauser P. Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett* 2004;365:87-91.

Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, Pollock BG. Risk for depression during interferon-alpha treatment is affected by the serotonin transporter polymorphism. *Biol Psychiatry* 2009;65(4):344-8.

Lotrich FE. Major depression during interferon-alpha treatment:vulnerability and prevention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009;11(4):417-25.

Lotrich F, Rabinovitz M, Girona P, Pollock B. Depression following pegylated interferon-alpha: characteristics and vulnerability. *J Psychosom Res* 2007;63(2):131-5.

Lotrich FE, Ferrell RE, Rabinovitz M, Pollock BG. Labile anger during interferon alfa treatment is associated with a polymorphism in tumor necrosis factor alpha. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(4):191–7.

Maddock C, Landau S, Barry K, Maulayah P, Hotopf M, Cleare AJ, Norris S, Pariante CM. Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: effects on virologic response. *Mol Psychiatry* 2005;10(4):332–3.

Maes M, Bonaccorso S. Lower activities of serum peptidases predict higher depressive and anxiety levels following interferonalpha-based immunotherapy in patients with hepatitis C. *Acta Psychiatr Scand* 2004;109:126–31.

Maes M, Yirmiya R, Noraberg J, Brene S, Hibbeln J, Perini G, Kubera M, Bob P, Lerer B, Maj M. The inflammatory & neurodegenerative hypothesis of depression: leads for future research and new drug developments in depression. *Metab Brain Dis* 2009; 24:27-53.

Maes M, Verkerk R, Bonaccorso S, Ombelet W, Bosmans E, Scharpé S. Depressive and anxiety symptoms in early puerperium are related to increase degradation of tryptophan into kynurenine, a phenomenon which is related to immune activation. *Life Sci* 2002; 71(16):1837-48.

Maes M, Bonaccorso S, Marino V, Puzella A, Pasquini M, Biondi M, Artini M, Almerighi C, Meltzer H. Treatment with interferon alpha (IFN alpha) of hepatitis C patients induces lower serum dipeptidyl peptidase IV activity, which is related to IFN alpha-induced depressive and anxiety symptoms and immune activation. *Mol Psychiatry* 2001;6(4):475–80.

Maier SF, Watkins LR. Cytokines for psychologists:implications for bidirectional immune-to brain communication fo understanding behavior, mood and cognition. *Psychol Rev* 1998;105(1):83-107.

Majeed S, Memon A, Abdi MA. Frequency of Depression Among Hepatitis C Patients. *KUST Med J* 2009;1(2):42-5.

Malaguarnera M, Di Fazio I, Retuccia S, Pistone G, Ferlito L, Rampello L. Interferon alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients:comparison between different types of interferon alpha. *Neuropsychobiology* 1998;37:93-7.

Malaguarnera M, Di Fazio I, Ferlito L, Pistone G, Laurino A, Vinci E, Mazzoleni G. Increase of serum beta2-microglobulin in patients affected by HCV correlated hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):937-9.

Malaguarnera M, Laurino A, Di F, Pistone G, Castorina M, Guccione N Rampello L. Neuropsychiatric effects and type of IFN-alpha in chronic hepatitis C. *J Interferon Cytokine Res* 2001; 21(5):273-8.

Mamman A, Yusuf AJ, Aminu Sm, Sheikh TL, Hassan A. Severe depression following α -interferon usage in a patient with chronic myeloid leukemia. *Afr Health Sci* 2009; 9(1):54–6.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, Goodman ZD, Koury K, Ling M, Albrecht JK. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958–65.

Marcellin P, Asselah T, Boyer N. Fibrosis and disease progression in hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(suppl 1):S47–S56.

Martin-Santos R, Diez-Quevedo C, Castellvi P, Navinés R, Miquel M, Masnou H, Soler A, Ardevol M, García F, Galeras JA, Planas R, Solà R. De novo depression and anxiety disorders and influence on adherence during peginterferon-alpha-2a and ribavirin treatment in patients with hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(3):257–65.

Martín-Santos R, Navinés R, M, Udina M. Genetic risk factors for interferon-alpha induced depression. *European Psychiatry* 2012;27 (Suppl1).

Mather A, Rodriguez C, Guthrie MF, McHarg AM, Reid IC, McMurdo ME. Effects of exercise on depressive symptoms in older adults with poorly responsive depressive disorder. *The British Journal of Psychiatry* 2002;180:411-5.

Matthews SC, Paulus MP, Dimsdale JE. Contribution of functional neuroimaging to understanding neuropsychiatric side effects of interferon in hepatitis C. *Psychosomatics* 2004; 45(4):281-6.

Maurer-Spurej E, Pittendreigh C, Solomons K. The influence of selective serotonin reuptake inhibitors on human platelet serotonin. *Thromb Haemost* 2004;91:119–28.

Mayberg H. Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin* 2003; 65(1):193-207.

McAfoose J, Baune BT. Evidence for cytokine model of cognitive function. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33(3):355-66.

McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, Goodman ZD, Ling MH, Cort S, Albrecht JK. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339(21):1485–92.

Merrill JE, Murphy SP. Inflammatory events at the blood brain barrier: regulation of adhesion molecules, cytokines and chemokines by reactive nitrogen and oxygen species. *Brain Behav Immun* 1997;11:245-63.

Mendhekar DN, Gupta D, Girotra V. Sertraline-induced hypomania: a genuine side-effect. *Acta Psychiatr Scand* 2003;108:70–4.

Miyaoka H, Otsubo T, Kamijima K, Ishii M, Onuki M, Mitamura K. Depression from interferon therapy in patients with hepatitis C. *Am J Psychiatry* 1999;156(7):1120.

MKB-10. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1992.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134:382–9.

Moore GA, Hawley DA, Bradley P. Hepatitis C: experiencing stigma. *Gastroenterol Nurs* 2009;32(2):94-104.

Morasco BJ, Rifai MA, Loftis JM, Indest DW, Moles JK, Hauser P. A randomized trial of paroxetine to prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis C. *J Affect Disord* 2007;103(1–3):83–90.

Mulder RT, Ang M, Chapman B, Ross A, Stevens IF, Edgar C. Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15(3):300-3.

Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, Greiner K, Nemeroff CB, Miller AH. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med*. 2001;344:961–6.

Myint A, Shwarz M, Steinbusch H, Leonard B. Neuropsychiatric disorders related to interferon and interleukins treatment. *Metab Brain Dis* 2009;24:55-68.

Navinés R, Gómez-Gil E, Puig S, Baeza I, De Pablo J, Martín-Santos R. Depression in hospitalized patients with malignant melanoma treated with interferon-alpha-2b: primary to induced disorders. *Eur J Dermatol* 2009;19(6):611-5.

Neri S, Pulvirenti D, Bertino G. Psychiatric symptoms induced by antiviral therapy in chronic hepatitis C: comparison between interferon-alpha-2a and interferon-alpha-2b. *Clin Drug Investig* 2006;26(11):655-62.

Nešić Z, Delić D, Prostran M, Stojanović R, Vučković S, Todorović Z. Psychiatric side effects of the application of recombinant interferon alpha in chronic hepatitis C patients. *Medicinski Pregled* 2004;57(5-6):219-26.

Nickel T, Sonntag A, Backmund M, Pollmächer T. Depression during therapy with interferon alpha—how long should an antidepressant treatment last? *Pharmacopsychiatry* 2005;38:102–4.

Nikolić P. Hronični virusni hepatitis. Iz: Infektivne bolesti. Medicinski fakultet:CIBID; 2007.

Obhrai J, Hall Y, Anand BS. Assessment of fatigue and psychologic disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(5):413-7.

O'Brien SM, Scott LV, Dinan TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. *Hum Psychopharmacol* 2004;19:397–403.

- Orru M, Pariante CM. Depression and liver diseases. *Dig Liver Dis* 2005;37:564–5.
- Otto GA, Puglisi JD. The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation. *Cell* 2004;119:369–80.
- Papanicolaou DA, Vgontzas AN. Interleukin-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1331-3.
- Pariante CM, Orru MG, Baita A, Farci MG, Carpiniello B. Treatment with interferon-alpha in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 1999;354:131–2.
- Pariante CM, Landau S, Carpiniello B. Interferon alfa-induced adverse effects in patients with a psychiatric diagnosis. *N Engl J Med* 2002; 347:148–9.
- Park Y, Lee JH, Kim BS, Kim DY, Han KH, Kim HS. New automated hepatitis C virus (HCV) core antigen assay as an alternative to real-time PCR for HCV-RNA quantification. *J Clin. Microbiol* 2010; 48(6): 2253-6.
- Pavol MA, Meyers CA, Rexer JL, Valentine AD, Mattis PJ, Talpaz M. Pattern of neurobehavioral deficits associated with interferon alfa therapy for leukemia. *Neurology* 1995;45:947–50.
- Pemberton LA, Kerr SJ, Smythe G, Brew BJ. Quinolinic acid production by macrophages stimulated with IFN-g, TNF-a, and IFN-a. *J Interferon Cytokine Res* 1997;17:589–95.
- Petracca R, Falugi F, Galli G, Norais N, Rosa D, Campagnoli S, Burgio V, Di Stasio E, Giardina B, Houghton M, Abrignani S, Grandi G. Structure-function analysis of hepatitis C virus envelope-CD81 binding. *J Virol* 2000;74(10):4824-30.
- Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant EM, Verchinski BA, Munoz KE, Kolachana BS, Egan MF, Mattay VS, Hariri AR, Weinberger DR. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci* 2005;8(6):828–34.
- Pham TN, Michalak TI. Occult hepatitis C virus persistence: identification and characteristics. *MLO Med Lab Obs* 2006;38(2):20-2.
- Pianko S, McHutchison J. Treatment of hepatitis C with interferon and ribavirin. *Journal of Hepatology and Gastroenterology* 2000;15:581-6.
- Pierucci-Lagha A, Covault J, Bonkovsky HL, Feinn R, Abreu C, Sterling RK, Fontana RJ, Kranzler HR. A functional serotonin transporter gene polymorphism and depressive effects associated with interferon-alpha treatment. *Psychosomatics* 2010;51(2):137–48.
- Prather AA, Rabinovitz M, Pollock BG, Lotrich FE. Cytokine-induced depression during IFN-alpha treatment: the role of IL-6 and sleep quality. *Brain Behav Immun* 2009;23(8):1109–16.

Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 66: 41–8.

Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, Vogt GJ, Massung B, Miller AH. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry* 2009;65(4):296–303.

Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005;19(2): 105–23.

Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Mol Psychiatry* 2010;15(5):535–47.

Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun* 2005;19:23–7.

Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, Nemeroff CB, Miller AH. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005;66(1):41–8.

Raison CL, Borisov AS, Woolwine BJ, Massung B, Vogt G, Miller AH. Interferon-alpha effects on diurnal hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: relationship with proinflammatory cytokines and behavior. *Molecular Psychiatry* 2008;1–13.

Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, Spivey JR, Saito K, Miller AH. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN-alpha: relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry* 2010;15(4):393–403.

Raison CL, Woolwine BJ, Demetrashvili MF, Borisov AS, Weinreib R, Staab JP, Zajecka JM, Bruno CJ, Henderson MA, Reinus JF, Evans DL, Asnis GM, Miller AH. Paroxetine for prevention of depressive symptoms induced by interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25(10):1163–74.

Ramasubbu R. Dose-response relationship of selective serotonin reuptake inhibitors treatment-emergent hypomania in depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2001;104:236–9.

Reichenberg A, Gorman JM, Dieterich DT. Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients: a 72 week prospective study. *AIDS* 2005;19 (Suppl 3):174-8.

Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones B, Rustgi V, Jones A. Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:1577–80.

Rifai MA. Implementing genomic research in Psychosomatic Medicine, studying vulnerability to depression in patients with hepatitis C receiving interferon-alpha and ribavirin. *Psychosomatics* 2007; 48:107-10.

Robaey G, de Bie J, Wichers MC, Bruckers L, Nevens F, Michielsen P, Van Ranst M, Buntinx F. Early prediction of major depression in chronic hepatitis C patients during peg-interferon alpha-2b treatment by assessment of vegetative-depressive symptoms after four weeks. *World J Gastroenterol* 2007;13(43):5736–40.

Rosenberg SD, Goodman LA, Osher FC, Swartz MS, Essock SM, Butterfield MI, Constantine NT, Wolford GL, Salyers MP. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness. *American journal of public health* 2001; 91:31-7.

Rosenblum JS, Kozarich JW. Prolyl peptidases: a serine protease subfamily with high potential for drug discovery. *Curr Opin Chem Biol* 2003;7:496–504.

Saito H, Ebinuma H, Nagata H, Inagaki Y, Saito Y, Wakabayashi K, Takagi T, Nakamura M, Katsura H, Oguchi Y, Ishii H. Interferon-associated retinopathy in a uniform regimen of natural interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Liver* 2001;21:192–7.

Sakamoto H, Inoue K., Shimada M, Yoshida H, Otsubo T, Miyaoka H, Kamizima K, Ishii M, Mitamura K. Depression during interferon therapy in renal cell cancer patients-comparison with chronic hepatitis C patients. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 2000;91(9):611-7.

Sarbah AS, Younossi ZM. Hepatitis C. An update on the silent epidemic. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:125-43.

Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Effect of antidepressants and their relative affinity for the serotonin transporter on the risk of myocardial infarction. *Circulation* 2003;108:32–6.

Scalori A, Apale P, Roffi L. Psychological screening before interferon therapy. *Hepatology* 2001;33(2):480.

Schaefer M, Mauss S. Clinical management of Interferon-alpha-associated psychiatric side effects during hepatitis C treatment in patients with drug addiction. *Current Drug Abuse Reviews* 2008;1:177-87.

Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, Heinz A, van Boemmel F, Berg T. Prevention of interferon alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C *J Hepatol* 2005;42(6):793–8.

Schaefer M, Schmidt F, Folwaczny C, Lorenz R, Martin G, Schindlbeck N, Heldwein W, Soyka M, Grunze H, Koenig A, Loeschke K. Adherence and mental side effects during hepatitis C treatment with interferon alfa and ribavirin in psychiatric risk groups. *Hepatology* 2003;37(2):443–51.

Schaefer M, Schmidt F, Neumer R, Scholler G, Schwarz M. Interferon-alpha, cytokines and possible implications for mood disorders. *Bipolar Disord* 2002;4(Suppl 1):111-3.

Schafer A, Wittchen H, Seufert J, Kraus M. Methodological approaches in the assesment of interferon-alfa-induced depression in patients with chronic hepatitis C-a critical review. *Int J Methods Psychiatr Res* 2007;16(4):186–201.

Schaefer M, Mauss S. Hepatitis C treatment in patients with drug addiction: clinical management of interferon-alpha-associated psychiatric side effects. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1(2):177-87.

Schäfer M, Mauss S. Chapter 15: Management of adverse events and drug interactions of interferonbased therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology - A clinical textbook* 2011; 231-7.

Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, Grunze H, Lieb K. Interferon alpha (IFN alpha) and psychiatric syndromes: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(4):731–46.

Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29:201-17.

Schulman JA, Liang C, Kooragayala LM, King J. Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin. *Ophthalmology* 2003;110:437–42.

Seaman K, Paterson B, Vallis M, Hirsch G, Peltekian K. Future directions for investigation of fatigue in chronic hepatitis C viral infection *Chronic Illness* 2009;5:115-28.

Seidel A, Rothermundt M, Rink L. Cytokine production in depressive patients. In: Danzer R, Wollman EE, Yiriya R (Eds), *Cytokines, Stress and Depression*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999.

Seidel A, Rothermundt M, Rink L. Cytokine production in depressive patients. In: Danzer R, Merrill JE, Murphy SP. *Inflammatory events at the blood brain barrier: regulation of adhesion molecules, cytokines and chemokines by reactive nitrogen and oxygen species*. *Brain Behav Immun* 1997;11:245-63.

Seligman MEP. *Helplessness. On depression, development, and death*. Freeman: San Francisco; 1975.

el-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5:87–107.

el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002;123:476–82.

Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Atar D, Sane DC, Oshrine BR, Ferguson JJ, O'Connor CM. Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Eur J Heart Fail* 2003;5:517–21.

Serebruany VL, Gurbel PA, O'Connor CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary events, and mortality benefits of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001;43:453–61.

Shah F, Dar S. Prevalence of hepatitis C in depressed population. *Pakistan J Med Res* 2004;43:4.

Silverstone PH, Silverstone T. A review of acute treatments for bipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2004;19:113–24.

Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, Halfon P, Inchauspé G, Kuiken C, Maertens G, Mizokami M, Murphy DG, Okamoto H, Pawlotsky JM, Penin F, Sablon E, Shin-I T, Stuyver LJ, Thiel HJ, Viazov S, Weiner AJ, Widell A. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42:962–73.

Smith K, Norris S, Farrelly C, O' Mara S. Risk factors for the development of depression in patients with hepatitis C taking interferon – α : a review of literature. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2010;6:1–18.

Sockalingams S, Abbey SE. Managing Depression During Hepatitis C Treatment. *Can J Psychiatry* 2009;54(9):614–25.

Stahl S. *Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press;1996.

Stapleton JT, Fong S, Muerhoff AS, Bukh J, Simmonds P. The GB viruses: A review and proposed classification of GBV-A, GBV-C (HGV), and GBV-D in genus Pegivirus within the family Flaviviridae. *J Gen Virol* 2011;92:233–46.

Sterling R, Shiffman M. Acute and chronic viral hepatitis. In: Rackel R, Bope E, eds. *Conn's current therapy*. Philadelphia; 2001.

Stöber G, Ben-Shachar D, Cardon M, Falkai P, Fonteh AN, Gawlik M, Glenthøj BY, Grunblatt E, Jablensky A, Kim YK, Kornhuber J, McNeil TF, Müller N, Oranje B, Saito T, Saoud M, Schmitt A, Schwartz M, Thome J, Uzbekov M, Durany N, Riederer P. Schizophrenia: From the brain to peripheral markers. A consensus paper of WFSBP task force on biological markers. *The World J Biol Psychiatry* 2009;10(2):127-55.

Stone TW, Darlington LG. Endogenous kynurenes as targets for drug discovery and development. *Nat Rev* 2002;1:609-20.

Su KP, Huang SY, Peng CY. Phospholipase A2 and cyclooxygenase 2 genes influence the risk of interferon-alpha-induced depression by regulating polyunsaturated fatty acids levels. *Biol Psychiatry* 2010;67(6):550–7.

Suzuki E, Yagi G, Nakaki T, Kanba S, Asai M. Elevated plasma nitrate levels in depressive states. *J Affect Disord* 2001;63:221–4.

Suzuki E, Yoshida Y, Shibuya A, Miyaoka H. Nitric oxide involvement in depression during interferon-alpha therapy. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6:415–9.

Švrtlih N, Simonović-Babić J, Krstić M, Delić D. Savremeno lečenje hroničnog hepatitisa C. *Srp Arh* 2005;133 (5-6):202-7.

Tavakoli-Tabasi S, Rowan P, Abdul-Latif M, Kunik ME, El-Serag HB. Utility of a depression score to predict candidacy for hepatitis C virus therapy in veterans: a prospective longitudinal study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(3):235-42.

Thomas AJ, Ferrier IN, Kalaria RN, Woodward SA, Ballard C, Oakley A, Perry RH, O'Brien JT. Elevation in late-life depression of intercellular adhesion molecule-1 expression in the dorsolateral prefrontal cortex. *Am J Psychiatry* 2000;157:1682–84.

Trask PC, Esper P, Riba M, Redman B. Psychiatric side effects of interferon therapy: prevalence, proposed mechanisms, and future directions. *J Clin Oncol* 2000;18(11):2316–26.

Tsao CW, Lin YS, Cheng JT, Lin CF, Wu HT, Wu SR, Tsai WH. Interferon-alpha-induced serotonin uptake in Jurkat T cells via mitogen-activated protein kinase and transcriptional regulation of the serotonin transporter. *J Psychopharmacol* 2008;22(7):753-60.

Uzun S, Kozumplik O, Topić R & Jakovljević M. Depressive disorders and comorbidity: somatic illness vs. Side effects. *Psychiatria Danubina* 2009; 21(3):391–8.

Van Thiel DH, Anantharaju A, Creech S. Response to treatment of hepatitis C in individuals with a recent history of intravenous drug abuse. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2281–8.

Van Thiel DH, Friedlander L, Molloy PJ, Fagiuoli S, Kania RJ, Caraceni P. Interferon-alpha can be used successfully in patients with hepatitis C virus-positive chronic hepatitis who have a psychiatric illness. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:165–8.

Weinrieb RM, Auriacombe M, Lynch KG, Chang KM, Lewis JD. A critical review of selective serotonin reuptake inhibitor-associated bleeding:balancing the risk of treating hepatitis C-infected patients. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1502–10.

Weissenborn K, Krause J, Bokemeyer M, Hecker H, Schüler A, Ennen JC, Ahl B, Manns MP, Böker KW. Hepatitis C virus infection affects the brain—evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy. *J Hepatol* 2004;41(5):845–51.

Weissenborn K, Tryc AB, Heeren M, Worthmann H, Pflugrad H, Berding G, Bokemeyer M, Tillmann HL, Goldbecker A. Hepatitis C virus infection and the brain. *Metab Brain Dis* 2009;24(1):197-210.

Wichers MC, Kenis G, Koek GH, Robaey G, Nicolson NA, Maes M. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res* 2007;62(2):207–14.

Wichers MC, Koek GH, Robaey G, Verkerk R, Scharpé S, Maes M. IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity. *Mol Psychiatry* 2005;10:538–44.

Wichers MC, Kenis G, Leue C, Koek G, Robaey G, Maes M. Baseline immune activation as a risk factor for the onset of depression during interferon-alpha treatment. *Biol Psychiatry* 2006;60(1):77–9.

Wichers MC, Maes M. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) in the pathophysiology of interferon-a-induced depression. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29:11–7.

Wollman EE, Yiriyia R (Eds), *Cytokines, Stress and Depression*. New York:Kluwer Academic/Plenum Publishers; 1999.

World Health Organization. *The World Health Report 2001. Mental health: New Understanding. New hope*. Geneva: World Health Organization; 2001. Also available: <http://www.who.int/whr>.

Yamano M, Yuki H, Yasuda S, Miyata K. Corticotropin-releasing hormone receptors mediate consensus interferon-a YM643-induced depression-like behavior in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;292:181–7.

Yirmiya R. Depression in medical illness. The role of the immune system. *West J Med* 2000;173:333–6.

Yoshida K, Alagbe O, Wang X, Woolwine B, Thornbury M, Raison CL, Miller AH. Promoter polymorphisms of the interferon-alpha receptor gene and development of Interferon-induced depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C: preliminary findings. *Neuropsychobiology* 2005;52(2):55–61.

Younossi ZM, McHutchison JG. Serological tests for HCV infection. *Hepatitis Rev* 1996;2:161–73.

Yovtcheva SP, Rifai MA, Moles JK, van der Linden BJ. Psychiatric comorbidity among hepatitis C-positive patients. *Psychosomatics* 2001;42:411–5.

Zammit S, Owen MJ. Stressful life events, 5-HT genotype and risk of depression. *Br J Psychiatry* 2006;188:199–201.

Zdilar D, Franco-Bronson K, Buchler N, Locula JA, Younossi ZM. Hepatitis C, interferon alpha and depression. *Hepatology* 2000;31:1207–11.

Zignego AL, Giannini C, Ferri C. Hepatitis C virus-related lymphoproliferative disorders: An overview. *World J Gastroenterol* 2007;13:2467–78.

Zung WW. Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 13:508–15.

Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Periante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35(3):722–9.

SKRAĆENICE

5-HTTLPR - 5' promoter serotonin transporter gena

5'-UTR - Netranslatirajući regioni (engl. untranslated regions, UTR)

ACTH - Adrenokortikotropni hormon

AGMA – Antiglatkomišićna antitela

ALT - Aspartat- aminotransferaza

AMA – Antimitohondrijalna antitela

ANA – Antinuklearna antitela

ANOVA – Jednofaktorska analiza varijanse

APOE – Apoloprotein

AST - Alanin-aminotransferaza

BDZ – Benzodijazepini

C – Protein kapside

CGI – Skala opšteg kliničkog utiska (Clinical Global Impression)

CNS – Centralni nervni sistem

COX2 - Ciklooksigenaza 2

CRF – Kortikotropin-oslobađajući faktor (Corticotropin Releasing Factor)

CT – Kompjuterizivana tomografija

CTL - Citotoksični T limociti

DALY - Godine života korigovane za nespobnost (Disability Adjusted Life Years)

DNK – Dezoribonukleinska kiselina

DPP IV - Dipeptidil peptidaza IV

EEG – Elektroencefalografija

ELISA - Komercijalni imunosorbent test

EOT – Završetak tretmana (End of treatment)

EVR – Rani virusološki odgovor (Early virological response)

FDA - Ministarstvo za hranu i lekove (Food and Drug Administration)

GAMA GT - Gama glutamiltransferaza

HAMD – Hamiltonova skala za procenu depresivnosti

HBV – Hepatitis B virus

HCV - Hepatitis C virus

HHC - Hronični hepatitis C

HIV – Virus humane imunodeficijencije

HPA – Hipotalamo-pituitarno-adrenalna osa

ICAM-1 - Intercelularni adhezioni molekul -1

IDO - Indolamin 2,3-dioksigenaza

IFN – Interferon

IL – Interleukin

IU – Internacionalna jedinica

JNK - c-Jun N-terminalna kinaza

LDH – laktatdehidrogenaza

LSD - Least Significance Difference

MADRS - Montgomeri-Ašberg skala za procenu depresivnosti

MAPK – Protein kinaza aktivirana mitogenima (engl.mitogen-activated protein kinase kinase)

MINI - Mini internacionalni neuropsihijatrijski intervju

MKB – Međunarodna klasifikacija bolesti

MR – Magnetna rezonanca

NDRI - Inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i dopamina

NO – Azotni oksid

NaSSA - Selektivni agonisti noradrenalina i serotonina

NF-κB - Nuklearni faktor κB

NS – Nestrukturalni

PAS – Psihoaktivna supstanca

PBMC - Monojedarne ćelije periferne krvi

PCR – Lančana reakcija polimerazom (Polimerase chain reaction)

PEG-IFN- α – Pegilovani interferon alfa

PEP - Prolil endopeptidaza

PLA2 - Fosfolipaza A2

RBV – Ribavirin

RIA – Radioimunoesej

RIBA - Rekombinantni imunoblot test

RNK - Ribonukleinska kiselina

ROC – Receiver operating characteristic curve

SARI - Serotoninski antagonisti i inhibitori njegovog ponovnog preuzimanja

SCID - Strukturisani klinički intervju

SD – Standardna devijacija

SIA - Strip Immunoblot Assay

SNRI - Inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina

SSRI – Selektivni serotonergički riaptejk inhibitori

STAT - molekule koje provode signale i aktiviraju transkripciju (Signal transducer and activator protein)

SVR - Stabilan virusološki odgovor

SZO – Svetska Zdravstvena Organizacija

TCA – Triciklični antidepresivi

TNF – Faktor tumorske nekroze

TSH - Tiroidostimulirajući hormon

WHO – Svetska Zdravstvena Asocijacija (World Health Organization)

ZUNG - Zungova skala za samoprocenu depresivnosti

PRILOZI-SKALE ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI

Prilog 1

HAMILTONOVA SKALA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI (HAMD)

1. DEPRESIVNO RASPOLOŽENJE - tuga, beznade, bespomoćnost, bezvrednost	0	1	2	3	4
2. OSEĆANJE KRIVICE - samooptuživanje, ideje krivice i/ili kazne, sumanutost krivice, optužujući i potkazujući glasovi (halucinacije)	0	1	2	3	4
3. SUICID - doživljaj bezvrednosti života, suicidalne ideje ili pokušaj	0	1	2	3	4
4. RANA INSOMNIJA - teškoće usnivanja.	0	1	2		
5. TEŠKOĆE PROSNIVANJA - iscrpljujuće spavanje, poremećen san, buđenje tokom noći	0	1	2		
6. KASNA INSOMNIJA - rano buđenje	0	1	2		
7. RAD I AKTIVNOST - osećanje nesposobnosti, zamora ili slabosti. Gubitak interesovanja, redukcija aktivnosti	0	1	2	3	4
8. RETARDACIJA - usporenost mišljenja i govora, poremećaj koncentracije, snižena motorna aktivnost.	0	1	2	3	4
9. AGITACIJA - „zanima” se rukama, krši ruke, lomi nokte.	0	1	2	3	4
10. ANKSIOZNOST - napetost, iritabilnost, zabrinutost. Uplašeno iščekivanje i strahovi	0	1	2	3	4
11. TELESNA ANKSIOZNOST - fiziološki korelati kao: gastro-intestinalni, kardio-vaskularni, respiratorni, urinarni, znojenje	0	1	2	3	4
12. TELESNI GASTROINTESTINALNI SIMPTOMI - gubitak apetita.	0	1	2		
13. OPŠTI TELESNI SIMPTOMI - osećaj težine, bolovi, gubitak energije, laka zamorljivost.	0	1	2		
14. GENITALNI SIMPTOMI - gubitak libida, poremećaji menstrualnog ciklusa.	0	1	2		
15. HIPOHONDRIJAZA - preokupacija zdravljem, zahtevi za pomoć, hipohondrične sumanutosti	0	1	2	3	4
16. GUBITAK TELESNE TEŽINE - <i>per anamnesis</i> , ili merenjem	0	1	2		
17. UVID U BOLEST - prihvata da je depresivan i bolestan, poriče da je depresivan	0	1	2		
18. DNEVNA VARIJACIJA RASPOLOŽENJA - simptomi najizraženiji ujutru ili uveče	0	1	2		
19. DEPERSONALIZACIJA I DEREALIZACIJA - osećanje nestvarnosti, nihilističke ideje, itd.	0	1	2	3	4
20. PARANOIDNOST - sumnjičavost, ideje odnosa, sumanutosti proganjanja.	0	1	2	3	4
21. OPSESIVNO-KOMPULSIVNA SIMPTOMATOLOGIJA	0	1	2		
UKUPNI ZBIR:					

Prilog 2

CUNGOVA SKALA ZA SAMOPROCENU DEPRESIVNOSTI

Uputstvo: Test sadrži 20 izjava. Molim Vas da svaku pažljivo pročitate i procenite u kolikoj meri se svaka od njih odnosi na vaše stanje u prošloj nedelji. Odlučite da li se svaka izjava odnosi na vaše stanje *retko, ponekad, uglavnom ili najčešće*. Kod svake izjave obeležite odgovarajući broj. Ako bi, npr., izjava: „Nervozan sam” - opisivala kako ste se uglavnom osećali prošle nedelje, obeležite ovako:

	Retko	Ponekad	Uglavnom	Najčešće
Nervozan sam	1	2	3	4
1. Neraspoložen sam i tužan	1	2	3	4
2. Najbolje se osećam ujutro	1	2	3	4
3. Plače mi se	1	2	3	4
4. Noću loše spavam	1	2	3	4
5. Jedem kao pre	1	2	3	4
6. I dalje uživam u seksu	1	2	3	4
7. Primećujem da gubim u težini	1	2	3	4
8. Patim od zatvora	1	2	3	4
9. Srce mi kuca brže no obično	1	2	3	4
10. Umaram se bez razloga	1	2	3	4
11. Bistar sam kao i nekad	1	2	3	4
12. Radim bez napora kao i pre	1	2	3	4
13. Nemiran sam i ne drži me mesto	1	2	3	4
14. Imam veru u budućnost	1	2	3	4
15. Lakše se iznerviram nego pre	1	2	3	4
16. Lako donosim odluke	1	2	3	4
17. Osećam se korisnim i potrebnim	1	2	3	4
18. Život mi je ispunjen	1	2	3	4
19. Mislim da bi za sve bilo bolje da umrem	1	2	3	4
20. Uživam u stvarima kao i ranije	1	2	3	4
Ukupan zbir:				

Prilog 3

MONTGOMERI-AŠBERG SKALA ZA PROCENU DEPRESIVNOSTI (MADRS)

Procena se vrši na osnovu kliničkog intervjua, posle uobičajenih pitanja o pojedinim simptomima, da bi se dobio utisak o težini depresivnosti. Ocenjivač treba da odredi stepen izraženosti depresije prema skali (0, 2, 4, 6) ili između pomenutih stepena (1, 3, 5).

Skala se primenjuje jednom sedmično ili ređe, a zaokružuje se samo jedna mogućnost u svakom pitanju:

1. **Uočljiva tuga** (utučenost, sumornost, očaj, malodušnost izraženije nego uobičajeno, a manifestuje se kroz govor, izraz lica i stav tela)
 - 0 Nema izraza žalosti
 - 1
 - 2 Izgleda potišteno, ali se može lako prekinuti
 - 3
 - 4 Izgleda žalosno i nesretno (pretežno)
 - 5
 - 6 Izgleda stalno očajno, bedno, krajnje malodušno
2. **Ispoljena tuga** (Podaci o depresivnom raspoloženju, beznadežnosti, bespomoćnosti - procenjivati prema intenzitetu, dubini i trajanju, kao i zavisnosti od aktuelnih događaja)
 - 0 Povremeno tužan, u zavisnosti od okoline
 - 1
 - 2 Tuga i neraspoloženje, ali se može prekinuti bez velikih teškoća
 - 3
 - 4 Prožimanje osećanja tuge ili sumornosti - pod uticajem spoljnih događaja
 - 5
 - 6 Stalna i nepromenjiva tuga, osećanje malodušnosti ili bede.
3. **Unutrašnja napetost** (osećanje nelagodnosti oštine, unutrašnjeg nemira, napetosti do paničnosti, strepnje ili mučenja - meriti intenzitet, učestalost trajanja i neophodne mere razuveravanja).
 - 0 Spokojan, miran, s malo prolazne, unutrašnje napetosti
 - 1
 - 4 Stalno osećanje unutrašnje napetosti s povremenom panikom koju bolesnik teško savladuje

2 Povremeno osećanje tupoće ili bolesne nelagodnosti	5
3	6 Uporna strepnja i mučenje
4 Smanjeno spavanje (smanjenje trajanja i dubine spavanja u odnosu na ranije spavanje bolesnika)	
0 Spava kao obično	4 Skraćenje sna ili prekidi od najmanje dva sata
1	5
2 Male poteškoće u spavanja, kraće i s prekidima	5
3	6 Manje od dva do tri sata spavanja
5 Smanjenje apetita (Osećanje gubitka apetita u odnosu na stanje pre bolesti - meriti potrebu za prisiljavanjem na jelo).	
0 Normalan ili povećan apetit	4 Bez apetita - jelo je neukusno
1	5
2 Lako smanjenje apetita	6 Potrebno je nagovaranje da jede
3	
6 Poteškoće koncentracije (Poteškoće u sabiranju misli do nemogućnosti koncentracije - meriti prema intenzitetu, učestalosti i stepenu nesposobnosti).	
0 Bez poteškoća u koncentraciji	4 Poteškoće u koncentraciji koje ometaju sposobnost čitanja ili konverzacije
1	5
2 Povremeno poteškoće u sabiranju sopstvenih misli	5
3	6 Nesposoban da čita ili razgovara bez velikih napora
7 Zamor, posustalost-malaksalost (Predstavlja poteškoće u započinjanju ili usporenost za obavljanje svakodnevnih aktivnosti).	
0 Bez ikakvih teškoća da se započne neka aktivnost i bez usporenosti	4 Teškoće u započinjanju najobičnijih rutinskih poslova koji se obavljaju uz napor
1	5
2 Teškoće u započinjanju aktivnosti	6 Potpuna posustalost, nesposoban da išta učini bez tuđe pomoći
3	
8 Nesposobnost osećanja (Predstavlja subjektivno iskustvo sa smanjenjem interesovanja za okolinu i aktivnosti koje su mu ranije činile zadovoljstvo. Smanjena sposobnost reagovanja adekvatnim emocijama na događaje i osobe u okolini).	
0 Normalno interesovanje u odnosu na okolinu i druge osobe	5
1	6 Osećanje emocionalne oduzetosti, nesposobnost osećanja ljutnje, straha ili zadovoljstva, nedostatak osećanja za svoju rodbinu ili prijatelje
2 Smanjenje sposobnosti za uobičajena interesovanja	
3	
4 Gubitak interesovanja za okolinu, gubitak osećanja za prijatelje i poznanike	
9 Pesimističke misli (Misli o sopstvenoj krivici, samoprebacivanje, osećanje manje vrednosti, grešnosti, kajanja i propasti).	
0 Nema pesimističkih misli	4 Stalno samooptuživanje, racionalno objašnjenje krivice ili greha
1	5
2 Povremene ideje o nedostatku, samoprebacivanje i samopotcenjivanje	6 Sumanute ideje o propasti, kajanju ili nepopravivom grehu. Apsurdna i postojana samooptuživanja.
3	
10 Suicidalne ideje (Osećanje da je život bezvredan, da bi smrt dobrodošla, razmišljanja i pripreme za samoubistvo, pokušaji samoubistva ne utiču na procenu).	
0 Voli život i prihvata ga onakvog kakav jeste	4 Bilo bi bolje da je mrtav, česte suicidalne misli, a samoubistvo je izlaz - bez pokušaja i namera
1	5
2 Umoran od života, samo poneka misao o samoubistvu	6 Određeni planovi za suicid. Aktivna priprema za suicid.
3	

UKUPNI ZBIR:

Prilog 4

UKUPNI KLINIČKI UTISAK (CGI)

I. TEŽINA BOLESTI

Prema vašem celokupnom kliničkom iskustvu o pacijentima iz ove populacije, ocenite težinu bolesnikovog psihičkog poremećaja u ovom trenutku

nije procenjeno stanje	0
nije bolestan	1
granično bolestan	2
blago bolestan	3
osrednje bolestan	4
značajno bolestan	5
teško bolestan	6
krajnje teško bolestan	7

III. TERAPIJSKI EFEKAT

(ODNOSI SE SAMO NA DEJSTVO LEKA)

pogoršanje	1
bez promene	2
neznatno povoljan	3
osrednje povoljan	4
izrazito povoljan	5

II. OPŠTE (UKUPNO) POBOLJŠANJE

Uporedite promenu sadašnjeg bolesnikovog psihičkog stanja prema stanju na početku istraživanja (lečenja) bez obzira da li je promenu prouzrokovala medikamentna terapija ili ne

izrazito poboljšano	1
osrednje poboljšanje	2
neznatno poboljšanje	3
nema promene	4
neznatno pogoršanje	5
osrednje pogoršano	6
izrazito pogoršano	7

IV. NEŽELJENA DEJSTVA

nisu prisutni	1
ne utiče značajno na bolesnikovu delatnost	2
značajno utiče na bolesnikovu delatnost	3
poništavaju korisno dejstvo leka	4

Dr Zorana Pavlović, mr sci, specijalista psihijatrije

Rođena 10.12.1974. godine u Beogradu, gde je završila osnovnu i srednju školu sa odličnim uspehom.

Medicinski fakultet upisala 1993. godine u Beogradu, a diplomirala januara 2000. godine sa prosečnom ocenom 9,14. Opšti lekarski staž obavila u Kliničkom centru Srbije.

Specijalizaciju psihijatrije započela 2001. godine na Institutu za psihijatriju Kliničkog centra Srbije, a specijalistički ispit položila jula 2005.godine sa odličnim uspehom.

2000. godine upisala poslediplomske studije iz Socijalne psihijatrije, a magistarsku tezu pod nazivom "Novi trendovi zloupotrebe psihoaktivnih supstanci kod mladih i mogućnosti prevencije u zajednici" odbranila maja 2004. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu sa odličnim uspehom.

Član Srpskog lekarskog društva i Udruženja psihijatara Srbije.

Autor i koautor više radova iz oblasti psihijatrije.

Прилог 1.

Изјава о ауторству

Потписани-а Dr Zorana Pavlović, mr sci med

број уписа _____

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Uticaj primene medikamentozne terapije na razvoj depresivnog poremećaja kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 14.06.2012.

Dr Zorana Z. Pavlović

Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Dr Zorana Pavlović, mr sci med

Број уписа _____

Студијски програм _____

Наслов рада Uticaj primene medikamentozne terapije na razvoj depresivnog
poremećaja kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C

Ментор Prof. Dr Miroslava Jašović - Gašić

Потписани Dr Zorana Pavlović, mr sci med

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 14.06.2012.

Dr Zorana Z. Pavlović

Прилог 3.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Uticaj primene medikamentozne terapije na razvoj depresivnog poremećaja kod osoba obolelih od hroničnog hepatitisa C

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство

2. Ауторство - некомерцијално

3. Ауторство – некомерцијално – без прераде

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима

5. Ауторство – без прераде

6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 14.06.2012.

dr. Ljiljana Z. Pavlovic