

Araştırma / Original article**Kronik hepatit B hastalarında sosyodemografik özellikler, antiviral tedavi ve nekroinflamatuvar aktivitenin depresyon ve anksiyete ile ilişkisi**Mustafa ÇELİK,¹ Nazlım AKTUĞ DEMİR,² Şua SÜMER,² Lütfi Saltuk DEMİR³**ÖZET**

Amaç: Kronik hepatit hastalarında depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozuklukların sağlıklı kişilerde olduğundan daha sık görüldüğü bilinmektedir. Bu artış kronik bir hastalığa sahip olmanın getirdiği ruhsal zorlanma ile ilişkili olabileceği gibi, karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivite, antiviral ilaçlar ve interferon tedavisinin yan etkisi veya hepatit virüslerinin merkezi sinir sistemine doğrudan etkisi gibi birden çok etkenle de ilişkili olabilir. Bu çalışmada kronik hepatit B hastalarında anksiyete ve depresyon ile ilişkili olabilecek çeşitli etkenlerin değerlendirilmesi amaçlandı. **Yöntem:** Bu çalışma 195 kronik hepatit B hastası üzerinde yapıldı. Hastalarla aynı psikiyatri uzmanı tarafından yapılan klinik görüşmeler sonunda, araştırmacılar tarafından hazırlanan Sosyodemografik Bilgi Formu, Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ) ve Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ) dolduruldu. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği ölçütlerine göre biyopsi endikasyonu konulan hastalara iğne biyopsisi yapıldı. Biyopsi materyalinin değerlendirilmesinde Knodell Histolojik Aktivite Endeksi kullanıldı. Hastaların serumundan HBV DNA ve ALT düzeyleri ölçüldü. **Bulgular:** Çalışmaya alınan kişilerin 119'u erkek, 76'sı kadındı. HADÖ puanı ortalaması 7.3±6.2, HDDÖ puanı ortalaması 8.8±6.6 olarak bulundu. Kadınlarda hem HADÖ hem de HDDÖ puanları erkeklerden yüksek bulundu. Kronik hepatit B için aile öyküsü olanlarda HADÖ, eşlik eden medikal hastalık varlığında ise hem HADÖ hem de HDDÖ puanı olmayanlardan yüksek saptandı. Alanin aminotransferaz (ALT), HBV DNA düzeyleri ve karaciğer biyopsisindeki fibrozis ile HADÖ ve HDDÖ puanı arasında bir ilişki saptanmadı. Pegile-interferon tedavisi alanlarla, oral antiviral tedavi kullananlar arasında Hamilton depresyon ve anksiyete puanları açısından fark saptanmadı. **Sonuç:** Kronik hepatitlerle depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki birden fazla koşuldan etkilenmektedir. Çalışmamızın sonuçları hastanın etnik kökeni, ailede hastalık öyküsü ve ek tıbbi hastalık varlığının nekroinflamatuvar aktivitenin veya hücrel hasarın şiddeti veya kullanılan tedavilerden daha etkili olduğunu düşündürmektedir. (*Anadolu Psikiyatri Derg 2015; 16(6):405-412*)

Anahtar sözcükler: Kronik hepatit B, alfa interferon, depresyon, anksiyete

Association of sociodemographical features, antiviral treatment, and necroinflammatory activity with depression and anxiety in chronic hepatitis B patients

ABSTRACT

Objective: Psychiatric disorders like depression and anxiety are known to be more prevalent in patients with chronic hepatitis B than healthy individuals. This increased prevalence may be due to multiple factors such as psychological distress associated with having a chronic disease, necroinflammatory activity in liver, side effects of treatment with

¹ Yrd. Doç. Dr., Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Adıyaman

² Yrd. Doç. Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ABD, Konya

³ Yrd. Doç. Dr., Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı ABD, Konya

Yazışma Adresi / Correspondence address:

Yrd. Doç. Dr. Mustafa ÇELİK, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri ABD, Adıyaman

E-mail: mustacelik@yahoo.com

Geliş tarihi: 28.10.2014, Kabul tarihi: 14.12.2014, doi: 10.5455/apd.1414410600

antiviral agents or interferons, and/or direct effect of hepatitis viruses on central nervous system. Purpose of this study was to evaluate several risk factors that may be associated with anxiety and depression in patients with chronic hepatitis B. **Methods:** This study included 195 chronic hepatitis B patients. A psychiatrist made clinical interviews with the patients and filled Sociodemographic Data Form, Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS), and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Needle biopsies were performed to 175 patients who met biopsy criteria of American Association for the Study of Liver Diseases. Knodell Histological Activity Index was used to evaluate biopsy materials. HBV DNA and ALT levels were measured from patients' sera. **Findings:** In the study sample, 119 patients were males and 76 were females. Mean HARS score was 7.3 ± 6.2 and mean HDRS score was 8.8 ± 6.6 . Both HARS and HDRS scores were higher in females than males. HARS score was higher in patients with a family history of chronic hepatitis and both HARS and HDRS scores were higher in patients with comorbid medical illness. Alanine aminotransferase, HBV DNA levels, and level of fibrosis in liver biopsy didn't affect HARS or HDRS scores. Also, there wasn't a difference in HARS or HDRS scores according to patients' usage of pegylated interferon, or oral antiviral therapy. **Conclusion:** Multiple factors affect the relation between chronic hepatitis and psychiatric disorders like anxiety and depression. Results of our study suggest that female sex, presence of a family history for chronic hepatitis B, comorbidity of other medical diseases, and ethnic origin affect more than the level of necro-inflammatory activity and cellular damage in the liver or antiviral treatments. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2015; 16(6):405-412)

Key words: chronic hepatitis B, alpha interferon, depression, anxiety

GİRİŞ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, dünyada hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte yaklaşık iki milyar insanın olduğu tahmin edilmektedir.¹ Çok sayıda çalışma kronik hepatitli hastalarda psikiyatrik bozuklukların normal popülasyondan daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur.²⁻⁵

Kronik hepatit ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişki birden fazla koşuldan etkilenmektedir. Bunlar arasında kişinin kronik bir hastalığı olmasının getirdiği ruhsal-toplumsal yük, kronik hepatitler için kullanılan ilaçların etkileri, hepatit virüsünün doğrudan merkezi sinir sistemi üzerindeki etkileri ve karaciğerde oluşan nekroinflamatuvar aktivitenin etkileri sayılabilir. Bu etkenlerin her birinin katkısının bütüncül bir açıdan araştırılması sadece hepatitli hastalardaki değil, genel olarak depresyon ve anksiyetenin patofizyolojisinin anlaşılmasında da fayda sağlayacaktır.

Karaciğerin histolojik değerlendirmesi ve bunu sağlayan araçlardan biri olan karaciğer biyopsisi birçok karaciğer hastalığında olduğu gibi hepatit B için de sık kullanılmaktadır.⁶ Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Birliği (American Association for the Study of Liver Diseases-AASLD) tarafından belirlenen ölçütler karaciğer biyopsisi endikasyonu koymada yardımcı olmaktadır.⁶ Bu ölçütlere göre hepatit B hastalarında karaciğer biyopsisi evreleme, prognoz belirleme ve tedavi yönetiminde kullanılabilir. Önceki çalışmalarda karaciğer hastalığının şiddetini ölçen Child-Turgot Pugh (CTP) sınıflaması ve karaciğer son dönem hastalığı modeli (model for end stage liver disease-MELD) puanı ile yaşam kalitesi alt ölçekleri arasında anlamlı ilişki bildiril-

miştir.^{7,8} Bianchi ve arkadaşları, 120 kronik karaciğer hastasında CTP sınıflaması ile Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) puanları ve Psikolojik Genel İyilik Endeksi arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.⁹ Literatürde karaciğer hastalığının şiddeti ile psikiyatrik bozukluklar arasında ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Kraus ve arkadaşları karaciğer biyopsisi yaptıkları 110 kronik hepatit C hastasında karaciğer biyopsisinde bulunan nekroinflamatuvar aktivite ile Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeğinin puanları arasında bir ilişki bulamamıştır.¹⁰ Colagreco ve arkadaşları ise kronik hepatit C hastalarında iki karaciğer biyopsisi arasında fibrozis düzeyindeki ilerleme ile depresyon puanları arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır.¹¹ Afşar ve arkadaşları da hepatit C virüsü ile enfekte 32 hemodiyaliz hastasında yaşam kalitesinin karaciğer biyopsisi ile belirlenen nekroinflamatuvar aktiviteden çok, anemi, beslenme yetersizliği ve BDÖ ile belirlenen depresyondan etkilendiğini bildirmiştir.¹² Karaciğer biyopsisi ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların genellikle hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda ve görece küçük örneklemelerle yapıldığı ve sonuçlarının çelişkili olduğu dikkat çekmektedir.

Kronik hepatit tedavisinde kullanılan ilaçlar, özellikle interferonun depresyon başta olmak üzere psikiyatrik bozukluklara yatkınlığı artırdığı daha önce bildirilmiştir.^{13,14} Ancak interferona bağlı bu etkilerin kronik hepatit C hastalarında daha belirgin olduğu ve kronik hepatit B hastalarının interferon tedavisinden daha az etkilendiği de bildirilmiştir.¹⁵

Kronik hepatitlerle psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkide ruhsal-toplumsal etkenlerin etkisiyle

ilgili çalışmalar da ilgi çekici sonuçlar vermiştir. Birçok çalışmada hepatit C hastalarında depresyon ve anksiyetenin hepatit B hastalarından daha sık olduğu bildirilmişken, Özkan ve arkadaşlarının çalışmasında bir fark görülmemiştir.¹⁶⁻¹⁸ Aradaki farktan hepatit C hastalarıyla ilgili çalışmaların daha çok depresyon oranlarının yüksek olduğu Avrupalılarda, hepatit B ile ilgili çalışmaların ise Asyalılarda yapılmış olmasının sorumlu olduğu öne sürülmüştür.¹⁹ Tayvan'da yapılan bir çalışmada kronik hepatit hastalarında interferon tedavisine rağmen depresyon oranının düşük bulunması da bu bulguyu desteklemektedir.²⁰ Bu nedenle hepatit B ile depresyon arasındaki ilişkinin Türkiye toplumunda belirlenmesi Asya kökenli bir ırk olması bakımından da önemlidir.

Bu çalışmada, enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde düzenli olarak izlenen 195 kronik hepatit B hastasında biyopsi ve kan testleri ile belirlenen hepatik hastalığın şiddeti, interferon ve diğer antiviral ilaçların kullanımı ve sosyodemografik değişkenler ile depresyon ve anksiyete düzeylerinin ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örnekleme

Bu çalışma 01.Ocak.2012-30.Haziran.2013 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde izlenen hepatit B hastalarında yapıldı. Bu tarihler arasında düzenli poliklinik kontrolleri yapılan 490 hepatit B taşıyıcısı ve hastasından 18 yaş ve üzerinde olan, klinik değerlendirme sonucunda AASLD ölçütlerine göre karaciğer biyopsisi endikasyonu konan ve çalışmaya katılmayı kabul eden 195 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya katılan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş olur formu imzalatıldı.

Ölçekler

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDDÖ): Hamilton tarafından geliştirilen bu ölçek hastada depresyonun düzeyini ölçer.²¹ On yedi sorudan oluşur, en yüksek 53 puan alınır. On dört puan ve üzeri depresyona işaret eder. Türkçe formunun geçerliliği ve güvenilirliği Akdemir ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²²

Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği (HADÖ): HADÖ, Hamilton tarafından bireylerde anksiyete düzeyini ve belirti dağılımını belirlemek, şiddet değişimini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir.²³ Hem ruhsal, hem de bedensel belirtileri sorgulayan 14 maddeden oluşur. Ölçekte mad-

delerin varlığı ve şiddeti görüşmeci tarafından değerlendirilir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışması Yazıcı ve arkadaşları tarafından yapılmıştır.²⁴

Karaciğer biyopsisi: AASLD ölçütlerini karşılayan tüm olgularda karaciğerden iğne biyopsileri alındı. Örneklerin uzunlukları 1-3 cm arasındaydı. Bu örneklerden alınan kesitler hematoksileneozin, retikülin ve Masson trikrom ile boyandı. Aynı patoloji uzmanı tarafından incelenen kesitler Knodell Histolojik Aktivite İndeksi kullanılarak puanlandı.²⁵ Bu endekse göre fibrotik aktivite için 1-6 arasında düzey belirlenmektedir. Altı en şiddetli düzey olup siroz varlığına işaret eder.

İstatistiksel değerlendirme

Veriler SPSS 16.0 paket programına girildi. Verilerin analizinde kategorik değişkenlerde ki-kare testi, sürekli değişkenlerde t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hamilton depresyon ve anksiyete puanlarının çeşitli verilerle korelasyonunun değerlendirmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı.

BULGULAR

Katılımcıların sosyodemografik özellikleri Tablo

Tablo 1. Hepatit B hastalarının demografik özellikleri

Özellik	Sayı	%
Cinsiyet		
Erkek	119	61.0
Kadın	76	39.0
Medeni durum		
Evlü	162	83.1
Bekar	33	16.9
Meslek		
Memur	26	13.3
İşçi	35	17.9
Çiftçi	13	6.7
Emekli	5	2.6
Öğrenci	17	8.7
İşsiz	27	13.8
Ev hanımı	67	34.3
Diğer	5	2.6
Ailede kronik hepatit öyküsü		
Var	123	63.1
Yok	72	36.9
Ailede siroz öyküsü		
Var	19	9.7
Yok	176	90.3
Eşlik eden hastalık		
Var	33	16.9
Yok	162	83.1

Tablo 2. Hepatit B hastalarının cinsiyetleri ve aile öyküleri ve özgeçmişlerindeki hastalıklarla depresyon ve anksiyete puanları arasındaki ilişki

		Sayı	Depresyon puanı±SS	p	Anksiyete puanı±SS	p
Cinsiyet	Erkek	119	7.8±6.4	0.015	6.2±5.7	0.002
	Kadın	76	10.2±6.8		9.1±6.7	
Ailede kronik hepatit öyküsü	Var	123	9.2±6.6	0.186	8.0±6.4	0.048
	Yok	72	7.9±6.6		6.2±5.8	
Ailede siroz öyküsü	Var	19	8.8±6.8	0.983	7.5±5.0	0.906
	Yok	176	8.8±6.6		7.3±6.3	
Eşlik eden hastalık	Var	33	10.8±6.9	0.038	10.1±7.4	0.005
	Yok	162	8.4±6.5		6.8±5.8	

1'de sunulmuştur. Çalışmaya alınan kişilerin 119'u erkek, 76'sı kadındı. Kadınlarda hem depresyon, hem de anksiyete puanları erkeklerden anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.002$) (Tablo 2). Çalışmaya katılanların ortalama yaşı 37.0 ± 12.4 yıl olarak bulundu. Hastaların yaşına göre depresyon ve anksiyete puanlarında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kronik hepatit aile öyküsü 123 kişide saptanırken, 19 kişinin ailesinde kronik hepatite bağlı siroz belirlendi. Ailesinde kronik hepatit öyküsü olanların anksiyete puanları olmayanlarınkinden

daha yüksekti ($p=0.048$), ancak ailesinde siroz öyküsü olanlarda olmayanlara göre depresyon ve anksiyete puanlarında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu hastaların 33'ünde HBsAg pozitifliğine,

Tablo 3. Hepatit B hastalarının bazı laboratuvar testi değerleri

ALT	74.3±44.8
HBsAg	2557.6±4870.1
HBVDNA	60.692.722±54.808.805

Tablo 4. Hepatit B hastalarının bazı laboratuvar testi değerleri ve biyopsideki fibrozis evrelerinin depresyon ve anksiyete puanları ile korelasyonu

	Depresyonla korelasyon		Anksiyeteyle korelasyon	
	r	p	r	p
ALT	-0.034	0.824	-0.267	0.079
HBsAg	0.029	0.852	0.090	0.561
HBVDNA	0.051	0.740	-0.036	0.818
Fibrozis	0.250	0.110	0.123	0.458

ek tıbbi hastalık vardı. En sık eşlik eden hastalıklar diyabetes mellitus (DM), bronşiyal astım hipertansiyon ve osteoporozdu (Tablo 1). Eşlik eden hastalık varlığında hem depresyon, hem de anksiyete puanı yüksek saptandı (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.005$).

Hastaların alanin aminotransferaz (ALT), HBsAg ve HBV DNA değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 3'te verilmiştir. Çalışmaya alınan toplam 195 hastadan 175'i karaciğer biyopsisi endikasyonunu karşılıyordu. Karaciğer biyopsileri sonucunda elde edilen Knodell modifiye

Tablo 5. Hepatit B hastalarının fibrozis evrelerine göre anksiyete ve depresyon puanları ve p değerleri

Fibrozis evresi	Sayı	Depresyon p. Ort.±SS	Anksiyete p. Ort.±SS
Evre 1	12	5.9±3.1	5.5±5.1
Evre 2	115	9.0±6.5	7.9±6.4
Evre 3	44	9.7±7.4	7.3±6.6
Evre 4	3	7.0±2.0	9.7±6.6
Evre 5	1	4.0	4.0
p değeri		0.528	0.665

fibrozis evreleri ve bu evrelerdeki hastaların ortalama anksiyete ve depresyon puanları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Hastaların biyokimya değerleri ve karaciğer biyopsisindeki fibrozis ile depresyon ve anksiyete puanları arasındaki ilişkiyi test etmek için bakılan korelasyon analizinde biyokimya değerleri ve karaciğer biyopsisindeki fibrozis ile depresyon ve anksiyete puanları arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 5).

TARTIŞMA

Bu çalışmada hepatit B enfeksiyonu ile depresyon ve anksiyete arasındaki ilişki biyolojik, ruhsal ve toplumsal etkenler bakımından değerlendirilmiştir. Hepatit B enfeksiyonuna yakalanma şekli, yaşı, hastalığın kişi tarafından nasıl algılandığı ve kişinin günlük yaşamına ne gibi etkilerde bulunduğu psikiyatrik açıdan kişilerin davranışlarını etkilemektedir.²⁶ Horikawa ve arkadaşları kronik hepatitli hastalarda yaşın depresyon gelişmesi için bir risk etkeni olduğunu bulmuştur.²⁷ Bu bulgu diğer çalışmalarda desteklenmemiştir.^{18,28-30} Bizim çalışmamızda da hepatitli hastalarda yaşla depresyon gelişmesi arasında bir ilişki bulunmadı. Çalışmamızda hepatitli hastaların sağlık durumunun genel olarak iyi olması ve anksiyete ve depresyon puanlarının düşük olması nedeniyle yaşa bağlı bir ilişki ortaya çıkmamış olabilir.

Hepatit hastalarında kadın cinsiyetin psikiyatrik belirtilerin ortaya çıkması için bir risk etkeni olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir.^{17,18,28,31} Başka bir çalışmada ise, cinsiyetin anlamlı bir risk etkeni olmadığı bildirilmiştir.³⁰ Bizim çalışmamızda da hepatitli kadın hastalarda hem depresyon, hem de anksiyete puanları erkeklerden daha yüksek bulundu. Bu durum toplum genelinde kadınlarda anksiyete ve depresyon düzeylerinin erkeklerden daha yüksek olmasının bir yansıması olabileceği gibi, hepatitin kadınlarda depresyona yatkınlığın daha fazla olmasıyla da ilgili olabilir.

Kronik hepatitli hastalarda hastalığın algılanma şekli, hastalığa karşı verilen tepkileri doğrudan etkilemektedir. Aile içinde yaşanan hepatite bağlı kayıplar ve başka kronik hastalıklar kişinin yaşam kalitesinde anlamlı düşüslere ve psikiyatrik bozukluklara eğilimde artışa neden olmaktadır.²⁶ Evon ve arkadaşları kronik hepatit C (KHC) hastalarında yaptıkları çalışmada eşlik eden hastalık varlığında depresyon gelişme riskinin arttığını bildirmişlerdir.³ Hussain ve arkadaşları da KHC hastalarında eşlik eden hastalık varlığında psikiyatrik bozuklukların anlamlı düzeyde arttığını bulmuşlardır.³² Lee ve arkadaşları farklı etiyojilere bağlı kronik hepatit hastalarında kardiyovasküler hastalık ek tanısının depresyon ile bağımsız olarak ilişkili olduğunu bildirmiştir.¹⁷ Çalışmamızda, önceki çalışmalarla uyumlu olarak kronik hepatit B hastalarından ailesinde KHB öyküsü olanlarda anksiyete puanları ($p=0.048$) yüksek bulunurken, eşlik eden tıbbi hastalık varlığında hem depresyon, hem de anksiyete puanı yüksek olarak saptandı (sırasıyla $p=0.038$, $p=0.005$). Bu durum ailede hastalığın ileri evrelerinde görülen olumsuz etkileri daha önce yaşamış olan birinin varlığının getirdiği beklenti kaygısıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamızda ALT, HBV DNA düzeyi, karaciğer biyopsisindeki fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivite ile Hamilton depresyon ve anksiyete puanı arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Bu bulgu kronik hepatitli hastalarda karaciğer işlev testlerindeki yükselme, virüs yükünün fazla olması ile karaciğerdeki fibrozis ve nekroinflamatuvar aktivitedeki değişimlerin psikiyatrik komplikasyonlar üzerine olan etkilerini değerlendiren birçok çalışma ile uyumludur. Krueger ve arkadaşlarının KHC hastalarında tedavi sırasında depresyon gelişimini inceledikleri çalışmalarında viral yük, karaciğer işlev testleri ve genotip ile tedavi sırasında depresyon gelişim riski arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır.³³ Bianchi ve arkadaşlarının 156 siroz hastasında yaptığı çalışmada BDÖ puanı ile aminotransferazlarla belirlenen nekroinflamatuvar aktivite arasında ilişki bulunmamış, ve ortalama BDÖ puanı popülasyon için bulunan puandan farklı çıkmamış, ancak siroza bağlı komplikasyonlar varlığında BDÖ puanlarında artış ve yaşam kalitesinde azalma görülmüştür.⁹ Kraus ve arkadaşlarının 113 KHC hastasında yaptıkları çalışmada karaciğer biyopsisindeki fibrozis veya inflamatuvar aktivite Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği ile ölçülen anksiyete ve depresyon puanları üzerinde etkili bulunmamıştır.¹⁰ Singh ve arkadaşları karaciğer transplantasyonu adayları olan 81 ilerlemiş karaciğer hastasında Child-Pugh sınıflaması ile belirlenen hastalık puanı ile BDÖ ile belirlenen depresyon düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.³⁴ Afşar ve arkadaşları HCV ile enfekte olmuş 32 hemodiyaliz hastasında karaciğer biyopsisi yaparak belirledikleri fibrozisin ve Child Pugh sınıflamasının hastaların yaşam kalitesine bir etkisi olmadığını bulmuştur.¹² Colagreco ve arkadaşları da kronik hepatit C hastalarından oluşan 92 kişilik grupta iki kez yapılan karaciğer biyopsisi ile değerlendirilen fibrozisteki ilerleme ile Epidemio-

yolojik Araştırmalar Merkezi Depresyon Ölçeği (Center for Epidemiological Studies Depression Scale; CES-D) puanı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.¹¹ Aksi yöndeki az sayıdaki çalışmadan biri olan Kunkel ve arkadaşlarının Kore'den ABD'ye göç etmiş olan ve hepatit B virüsünün belirtisiz taşıyıcısı veya kronik hepatit hastası olan 50 kişide yaptığı çalışmada, SGOT ve SGPT gibi karaciğer enzimlerinde yükselme ile BDÖ kısa formu puanları arasında ilişki saptanmıştır.³⁵ Bizim çalışmamız literatürdeki çoğu çalışma ile uyumlu olarak siroza ilerlememiş olan hepatit B hastalarında karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin ve bunun göstergeleri olan karaciğer enzimi yüksekliği veya biyopsideki fibrozisin depresyon veya anksiyete ile ilişkisinin olmadığını göstermektedir. Hastalarda siroz ortaya çıkmadan önce hastalığa bağlı olumsuz etkilerin nadiren görülmesi nedeniyle karaciğerdeki nekroinflamatuvar aktivitenin hastaların ruhsal durumunu etkilemediği öne sürülebilir.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu, interferon tedavisi kullanmakta olan hastalarla oral antiviral kullanan hastalar arasında veya halen antiviral tedavi görenlerle görmeyenler arasında anlamlı bir fark bulunmamasıdır. İnterferon alfa ile ilişkili nöropsikiyatrik komplikasyonlar 1980'lerden bu yana bilinmektedir.³⁶ Bu komplikasyonlar sıklıkla tedavinin sonlandırılmasına neden olmaktadır. İnterferon alfa kişilerde bilişsel, davranışsal ve affektif bozukluklara neden olarak majör depresif bozukluk, bellekte bozulma, konsantrasyon güçlüğü, dikkat azalması ve anksiyeteye neden olabilmektedir.³⁷⁻³⁹ KHB hastalarında kullanılabilen tedavi seçenekleri arasında yer alan oral antiviral ilaçlarda psikiyatrik yan etki oranlarının düşük olduğu bildirilmiştir.^{30,40} KHB ve KHC hastalarında gelişen psikiyatrik komplikasyonların değerlendirildiği bir çalışmada, KHC'ye göre KHB hastalarında interferon tedavisi görse

bile psikiyatrik komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu saptanmıştır.^{15,17,18} İnterferon ve/veya lamivudin kullanan kronik hepatit hastalarında yapılan bir başka çalışmada da interferon kullanan veya kullanmayan KHB hastalarında BDÖ puanları KHC hastalarından düşük bulunmuştur.⁴¹ Weinstein ve arkadaşları ise, KHC, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve KHB hastalarının depresyon düzeylerini incelemişler, KHB hastalarındaki depresyon oranının diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük ve genel popülasyondan farksız olduğunu bulmuşlardır.⁴² Kronik hepatit alt gruplarındaki hastalarda psikiyatrik ek tanılarının farklarını tartışan Ferenci ve Stauffer, hepatit B hastalarında ve Asyalılarda psikiyatrik ek tanılarının diğer alt gruplardan daha nadir olduğu sonucuna varmışlardır.¹⁹ Bizim çalışmamızda interferon kullanan hastalarda depresyon ve anksiyete açısından kullanmayanlarla bir fark bulunmaması ve genel olarak depresyon ve anksiyete puanlarının genel popülasyon değerlerine yakın olması, çalışmanın Asya kökenli olan Türk toplumunda ve hepatit B hastalarında yapılmış olması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızın güçlü yönleri daha önce kronik hepatitli hastalarda karaciğer biyopsisi ile belirlenen nekroinflamatuvar aktivite ile psikiyatrik ek tanılar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara göre örnekleminin büyük olması ve kronik hepatitle psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkiyi biyolojik, ruhsal ve toplumsal etkenleri birlikte ele alarak incelemesidir. Çalışmanın uzunlamasına bir desende olmayıp kesitsel verileri sunması, siroza ilerleyen hastaların yer almaması sınırlılıklar arasında sayılabilir. Kronik inflamasyonun olduğu hastalıklarda psikiyatrik ek tanılar ve bunların patofiyolojisi hakkında yapılacak çalışmalar inflamasyon ile psikiyatrik bozukluklar arasındaki ilişkinin aydınlatılması için fırsat sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. WHO. Chronic Hepatitis B. www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs204/en/ - 31k.
2. Myers RP, Tainturier MH, Ratzu V, Piton A, Thibault V, Imbert-Bismut F, et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39(2):222-230.
3. Evon DM, Verma A, Dougherty KA, Batey B, Russo M, Zacks S, et al. High deferral rates and poorer treatment outcomes for HCV patients with psychiatric and substance use comorbidities. *Dig Dis Sci* 2007; 52(11):3251-3258.
4. El-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002; 123(2):476-482.
5. Keskin G, Gümüş AB, Orgun F. Quality of life, depression, and anxiety among hepatitis B patients. *Gastroenterol Nurs* 2013; 36(5):346-356.
6. Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD, Nelson RC, Smith AD. Liver biopsy. *AASLD position paper. Hepatology* 2009; 49:1017-1044.

7. Kanwal F, Hays RD, Kilbourne AM, Dulai GS, Gralnek IM. Are physician derived disease severity indices associated with health-related quality of life in patients with end-stage liver disease? *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1726-1732.
8. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. Assessment of utilities and health-related quality of life in patients with chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:579-583.
9. Bianchi G, Marchesini G, Nicolino F, Graziani R, Sgarbi D, Loguercio C, et al. Psychological status and depression in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2005; 37:593-600.
10. Kraus MR, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000; 41:377-384.
11. Colagreco JP, Bailey DE, Fitzpatrick JJ, Musil CM, Afdhal NH, Lai M. Watchful waiting: role of disease progression on uncertainty and depressive symptoms in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2014; 21(10):727-733.
12. Afşar A, Özdemir NF, Sezer S, Haberal M. Quality of life is not related with liver disease severity but with anemia, malnutrition, and depression in HCV infected hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2009; 13(1):62-71.
13. Rifflet H, Vuillemin E, Oberti F, Duverger P, Lainé P, Garré JB, et al. Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C during or after therapy with interferon alpha. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22:353-357.
14. 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; 4:115-118.
15. Marcellin P, Lau GK, Zeuzem S, Heathcote EJ, Pockros PJ, Reddy KR, et al. Comparing the safety, tolerability and quality of life in patients with chronic hepatitis B vs chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha-2a. *Liver Int* 2008; 28:477-485.
16. Ozkan M, Corapçioğlu A, Balcioglu I, Ertekin E, Khan S, Ozdemir S, et al. Psychiatric morbidity and its effect on the quality of life of patients with chronic hepatitis B and hepatitis C. *Int J Psychiatry Med* 2006; 36:283-297.
17. Lee K, Otgonsuren M, Younoszai Z, Mir HM, Younossi ZM. Association of chronic liver disease with depression: a population-based study. *Psychosomatics* 2013; 54(1):52-59.
18. 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(4):165-171.
19. Ferenci P, Staufer K. Depression in chronic hepatitis: the virus, the drug, or the ethnic background? *Liver Int* 2008; 28:429-431.
20. Yu ML1, Dai CY, Huang JF, Hou NJ, Lee LP, Hsieh MY, et al. A randomised study of peginterferon and ribavirin for 16 versus 24 weeks in patients with genotype 2 chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56:553-559.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; 23:56.
22. Akdemir A, Türkçapar MH, Orsel SD, Demirel N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Compr Psychiatry* 2001; 42:161-165.
23. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55.
24. Yazici K, Demir B, Tanriverdi N, Karaağaoğlu E, Yolac P. Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği, değerlendiriciler arası güvenilirlik ve geçerlik çalışması. *Türk Psikiyatri Derg* 1998; 9(2):114-117.
25. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 1:431-435.
26. Özdemir S, Yaluğ İ, Mert A, Aker T. Psikiyatrik bakış açısıyla kronik hepatitler. *Anadolu Psikiyatri Derg* 2008; 9:253-260.
27. 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.
28. Leutscher PD, Lagging M, Buhl MR, Pedersen C, Norkrans G, Langeland N, et al. Evaluation of depression as a risk factor for treatment failure in chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52:430-435.
29. Hauser P, Khosla J, Aurora H, Laurin J, Kling MA, Hill J, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002; 7:942-947.
30. 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(1):41-48.
31. Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM, Moyer CA, Su GL, Lok AS. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002; 36(3):401-407.
32. Hussain KB, Fontana RJ, Moyer CA, Su GL, Sneed-Pee N, Lok AS. Comorbid illness is an important determinant of health-related quality of life in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(9):2737-2744.

33. Krueger C, Hawkins K, Wong S, Enns MW, Minuk G, Rempel JD. Persistent pro-inflammatory cytokines following the initiation of pegylated IFN therapy in hepatitis C infection is associated with treatment-induced depression. *J Viral Hepat* 2011; 18:e284-291.
34. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant* 1997; 11:406-411.
35. Kunkel EJ, Kim JS, Hann HW, Oyesanmi O, Menefee LA, Field HL, et al. Depression in Korean immigrants with hepatitis B and related liver diseases. *Psychosomatics* 2000; 41(6):472-480.
36. Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, et al. Psychiatric complication of long-term alpha therapy. *Arch Intern Med* 1987; 147:1577-1580.
37. Yumru M, Sirmatel F, Virit O, Savaş E, Savaş HA, Herken H. İnterferon tedavisi alan ve almayan hepatit C hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyleri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2006; 16:155-159.
38. Uluğ M, Can Uluğ N. Kronik hepatitli hastalarda interferon tedavisi öncesi psikiyatrik değerlendirme yapılması: Bir olgu sunumu. *Anatol J Investig* 2010; 4(2):125-127.
39. Loftis JM, Hauser P. The phenomenology and treatment of interferon-induced depression. *J Affect Disord* 2004; 82(2):175-190.
40. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçales FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347(13):975-982.
41. Alian S, Masoudzadeh A, Khoddad T, Dadashian A, Mohammadpour RA. Depression in hepatitis B and C, and its correlation with hepatitis drugs consumption (Interfron/Lamivodin/Ribaverin). *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2013; 7:24-29.
42. 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; 52:127-132.