

شیوع افسردگی قبل، بعد، و در طول درمان ضد ویروسی در بیماران مبتلا به هیپاتیت B و C مزمن

عباس مسعودزاده^۱، شهریار عالیان^۲، سعید محسنی توکلی^۳، محمد خادم‌لو^۴، فرهنگ بابا محمودی^۵،
سید طه یحیوی^۳

^۱دانشیار روانپزشکی، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
^۲استادیار طب عفونی، مرکز تحقیقات عفونت‌های میکروبی مقاوم، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
^۳روانپزشک، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
^۴دانشیار پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
^۵دانشیار طب عفونی، مرکز تحقیقات عفونت‌های میکروبی مقاوم، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

چکیده

سابقه و هدف: افسردگی یکی از عوارض محتمل درمان با داروهای ضد ویروسی در بیماران مبتلا به هیپاتیت B و C است. هدف از انجام این مطالعه بررسی میزان شیوع افسردگی با رژیم‌های دارویی ضد ویروس مختلف قبل، حین و بعد از درمان دارویی بود. **روش بررسی:** این پژوهش یک مطالعه توصیفی مقطعی بود که بر ۲۴۸ نفر از بیماران مراجعه کننده به ۲ درمانگاه سرپایی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مازندران در سال ۹۱-۱۳۹۰ انجام شد. درمان بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن B و C با اینترفرون یا داروی ضد ویروس دیگر به تنهایی و یا با ترکیب آنها صورت گرفت. از نظر روانشناختی با استفاده از مقیاس افسردگی و اضطراب بیمارستانی (HADS) و نیز مصاحبه بالینی روانپزشکی قبل از شروع درمان، و نیز در هفته‌های ۱۲ و ۲۴ درمان، و ۶ هفته پس از پایان درمان ارزیابی شد. **یافته‌ها:** شیوع افسردگی قبل از شروع درمان در مبتلایان به هیپاتیت مزمن نوع B و C بیشتر از جامعه بود، ولی با یکدیگر تفاوتی نداشتند. در هفته‌های ۱۲ و ۲۴ درمان ضد ویروسی، شیوع افسردگی افزایش یافت که در بیماران دریافت کننده اینترفرون آلفا بیشتر بود. شش هفته پس از خاتمه درمان، شیوع افسردگی در گروه‌های دریافت کننده اینترفرون آلفا به سطح قبل از شروع درمان برگشت، ولی این اتفاق در گروهی که اینترفرون مصرف نمی‌کردند رخ نداد. **نتیجه‌گیری:** پیشنهاد می‌شود که بیماران دریافت کننده اینترفرون آلفا قبل و حین درمان به دقت ارزیابی روانشناختی گردند تا در صورت لزوم پیشگیری و مداوا در اولین فرصت انجام شود. **واژگان کلیدی:** هیپاتیت مزمن B، هیپاتیت مزمن C، افسردگی، اینترفرون آلفا، ریباویرین.

مقدمه

افسردگی یکی از عوارض داروهای ضد ویروسی است که در درمان هیپاتیت B و C به کار می‌روند. در مطالعات مختلف،

ارقام مختلفی از شیوع این عارضه گزارش شده است. برخی برآوردها نشان می‌دهند که به طور متوسط ۲۰ تا ۴۰ درصد از بیماران دریافت کننده فرآورده‌های اینترفرون آلفا و ریباویرین در طول درمان، دچار علایمی از افسردگی‌ای که از نظر بالینی معنی‌دار است، خواهند شد (۴-۱). هر چند، در مطالعه‌ای میزان افسردگی بالینی با اینترفرون تا ۸۲ درصد گزارش شده است (۵). این عارضه معمولاً در سه ماه ابتدایی درمان -

آدرس نویسنده مسئول: مازندران، مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، دانشگاه علوم پزشکی

مازندران، دکتر سعید محسنی توکلی (email:tavakkoli.saeed@gmail.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۹/۱۷

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۳/۱/۱۵

مخصوصاً بین هفته ۴ تا ۸ - بروز می‌کند (۱، ۵، ۶) و شیوع آن طی ۶ ماه ابتدایی درمان افزایش می‌یابد (۱).

مهم‌ترین علت کاهش کیفیت زندگی در بیماران دریافت‌کننده اینترفرون آلفا و ریباویرین افسردگی است (۶). این مسئله می‌تواند حتی منجر به شکست درمان، قطع درمان، یا کاهش دوز مصرفی داروها شود (۷). هم‌چنین افسردگی می‌تواند با مکانیسم‌هایی ناشناخته پاسخ ویروس به درمان را به صورت مستقل کاهش دهد (۸، ۹).

میزان افسردگی با اینترفرون آلفا و ریباویرین با تعاریف متفاوتی که برای افسردگی وجود دارد، در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است. برخی مطالعات افسردگی را فقط به عنوان یک علامت (احساس غمگینی) در نظر گرفته‌اند (۲، ۳)، در حالی که برخی دیگر افسردگی را با معیارهای تشخیصی روان‌پزشکان به عنوان مجموعه‌ای از علائم روانی و جسمی تعریف کرده‌اند (۴، ۱۳-۱۰). در برخی مطالعات، افسردگی با پرسشنامه و به صورت کمی ارزیابی شده است که علائم مختلف از جمله اضطراب، تحریک‌پذیری، و شکایت‌های جسمی به صورت مجزا در تعیین شدت افسردگی دخیل بوده‌اند (۱، ۵، ۷). بدیهی است زمانی که افسردگی به عنوان یک علامت تعریف شود نسبت به زمانی که با معیارهای کامل روانپزشکی تعریف شود، شیوع بیشتری خواهد داشت (۱۴).

هدف از انجام مطالعه حاضر این بود که بروز افسردگی در بیماران مبتلا به هیپاتیت مزمن نوع B و C که تحت درمان با داروهای ضد ویروس قرار گرفته بودند، مورد ارزیابی قرار گیرد. بدیهی است از این رهگذار، ابعاد افسردگی در بیماران مبتلا به هیپاتیت تحت درمان مشخص‌تر خواهد شد. یافته‌های این پژوهش می‌توانند دریچه‌ای به سوی تصمیم‌گیری‌های آتی در جهت اقدامات پیشگیری، درمان و بازتوانی باشند.

مواد و روشها

این مطالعه یک پژوهش توصیفی بود که ۲۴۸ نفر از مراجعین به درمانگاه طب عفونی بیمارستان رازی قائم‌شهر و درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی ساری که با تشخیص هیپاتیت مزمن B یا C تحت درمان بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری بر اساس نمونه‌گیری ساده در دسترس بود و این پژوهش در بازه زمانی اسفند ۱۳۹۰ تا اسفند ۱۳۹۱ انجام شد.

از مقیاس اضطراب و افسردگی بیمارستانی (HADS) برای ارزیابی افسردگی در هر یک از بیماران استفاده شد. معمولاً در مواردی که لازم است تا ارزیابی روانشناختی از جنبه‌های مختلف صورت گیرد، از این مقیاس استفاده می‌شود. مقیاس HADS به تغییرات خلقی بیمار طی مراحل مختلف بیماری و درمان حساس است. پایایی و روایی نسخه فارسی این مقیاس در جمعیت ایرانی بررسی و تایید شده است (۱۵). به هر یک از سوالات HADS، به صورت لیکرت بین صفر تا سه امتیاز تعلق می‌گیرد. امتیاز نهایی هر فرد عددی بین صفر تا ۲۱ محاسبه شد. در مطالعه حاضر، امتیازهای بین ۰-۷، ۸-۱۰، و ۱۱-۲۱ به ترتیب «بدون علائم افسردگی»، «افسردگی خفیف»، و «اختلال افسردگی از نظر بالینی» در نظر گرفته شدند. تمام شرکت‌کنندگان پیش از ورود به مطالعه (مرحله اول)، هفته ۱۲ (مرحله دوم) و هفته ۲۴ (مرحله سوم) پس از شروع درمان و ۶ هفته پس از پایان درمان دارویی (مرحله چهارم) این مقیاس را تکمیل کردند. افرادی که نمرات مقیاس بالای ۸ داشتند، جهت تایید ابتلا به افسردگی توسط یک دستیار ارشد روانپزشکی مورد مصاحبه بالینی بر اساس DSM-IV-TR قرار گرفتند.

۲۷۴ بیمار مبتلا به هیپاتیت B مزمن یا هیپاتیت C مزمن در این مطالعه شرکت کردند. پیش از ورود به مطالعه اطلاعات دموگرافیک هر یک از بیماران ثبت گردید. معیار ورود به مطالعه شامل تشخیص قطعی هیپاتیت مزمن توسط متخصص بیماری‌های عفونی یا گوارش بود. بیماران در صورت ابتلای هم‌زمان به هر دو عفونت هیپاتیت B و C، وجود سابقه ابتلا به اختلالات روان‌پزشکی مازور نظیر روان‌گسیختگی و دوقطبی، سابقه مصرف داروهای روان‌پزشکی، یا کسب امتیاز بالای ۷ در اولین نوبت پاسخ به مقیاس HADS، از مطالعه خارج شدند. این مطالعه مطابق با قوانین بیانیه هلسینکی طراحی شده و در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران مورد تایید قرار گرفته بود. از تمام بیماران پیش از ورود به مطالعه رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در پژوهش دریافت گردید. رژیم دارویی بیماران بنا به صلاحدید متخصص گوارش و عفونی تعیین می‌شد که عبارت بود از اینترفرون آلفا و یا لامیوودین برای درمان هیپاتیت B و نیز اینترفرون آلفا به تنهایی یا همراه با ریباویرین برای مبتلایان به هیپاتیت نوع C.

تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش هفدهم انجام شد. برای توصیف جمعیت از شاخص‌های مرکزی و پراکندگی استفاده شد. برای مقایسه داده‌های کمی در دو گروه از آزمون تی (*t-test*)، برای مقایسه داده‌های کمی در ۳ گروه و بیشتر از

آزمون Anova، برای مقایسه داده‌های کیفی در دو گروه از آزمون مجذور کای (Chi-Square) استفاده شد. $p < 0/05$ برای معنی‌دار بودن نتایج در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

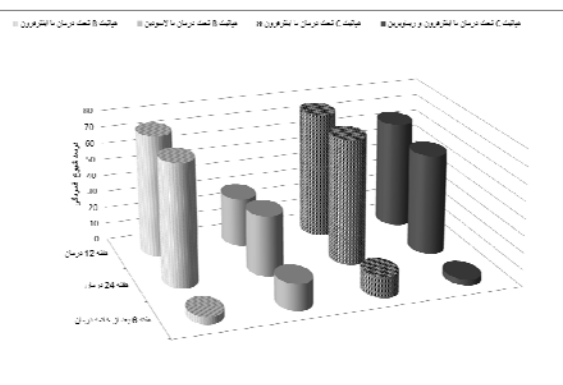
در این مطالعه، ۲۷۴ بیمار مبتلا به هیپاتیت B و C مراجعه کننده به درمانگاه‌های مذکور بودند، که ۱۸ نفر به علت داشتن سابقه قبلی بیماری اعصاب و روان و یا مصرف داروهای روان‌پزشکی وارد پژوهش نشدند. در مرحله اول (قبل از شروع درمان) به ۲۵۶ نفر مقیاس HADS تحویل داده شد که ۲۴۸ نفر آن را تکمیل کردند (مرحله اول). از این تعداد ۸۵ نفر - شامل ۴۸ نفر مرد و ۳۷ نفر زن - به علت وجود افسردگی خفیف و بالینی بر اساس HADS و تایید آن در مصاحبه بالینی در مراحل بعدی مورد ارزیابی قرار نگرفتند تا وجود قبلی افسردگی بر نتایج حاصله اثر مخدوش کننده نداشته باشد. تفاوت معنی‌داری در شیوع افسردگی بین در مبتلایان به هیپاتیت B و C وجود نداشت ($p = 0/8$). صد و شصت و سه بیمار در ادامه پژوهش مشارکت داشتند. جدول ۱ خصوصیات دموگرافیک شرکت کنندگان، جدول ۲ تعداد مبتلایان و شیوع افسردگی را در مرحله اول پژوهش و جدول ۳ تعداد مبتلایان و شیوع افسردگی در مراحل ۲، ۳ و ۴ را به تفکیک گروه‌های درمانی نشان می‌دهد.

افسردگی به طور معنی‌داری بالاتری را نسبت به افراد دارای هیپاتیت مزمن B که تحت درمان با لامیوودین قرار گرفته بودند نشان دادند ($p = 0/01$). نتایج مشابهی در تحلیل داده‌های مربوط به هفته ۲۴ نیز به دست آمد ($p = 0/01$). شیوع افسردگی در تمامی گروه‌ها در هفته ۶ پس از خاتمه درمان به طور معنی‌داری نسبت به هفته ۲۴ درمان کاهش یافت ($p < 0/05$).

جدول ۲. شیوع افسردگی بر اساس مقیاس HADS و مصاحبه بالینی قبل از شروع درمان

تعداد تکمیل کنندگان HADS پیش از شروع درمان ضد ویروسی	تعداد مبتلایان به هیپاتیت مزمن B
۱۸۰	۶۱ (۳۳/۹٪)
تعداد مبتلایان به هیپاتیت C	تعداد مبتلایان به هیپاتیت مزمن B
۶۸	۶۱ (۳۳/۹٪)
جمع	جمع
۲۴۸	۸۵*

* افراد مبتلا به افسردگی که در مراحل بعدی مطالعه شرکت داده نشدند.



نمودار ۱. فراوانی افسردگی در حین و بعد از درمان با داروهای ضد ویروسی در بیماران مبتلا به هیپاتیت. به کاهش معنی‌دار شیوع افسردگی بعد از قطع درمان در گروه‌های مصرف کننده اینترفرون آلفا توجه کنید.

بحث

یافته‌های این مطالعه توصیفی نشان داد که در بیماران مبتلا به هیپاتیت B و C قبل از دریافت داروی ضد ویروسی شیوع افسردگی مشابه و بیشتر از جامعه است. در طی درمان با داروهای ضد ویروسی در هفته ۱۲ و ۲۴ درمان، شیوع افسردگی افزایش می‌یابد که این وضعیت در دریافت کنندگان اینترفرون آلفا به تنهایی و یا در ترکیب با سایر داروهای ضد افسردگی به نحو معنی‌داری برجسته‌تر از دریافت

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک ۲۴۸ بیمار مبتلا به هیپاتیت مزمن B و C در مرحله اول (پیش از شروع درمان)

متغیر	مبتلایان به هیپاتیت B	مبتلایان به هیپاتیت C	کل بیماران هیپاتیت B و C
سن (سال)	۸	۶۹	۷۷
میانگین و انحراف معیار	$36/9 \pm 11/09$	$40/19 \pm 11/14$	$37/21 \pm 11/23$
جنس مرد	۹۹ (۵۵٪)	۳۹ (۵۷٪)	۱۳۸ (۵۵٪)
جنس زن	۸۱ (۴۵٪)	۲۹ (۴۲٪)	۱۱۰ (۴۴٪)
تاهل متاهل	۱۲۱ (۶۸٪)	۴۵ (۶۶٪)	۱۶۶ (۶۶٪)
متاهل مجرد	۵۹ (۳۲٪)	۲۳ (۳۴٪)	۸۲ (۳۳٪)

همان طور که در جدول ۳ و نمودار ۱ نشان داده شده است در هفته ۱۲ بعد از شروع درمان مبتلایان به هیپاتیت مزمن B و C تحت درمان با اینترفرون آلفا و مبتلایان به هیپاتیت C تحت درمان با ترکیب اینترفرون آلفا و ریباویرین شیوع

جدول ۳. شیوع افسردگی بر اساس مقیاس HADS و مصاحبه بالینی در هفته دوازده و هفته بیست و چهارم بعد از شروع درمان و هفته ششم بعد از خاتمه درمان.

نوع بیماری	گروه های تحت درمان	تعداد مبتلایان که در مراحل ۲ تا ۴ پژوهش مشارکت کردند	تعداد و شیوع مبتلایان به افسردگی در هفته دوازده درمان (مرحله ۲)	تعداد و شیوع مبتلایان به افسردگی در هفته بیست و چهارم درمان (مرحله ۳)	تعداد و شیوع مبتلایان به افسردگی در هفته ششم بعد از درمان (مرحله ۴)
مبتلا به هیپاتیت مزمن B	گروه ۱ با اینترفرون	۲۳	(.۷۳/۹)۱۷	(.۷۳/۹)۱۷	(.۴/۳)۱
	گروه ۲ با لامیوودین	۹۶	(.۲۹/۲)۲۸	(.۳۶/۵)۳۵	(.۱۵/۶)۱۵
مبتلا به هیپاتیت C	گروه ۳ با اینترفرون	۱۶	(.۷۵)۱۲	(.۷۵)۱۲	(.۱۲/۵)۲
	گروه ۴ با اینترفرون آلفا و ریباویرین	۲۸	(.۶۴/۳)۱۸	(.۶۰/۷)۱۷	(.۲/۶)۱
جمع ارقام هر ستون		۱۶۳	۷۵	۸۱	۱۹

همچنین در این مطالعه از لحاظ فراوانی افسردگی حین درمان اختلاف معنی داری بین افراد دریافت کننده اینترفرون آلفا و افراد دریافت کننده مجموع اینترفرون آلفا و ریباویرین یافت نشد، که شاید بتوان این گونه فرض کرد که اولاً نقش ریباویرین در بروز افسردگی اندک است و ثانیاً درمان ترکیبی اینترفرون آلفا و ریباویرین از نقش اینترفرون آلفا در ایجاد افسردگی نکاسته است. چنین یافته‌ای در پژوهش دیگری نیز به دست آمده است (۳۶).

بر اساس یافته‌های این پژوهش، شیوع افسردگی ۶ هفته بعد از اتمام درمان با انواع برنامه‌های مختلف داروهای ضد ویروس و در مبتلایان به هر دو نوع هیپاتیت B و C مشابه است. شاید بتوان این پدیده را به کوتاه مدت بودن اثرات افسردگی‌زای داروهای ضد ویروس منسوب کرد. این یافته در پژوهش‌های مشابه نیز به دست آمده است (۳۵).

مطالعه حاضر محدودیت‌هایی داشت، از جمله اینکه تعداد مبتلایان به هیپاتیت مزمن C و B در گروه تحت درمان با اینترفرون اندک بود. دلیل این اتفاق، محدودیت منابع پژوهشگران از یک سو و عدم تجویز اینترفرون آلفا از طرف درمانگران به تمام مبتلایان با توجه به وضعیت بیماری آنها بود. از سوی دیگر در این مطالعه، مجال بررسی علت مشکلات روان پزشکی بیماران قبل از شروع درمان ضد ویروسی فراهم نبود، لذا برای عدم تداخل در نتایج، بیمارانی که سابقه بیماری روان پزشکی داشتند از پژوهش خارج شدند. بررسی دقیق مشکلات روان پزشکی این افراد و تعیین اینکه آیا ثانویه به بیماری هیپاتیت و یا استرس‌های اجتماعی اقتصادی ناشی از آن ایجاد شده و یا به صورت اولیه بوده می‌تواند برآورد

کنندگان لامیوودین به تنهایی است. در هفته ششم بعد از اتمام درمان با انواع داروهای ضد ویروسی شیوع افسردگی در برنامه‌های مختلف دارویی نسبت به هفته ۲۴ درمان کاهش معنی داری یافته است.

تاکنون چندین پژوهش در جهت بررسی بروز و شیوع افسردگی در بیماران مبتلا به هیپاتیت و نیز هم‌زمان با مصرف داروهای ضد ویروسی جهت درمان آن انجام شده است. مطالعات قبلی نشان می‌دهند که شیوع افسردگی در هیپاتیت مزمن C و B از افراد عادی جامعه بیشتر است (۲۰-۱۶) که این یافته در مطالعه حاضر نیز تکرار شده است. این یافته شاید به دلیل این باشد که در بیماری‌های جدی مزمن، تنش طول کشیده می‌تواند در شروع و نیز ادامه افسردگی نقش داشته باشد. مکانیسم واسطه افزایش سطح کورتیزول در تنش طول کشیده در این زمینه مطرح شده است (۲۱، ۲۲).

در بعضی پژوهش‌ها، شیوع افسردگی در مبتلایان به هیپاتیت C بیشتر از مبتلایان به هیپاتیت B گزارش شده است (۲۵-۲۳). ولی در پژوهش حاضر چنین تفاوتی مشاهده نشده است که شاید یکی از دلایل آن نگرش مشابه به هر دو نوع هیپاتیت مزمن در میان افراد جامعه ایرانی باشد. هر چند اثبات چنین ادعایی نیاز به پژوهش‌های بیشتر در حوزه نگرش سنجی دارد. یکی از یافته‌های مهم این پژوهش برجسته‌تر بودن افسردگی در هفته ۱۲ و ۲۴ پس از شروع درمان در گروه دریافت کننده اینترفرون آلفا است. این یافته در چندین پژوهش تکرار شده است (۲۲-۲۶)، به نحوی که مطرح شده است که اینترفرون آلفا احتمالاً القا کننده افسردگی می‌باشد (۳۵-۳۳)

توصیه می‌شود پزشکان و دست‌اندرکاران درمان بیماران هیپاتیتی با علائم اولیه افسردگی آشنا باشند تا به محض مشاهده آن اقدامات لازم جهت ارجاع به روانپزشک و یا مداخلات درمانی اولیه انجام شود. استفاده منظم از ابزارهای غربالگری می‌تواند پزشکان را یاری دهد (۳۷). بعضی از پژوهش‌ها بر انجام اقدامات پیشگیرانه در کسانی که مبتلای به افسردگی نیستند، ولی خطر افسردگی در آنها بالاست متمرکز شده‌اند که نتایج مفیدی داشته است (۳۸، ۳۹).

دقیقتی از شیوع افسردگی در مبتلایان به هیپاتیت به دست دهد. طراحی پژوهش‌هایی با هدف شناسایی زودرس افراد در معرض خطر افسردگی (۳۲)، مبتلا به افسردگی تازه آغاز و یا افسردگی بالینی و چگونگی انجام مداخلات دارویی و روان-درمانی و بررسی و مقایسه این مداخلات برای پژوهش‌های بعدی توصیه می‌شود (۳۳). در حیطه کار بالینی در بین داروهای ضد ویروسی باید توجه دقیقی به اینترفرون آلفا کرد که به صورت معنی‌داری بیش از سایر داروها افسردگی‌زاست.

REFERENCES

1. Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, Capuron L, Woolwine BJ, Jacobson IM, et al. Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 41-48.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. 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.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82.
4. Maddock C, Baita A, Orru MG, Sitzia R, Costa A, Muntoni E, et al. Psychopharmacological treatment of depression, anxiety, irritability and insomnia in patients receiving interferon-alpha: a prospective case series and a discussion of biological mechanisms. *J Psychopharmacol* 2004; 18: 41-46.
5. 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: S174-78.
6. Dan AA, Martin LM, Crone C, Ong JP, Farmer DW, Wise T, et al. Depression, anemia and health-related quality of life in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44: 491-98.
7. Guadagnino V, Trotta MP, Carioti J, Caroleo B, Antinori A, Nocchiero Study G. Does depression symptomatology affect medication compliance during the first weeks of anti-HCV therapy in intravenous drug users? *Dig Liver Dis* 2006; 38: 119-24.
8. Raison CL, Broadwell SD, Borisov AS, Manatunga AK, Capuron L, Woolwine BJ, et al. Depressive symptoms and viral clearance in patients receiving interferon-alpha and ribavirin for hepatitis C. *Brain Behav Immun* 2005; 19: 23-27.
9. Maddock C, Landau S, Barry K, Maulayah P, Hotopf M, Cleare AJ, et al. Psychopathological symptoms during interferon-alpha and ribavirin treatment: effects on virologic response. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 332-33.
10. Kraus MR, Schafer 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: 1091-99.
11. 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. *Gen Hosp Psychiatry* 2003; 25: 34-38.
12. Schaefer M, Schwaiger M, Garkisch AS, Pich M, Hinzpeter A, Uebelhack R, et al. Prevention of interferon-alpha associated depression in psychiatric risk patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005; 42: 793-98.
13. Beratis S, Katrivanou A, Georgiou S, Monastirli A, Pasmazi E, Gourzis P, et al. Major depression and risk of depressive symptomatology associated with short-term and low-dose interferon-alpha treatment. *J Psychosom Res* 2005; 58: 15-18.
14. Raison CL, Demetrasvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105-23.
15. Montazeri A, Vahdaninia M, Ebrahimi M, Jarvandi S. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): translation and validation study of the Iranian version. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 14.
16. Asnis GM, De La 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.
17. Golden J, O'Dwyer AM, Conroy RM. Depression and anxiety in patients with hepatitis C: prevalence, detection rates and risk factors. *Gen Hosp Psychiatry* 2005; 27: 431-38.
18. Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 507-11.

19. Hjerrild S, Renvillard SG, Leutscher PD, Videbech P. Increased prevalence of depression in hepatitis C infection patients. *Ugeskr Laeger* 2010; 172: 1889-93. [In Danish]
20. Stewart B, Mikocka-Walus A, Morgan J, Colman A, Phelps M, Harley H, et al. Anxiety and depression in Australian chronic hepatitis C outpatients: prevalence and predictors. *Australas Psychiatry* 2012; 20: 496-500.
21. Tafet GE, Idoyaga-Vargas VP, Abulafia DP, Calandria JM, Roffman SS, Chiovetta A, et al. Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2001; 1: 388-93.
22. Heinz A, Jones DW, Bisette G, Hommer D, Ragan P, Knable M, et al. Relationship between cortisol and serotonin metabolites and transporters in alcoholism [correction of alcoholism]. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 127-34.
23. Abdo AA. Health-related quality of life of Saudi hepatitis B and C patients. *Ann Saudi Med* 2012; 32: 397-403.
24. AlHuthail YR. Comparison of the prevalence of psychiatric co-morbidities in hepatitis C patients and hepatitis B patients in Saudi Arabia. *Saudi J Gastroenterol* 2013; 19: 165-71.
25. Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, Poms LW, Fang Y, Moon J, et al. Depression in patients with nonalcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and C. *Psychosomatics* 2011; 52: 127-32.
26. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, Grimaldi F, Ippoliti F, Maes M. Depression induced by treatment with interferon-alpha in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002; 72: 237-41.
27. Hepgul N, Kodate N, Anderson JE, Henderson M, Ranjith G, Hotopf M, et al. Understanding clinical risk decision making regarding development of depression during interferon-alpha treatment for hepatitis-C: a qualitative interview study. *Int J Nurs Stud* 2012; 49: 1480-88.
28. Loftis JM, Patterson AL, Wilhelm CJ, McNett H, Morasco BJ, Huckans M, et al. Vulnerability to somatic symptoms of depression during interferon-alpha therapy for hepatitis C: a 16-week prospective study. *J Psychosom Res* 2013; 74: 57-63.
29. Loftis JM, Socherman RE, Howell CD, Whitehead AJ, Hill JA, Dominitz JA, et al. Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett* 2004; 365: 87-91.
30. Robaey G, De Bie J, Wichers MC, Bruckers L, Nevens F, Michiels P, et al. 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: 5736-40.
31. Shakoor A, Shafqat F, Mehmud T, Akram M, Riaz S, Iqbal Z, et al. Frequency of depression and somatic symptoms in patients on interferon alpha/ribavirin for chronic hepatitis C. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010; 22: 6-9.
32. Smith KJ, Norris S, O'Farrelly C, O'Mara SM. Risk factors for the development of depression in patients with hepatitis C taking interferon-alpha. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011; 7: 275-92.
33. Baraldi S, Hepgul N, Mondelli V, Pariante CM. Symptomatic treatment of interferon-alpha-induced depression in hepatitis C: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 531-43.
34. Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol* 2012; 57: 1379-90.
35. Udina M, Castellvi P, Moreno-Espana J, Navines R, Valdes M, Fornis X, et al. Interferon-induced depression in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1128-38.
36. Wright IA. Monitoring depression in patients undergoing alpha-interferon and ribavirin therapy for hepatitis C. *Gastroenterol Nurs* 2000; 23: 275-80.
37. Phillips FH, Prebis M, Grumbeck C, Hale T, Cubillas R, Brown GR. Effects of recognizing depression with a standardized questionnaire (CES-D) versus patient reporting of depression after a single-standardized question on the outcomes of treatment for hepatitis C with pegylated interferon-alpha-2b and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22: 1435-42.
38. Jiang HY, Deng M, Zhang YH, Chen HZ, Chen Q, Ruan B. Specific serotonin reuptake inhibitors prevent interferon-alpha-induced depression in patients with hepatitis c: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 May 4.
39. Diez-Quevedo C, Masnou H, Planas R, Castellvi P, Gimenez D, Morillas RM, et al. Prophylactic treatment with escitalopram of pegylated interferon alfa-2a-induced depression in hepatitis C: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2011; 72: 522-28.