

Симптоми депресије и когнитивне дисфункције код болесника с хроничним хепатитисом Б

Слађана Павић¹, Неда Швиртлих^{2,3}, Драган Делић^{2,3}, Александра Радовановић-Шпурнић³

¹Одељење за инфективне и тропске болести, Општа болница, Ужице, Србија;

²Универзитет у Београду, Медицински факултет, Београд, Србија;

³Клиника за инфективне и тропске болести, Клинички центар Србије, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Увод Изражени симптоми депресије и поремећаји когнитивних функција запажају се код болесника с хроничним хепатитисом Б (ХХ-Б).

Циљ рада Циљ рада био је да се испитају интензитет симптома и предиктивни фактори за депресију, те процени постојање когнитивних поремећаја код болесника са ХХ-Б.

Методе рада Током проспективне студије испитано је 150 особа: 50 са ХХ-Б, 50 с хроничном болести јетре невирусне етиологије и 50 здравих особа. Болесници са ХХ-Б били су сличног узраста као и здрави испитаници ($p=0,566$) и болесници с хроничним невирусним болестима јетре ($p=0,528$). Процена интензитета депресије одређена је Хамилтоновом скалом (HAMD). Мини-ментал скор-тест (MMSE) је коришћен за испитивање постојања когнитивних поремећаја.

Резултати Код болесника са ХХ-Б уочене су статистички значајно израженија депресија и појава когнитивних дисфункција у односу на здраве особе ($p=0,00$), док је у поређењу са болесницима с хроничним невирусним болестима јетре депресија била статистички значајно слабије изражена ($p=0,003$). Депресија и когнитивне дисфункције биле су израженије код болесника са ХХ-Б у стадијуму цирозе јетре у односу на рани стадијум болести. Мултиваријантна анализа варијабли које се односе на социјално-демографске одлике показала је да је најзначајнији позитивни предиктивни фактор за израженију депресију био старији узраст, преко 50 година ($B=0,276$; $SE=0,092$; $p=0,004$).

Закључак У односу на здраве особе, болесници са ХХ-Б имају израженију депресију, која се интензивира напредовањем болести. Највећа израженост депресије се очекује код старијих особа. Болесници са ХХ-Б имају мање изражену депресију и ређе поремећаје когнитивних функција у односу на болеснике са другим хроничним болестима јетре.

Кључне речи: депресија; когнитивне дисфункције; хронични хепатитис Б

УВОД

Више од 350 милиона људи у свету хронично је инфицирано Б вирусом хепатитиса [1]. Као и код болесника с хроничним хепатитисом Ц, запажено је да хронични хепатитис Б (ХХ-Б) узрокује појаву различитих емоционалних проблема, као што су: изражена депресија, замор, смањење радне способности, губитак самопоуздања, као и појаву когнитивне дисфункције [2, 3, 4]. Психијатријски поремећаји описани су и код болесника без изражених физичких симптома ХХ-Б [5].

ЦИЉ РАДА

Циљ рада био је да се испитају интензитет симптома и предиктивни фактори за депресију, те процени постојање когнитивних поремећаја код болесника са ХХ-Б.

МЕТОДЕ РАДА

Истраживање је обављено од јуна 2007. до јануара 2013. године у Клиници за инфективне и тропске болести „Проф. др Коста

Тодоровић“ Клиничког центра Србије у Београду и у Општој болници у Ужицу. Испитано је укупно 150 особа: 50 болесника са ХХ-Б узраста од 19 до 69 година (који претходно нису лечени антивирусном терапијом), 50 с хроничним болестима јетре невирусне етиологије (ХХ-НБНЦ), као што су примарна билијарна цироза, примарни склерозирајући холангитис, аутоимунски хепатитис, стеатохепатитис, Вилсонова (Wilson) болест и алкохолна болест јетре, и 50 здравих особа. Болесници са ХХ-НБНЦ и здрави испитаници били су сличних демографских одлика у односу на болеснике са ХХ-Б. Из испитивања су искључени болесници са декомпенованом цирозом јетре, болесници с клиничким знацима енцефалопатије јетре, болесници који су примали психијатријску терапију, пили алкохол или користили психоактивне супстанце (ПАС) барем шест месеци раније.

Истраживање је обухватило следеће податке о испитаницима: клиничке, социјално-демографске (узраст, пол, запосленост, брачно стање, време и врсту конзумирања ПАС и др.), лабораторијске параметре (активност аминотрансферазе у серуму, вредности укупног билирубина, протромбинског времена, бакра у серуму, мокраћи и

Correspondence to:

Sladana PAVIĆ
Stevana Sindelića 13
31000 Užice
Srbija
pajom@beotel.net

јетри), вредности церулоплазмина, вирусолошке маркере (антигени и антитела за хепатитис Б), постојање орган-неспецифичних аутоантитела (ANA, AMA, AG-MA и др.), као и хистопатолошки преглед ткива јетре.

Биохемијске анализе урађене су стандардним методама које се врше у лабораторијама Клиничког центра Србије. Вирусолошки параметри одређени су помоћу комерцијалних ензимских тестова. Аутоантитела су одређена имунофлуоресцентном методом. Хистопатолошка процена ткива јетре (степен активности и стадијум фиброзе) начињена је из узорка добијеног слепом аспирационом биопсијом након стандардног бојења, а процењена скоровима Ишака (*Ishak*) и сарадника [6]. Код неких болесника урађени су и додатни прегледи, попут холангиографије и прегледа на Кајзер-Флајшеров (*Kayser-Fleischer*) прстен.

За квантификацију јачине депресије коришћена је Хамилтонова скала за процену депресије (*HAMD*) [7]. Скала садржи 21 домен који је сврстан на одговарајући начин и својим збиром бодова даје увид у анксиозност, губитак тежине, дневне варијације расположења, когнитивне поремећаје, ретардацију и поремећаје спавања. Укупни збир бодова мањи од 8 показује да депресија не постоји, збир од 8 до 13 указује на благу депресију, 14–17 на депресију умерене јачине, 18–24 на тешку, а збир већи од 24 бода на веома изражену депресију.

За процену општег менталног функционисања примењена је мала скала процене менталног стања – *Mini-Mental State Examination (MMSE) test* [8]. Скала садржи 11 питања, а највећи скор је 30. Првих пет питања (највећи збир бодова је 21) односе се на оријентацију, памћење, пажњу и репродукцију упамћеног, а захтевају вербалне одговоре. Следећих шест питања (највећи збир је 9 бодова) процењују способност именовања предмета, извршења изговорених или написаних упутстава, писања слободно изабране реченице и цртања двају делимично преклопљених петоугаоника. Збир до 17 бодова указује на тешко оштећење когнитивних функција, збир 18–23 на благо до умерено оштећење, док збир већи од 24 бода значи да испитаник има нормалан ниво когнитивних функција.

Резултати су статистички обрађени параметријским и непараметријским тестовима. Независни предиктивни фактори одређивани су униваријантном и мултиваријантном линеарном регресијом. Статистичка анализа урађена је помоћу програма *SPSS* за *Windows*, верзија 16.0 (95% *CI*). Вредности *p* мање од 0,05 и 0,01 сматране су статистички значајним за униваријантну и мултиваријантну анализу.

РЕЗУЛТАТИ

Упоредивање интензитета депресије код различитих група испитаника представљено је у табели 1. Код здравих особа није уочено постојање депресије, док је код болесника са ХХ-Б депресија различитог интензитета процењена код 15 болесника. Депресија је уочена

Табела 1. Интензитет депресије код различитих група испитаника мерен Хамилтоновом скалом за процену депресије (*HAMD*)

Table 1. Intensity of depression in relation to different groups of respondents measured by Hamilton Depression Rating Scale (*HAMD*)

<i>HAMD</i> скор <i>HAMD</i> score	Испитаници Patients			χ^2 -test	
	ХХ-Б CH-B (n=50)	ХХ-НБНЦ CH-NBNC (n=50)	Здраве особе Healthy persons (n=50)	<i>p</i> 1	<i>p</i> 2
0	35 (70%)	13 (26%)	50 (100%)	0.003	<0.001
1	11 (22%)	16 (32%)	0		
2	3 (6%)	8 (16%)	0		
3	1 (2%)	13 (26%)	0		
4	0	0	0		

0 = без депресије; 1 = блага депресија; 2 = депресија средњег степена; 3 = изражена депресија; 4 = веома изражена депресија
ХХ-Б – хронични хепатитис Б; ХХ-НБНЦ – хронични невирусни (Б, Ц) хепатитис; n – број испитаника; *p*1 – статистичка значајност између све три групе болесника; *p*2 – статистичка значајност разлике између болесника са ХХ-Б и здравих особа

0 = without depression; 1 = mild depression; 2 = moderate depression; 3 = severe depression; 4 = highly expressed depression
CH-B – chronic hepatitis B; CH-NBNC – chronic nonviral (B, C) hepatitis; n – number of patients; *p*1 – statistical significance between all three groups of patients; *p*2 – statistical significant difference between patients with CH-B and healthy persons

код 37 болесника са ХХ-НБНЦ и нађена је статистички значајна разлика у већем степену изражености депресије између болесника са ХХ-НБНЦ у односу на болеснике са ХХ-Б.

Процене интензитета појединачних домена *HAMD* приказане су у табели 2. Статистички значајна разлика уочена је у интензитету депресије између болесника са ХХ-Б и ХХ-НБНЦ у свим доменима, осим у домену когнитивних функција и губитка тежине. Статистички значајна разлика је запажена у свим доменима и између болесника са ХХ-Б и здравих испитаника, осим домена који се односи на губитак телесне тежине.

У табели 3 приказан је *MMSE* скор у односу на групе испитаника. Когнитивни поремећаји нису запажени ни код једне здраве особе, нити код већине болесника са ХХ-НБНЦ (86–90%). Између болесника са ХХ-Б и ХХ-НБНЦ није запажена статистички значајна разлика у учесталости когнитивних поремећаја.

Процена интензитета депресије и њених домена је вршена код болесника са ХХ-Б у односу на одмакlost болести (постојање цирозе јетре). Уочена је значајна разлика у броју болесника са цирозом (32) и болесника без цирозе (18) у погледу постојања депресије (χ^2 -тест: $p < 0,001$). У групи болесника с цирозом јетре, пет од 18 болесника имало је изражену депресију која није била запажена у групи болесника без цирозе. Статистички високо значајна разлика забележена је у свим скоровима домена *HAMD* код болесника с цирозом јетре (Табела 4).

Резултати *MMSE* теста код болесника са ХХ-Б показали су значајну разлику у постојању когнитивних поремећаја код болесника с цирозом јетре у односу на болеснике без цирозе (χ^2 -тест: $p = 0,039$). Благо оштећење когнитивних функција запажено је код пет од 18 болесника с цирозом јетре, док остали болесници с цирозом јетре и ниједан испитаник без цирозе (50) нису имали когнитивне поремећаје.

Табела 2. Скорови домена Хамилтонове скале за процену депресије (HAMD) у односу на групе испитаника
Table 2. Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) domains scores in relation to groups of respondents

Домени HAMD Domains of HAMD	Испитаници Patients			ANOVA	
	XX-Б CH-B (n=50)	XX-НБНЦ CH-NBNC (n=50)	Здраве особе Healthy persons (n=50)	p1	p2
Анксиозност Anxiety	0.4±0.4	0.7±0.4	0.1±0.1	0.000	0.000
Губитак тежине Weight loss	0.2±0.4	0.2±0.4	0.1±0.3	0.775	0.281
Дневне промене расположења Daily variation of mood	0.4±0.4	0.7±0.4	0.1±0.2	0.003	0.029
Когнитивни поремећаји Cognitive disorders	0.1±0.2	0.1±0.1	0.1±0.1	0.105	0.000
Ретардација Retardation	0.3±0.4	0.7±0.4	0.3±0.4	0.000	0.000
Поремећај спавања Sleep disturbance	0.4±0.5	0.9±0.7	0.1±0.1	0.000	0.000

p1 – статистичка значајност разлике између групе болесника са XX-Б и групе са XX-НБНЦ; p2 – статистичка значајност између болесника са XX-Б и здравих особа

p1 – statistical significant difference between groups with CH-B and CH-NBNC; p2 – statistical significance between patients with CH-B and healthy persons

Табела 3. Скорови мини-ментал скор-теста (MMSE) у односу на групе испитаника
Table 3. Mini-mental state examination (MMSE) scores according to groups of respondents

MMSE скор MMSE score	Испитаници Patients			χ ² -test p1
	XX-Б CH-B (n=50)	XX-НБНЦ CH-NBNC (n=50)	Здраве особе Healthy persons (n=50)	
1	45 (90%)	43(86%)	50 (100%)	0.252
2	5 (10%)	7(14%)	0	
3	0	0	0	

1 = без оштећења когнитивних функција; 2 = благо до умерено оштећење когнитивних функција; 3 = тешко оштећење когнитивних функција

p1 – статистичка значајност разлике између групе болесника са XX-Б и групе са XX-НБНЦ

1 = without cognitive disfunctions; 2 = mild to moderate cognitive disfunctions; 3 = severe cognitive disfunctions

p1 – statistical significant difference between groups with CH-B and CH-NBNC

Истраживање је обухватило и испитивање социјално-демографских параметара код болесника са XX-Б у погледу постојања депресије, што је приказано у табели 5. Статистички значајна разлика чешћег постојања депресије уочена је код испитаника женског пола, старијег узраста и особа које користе ПАС.

Демографски фактори – мушки пол, узраст, брачно стање, запосленост и интравенска примена ПАС – посматрани су као предиктивни фактори за процену интензитета депресије код болесника са XX-Б (Табела 6). Статистичка значајност је утврђена за старост већу од 50 година ($p=0,000$), женски пол ($p=0,029$) и интравенску примену ПАС ($p=0,035$). Мултиваријантна анализа показала је да је најзначајнији позитивни предиктивни фактор за постојање депресије био старији узраст, преко 50 година ($B=0,276$; $SE=0,092$; $p=0,004$).

ДИСКУСИЈА

Процена интензитета депресије коришћењем HAMD и упоређивање добијених резултата укупног скор

у групама испитаника у нашем истраживању указују на значајно постојање депресије код болесника са XX-Б у односу на здраве испитанике у укупном скору и у областима анксиозности, ретардације, когнитивних поремећаја, поремећаја спавања и дневних варијација расположења. То је у складу с резултатима истраживања Кескина (*Keskin*) и сарадника [9]. Иначе, од тегаба које наводе, болесници са XX-Б најчешће осећају замор. Запажена је чешћа појава психијатријских проблема код болесника са XX-Б, што је такође у складу с налазима других истраживача [10, 11]. Услед тога, посебно због учесталости депресије, у литератури се истиче да су неопходни психијатријско испитивање и лечење тих болесника [12].

Показано је да на појаву депресије код болесника са XX-Б утичу измене у имунолошким функцијама болесника. Нивои интерлеукина и интерферона корелирају са заступљеношћу замора и депресије. Такође, код болесника са XX-Б забележен је повишен ниво интерлеукина 6 [13]. На основу испитивања неких истраживача, управо ниво овог интерлеукина утиче на појаву и степен депресије [14, 15, 16]. Важно је напоменути да се код болесника са XX-Б уочава знатно испољавање депресије током лечења интерфероном [17, 18].

Испитивањем менталног стања болесника са XX-Б у турској популацији показано је постојање депресије код трећине испитаника иако нису имали физичке симптоме [19]. И други истраживачи указују на значајно лошије ментално здравље особа које су инфициране вирусом хепатитиса Б и неопходну емоционалну подршку таквим особама [11, 20]. Може се претпоставити да изражена брига за пренос вируса најближим особама утиче на појаву депресије и код особа код којих физичке тегобе нису присутне.

Резултати нашег истраживања су показали да болесници са XX-НБНЦ у односу на болеснике са XX-Б, имају значајно чешћу депресију, посебно изражену кроз дневне варијације расположења, анксиозност и поремећај спавања. Ово се може објаснити и евенту-

Табела 4. Скорови домена Хамилтоновог скале за процену депресије (*HAMD*) код болесника с хроничним хепатитисом Б у зависности од постојања цирозе јетре

Table 4. Domains of Hamilton Depression Rating Scale (*HAMD*) scores in patients with chronic hepatitis B in relation to the presence of liver cirrhosis

Домени <i>HAMD</i> Domains of <i>HAMD</i>	Скорови Scores		<i>p</i> (ANOVA)
	Испитаници без цирозе Patients without cirrhosis (<i>n</i> =32)	Испитаници са цирозом Patients with cirrhosis (<i>n</i> =18)	
Анксиозност Anxiety	0.3±0.4	0.8±0.4	0.00
Губитак тежине Weight loss	0.1±0.3	0.4±0.5	0.00
Дневне промене расположења Daily mood variations	0.1±0.3	0.4±0.7	0.01
Когнитивни поремећаји Cognitive disorders	0.2±0.04	0.5±0.4	0.00
Ретардација Retardation	0.3±0.3	0.8±0.6	0.00
Поремећај спавања Sleep disturbance	0.1±0.2	0.7±0.7	0.00

p – статистичка значајност
p – statistical significance

Табела 5. Израженост депресије у односу на социјално-демографске одлике болесника с хроничним хепатитисом Б

Table 5. The intensity of depression in relation to socio-demographic characteristics of patients with chronic hepatitis B

Социјално-демографски подаци Socio-demographic data		Број болесника (%) Number of patients (%)		<i>p</i> (χ^2 -test)
		Непостојање депресије Absence of depression (<i>n</i> =35)	Постојање депресије Presence of depression (<i>n</i> =15)	
Пол Gender	Мушки Male	25 (71.4)	5 (33.3)	0.027
	Женски Female	10 (28.6)	10 (66.7)	
Старост (године) Age (years)	50	27 (77.2)	11 (73.3)	0.002
	>50	8 (22.8)	4 (26.7)	
Ожењен/удата Married	Да Yes	16 (45.7)	7 (46.7)	0.178
	Не No	19 (54.3)	8 (53.3)	
Запослен-а Employed	Да Yes	15 (42.8)	7 (46.7)	0.079
	Не No	20 (57.2)	8 (53.3)	
I. V. ПАС инфекција I. V. PAS infection	Да Yes	13 (34.3)	8 (53.3)	0.046
	Не No	22 (65.7)	7 (46.7)	

I. V. – интравенски; ПАС – психоактивне супстанце
I. V. – intravenous; PAS – psychoactive substances

алним ефектима великих доза имunosупресивних лекова, кортикостероида или цитостатика неопходних за лечење болесника са ХХ-НБНЦ [21].

Код наших испитаника постојање когнитивних поремећаја, на основу *HAMD* и *MMSE* теста, није показало разлику између болесника са ХХ-Б и болесника са ХХ-НБНЦ без обзира на испољеност клиничких симптома ХХ-Б. Когнитивни поремећаји су иначе израженији код особа старије животне доби који често имају кардиоваскуларне дисфункције [22]. Неки истраживачи сматрају да треба користити прецизније неурокогнитивне тестове који би регистровали и сасвим мале промене у когнитивним функцијама ових болесника [23]. Млађа животна доб, непостојање кардиоваску-

ларних поремећаја и природа самог *MMSE* теста, којим се процењује опште, грубо ментално функционисање, могу објаснити наше добијене резултате.

Испитивање заступљености депресије код испитаника показало је да је она чешћа код особа женског пола. Иако је већина аутора који су упоређивали испољеност депресије у односу на полове уочила да је депресија чешћа код жена него код мушкараца, наши резултати индиректно показују да болест као што је ХХ-Б подједнако утиче на оба пола, чиме се не мења наведен општеприхваћен став о разлици у испољавању депресије код жена и мушкараца [24, 25].

Испитивање изражености депресије у погледу узраста показује да је код млађих испитаника појава

Табела 6. Демографски фактори као независни предиктори депресије код болесника с хроничним хепатитисом Б

Table 6. Demographic factors as independent predictors for depression in patients with chronic hepatitis B

Демографски фактор (независна варијабла) Demographic factor (independent variable)	Депресија (зависна варијабла) Depression (dependent variable)		
	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>p</i>
Женски пол Female gender	0.254	0.084	0.036
Старост >50 година Age >50 years	0.352	0.090	0.000
Ожењен/удата Married	0.104	0.096	0.268
Запослен Employed	0.107	0.095	0.262
I. V. ПАС инфекција I. V. PAS infection	0.184	0.095	0.062

Униваријантна линеарна регресија: *B* – коефицијент; *SE* – стандардна грешка; *p* – статистичка значајност

Univariate linear regression: *B* – coefficient; *SE* – standard error; *p* – statistical significance

депресије ређа. Ово је такође у складу с познатим саопштењима да млади болесници са ХХ-Б имају значајно бољи квалитет живота, и физички и ментални [2]. Овакав закључак се може објаснити бољом информисаношћу младих људи, њиховим поверењем у превенцију вакцинама и надом у успешност антивирусне терапије. Уопштено посматрано, младе особе имају боље опште здравствено стање, успешније се лече и хронична болест након примењене терапије код њих краће траје.

Осим код жена и старијих особа, наше истраживање је показало чешћу депресију код болесника са ХХ-Б који користе ПАС. Досадашње испитивање интравенских наркомана са ХХ-Б показује да је депресија иначе чешћа код ових болесника у односу на особе које их не користе, те се наш налаз може тумачити у складу с резултатима психијатријских истраживања ове популације [26, 27].

Резултати нашег истраживања нису показали значајну разлику у брачном стању болесника са ХХ-Б у погледу испољености депресије. Осим тога што су испитаници наше студије углавном биле младе особе, које су ређе у браку, ови резултати могу бити опречни, јер је чињеница и то да немамо увек податке да ли су већ били у брачној заједници. Такође, већина наших испитаника без депресије била је незапослена, што објашњава да нису бринули о утицају болести на смањење радне способности или дискриминацију на послу. У литератури се могу пронаћи подаци који указују на

то да страх од преноса вируса на особе из радне околине утиче на радну каријеру [28]. Ови фактори, па чак ни могући материјални проблеми, нису утицали на испитанике нашег истраживања.

Укупни скор и скорови свих домена *HAMD* указују на већу учесталост интензивније депресије код болесника са ХХ-Б у стадијуму цирозе јетре. С овим налазом су у складу и наши резултати *MMSE* теста, где се запажа да су и когнитивни поремећаји значајно чешћи код болесника с цирозом јетре. Ово се може објаснити свешћу болесника о тежини и одмаклости болести, али и утицајем лекова које примају. Ови резултати су у складу са запажањима других истраживача [2, 10]. Такође, с обзиром на саопштење о општем смањеном квалитету живота болесника с цирозом јетре, овакав налаз је био очекиван и код болесника са ХХ-Б [2]. Цирозу јетре прате бројни метаболички поремећаји, као што су електролитни дисбаланс и дисфункција бубрега, када су повећање нивоа амонијака и хипонатремија главни метаболички фактори који утичу на појаву когнитивних поремећаја [29, 30].

На крају желимо да истакнемо потребу и значајност сарадње лекара обе струке, инфектолога и психијатра, ради суптилнијег и свеобухватнијег испитивања болесника с хроничним вирусним хепатитисом која би допринела бољем разумевању утицаја физичког стања болесника на његову евентуалну измену психичког стања која је показана у нашем истраживању. Оваква сарадња је веома комплексна и захтева много времена и искуства, али је неопходна ради потпунијег задовољења свих аспеката дијагностике и лечења ових болесника.

ЗАКЉУЧАК

На основу добијених резултата може се закључити да је депресија израженија код болесника са ХХ-Б у односу на здраве особе. Женски пол, старији узраст болесника и злоупотреба ПАС утичу на интензивнији степен депресије у ХХ-Б, што је прихваћено и у општој популацији. Ова болест нема посебног утицаја на испољеност депресије у погледу ових социјално-демографских одлика. Ипак, теже облике депресије најчешће треба очекивати у старијем животном добу. Код особа са ХХ-Б степен депресије корелира с развојем цирозе јетре. Значајнији поремећаји општих когнитивних функција чешћи су код болесника са ХХ-Б у односу на здраве особе и израженији су како болест напредује.

ЛИТЕРАТУРА

- Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007; 45:507-39.
- Ong SC, Mak B, Aung MO, Li SC, Lim SG. Health-related quality of life in chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2008; 47:1108-17.
- Weinstein AA, Kallman Price J, Stepanova M, Poms LW, Fang Y, Moon J, et al. Depression in patients with non-alcoholic fatty liver disease and chronic viral hepatitis B and D. *Psychosomatics*. 2011; 52:127-32.
- Pavlović Z, Delić D, Marić NP, Vuković O, Jašović-Gašić M. Depressive symptoms in patients with hepatitis C treated with pegylated interferon alpha therapy: a 24-week prospective study. *Psychiatr Danub*. 2011; 23:370-7.
- Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004; 351:1206-17.

6. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*. 1995; 22:696-9.
7. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neural Psychiatry*. 1960; 23:56-62.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh Pr. Mini-Mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975; 12:189-98.
9. Keskin G, Gumus AB, Orgun F. Quality of life, depression, and anxiety among hepatitis B patients. *Gastroenterol Nurs*. 2013; 36:346-56.
10. Ozkan M, Corapcioglu 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; 36:283-97.
11. Kunkel EJ, Kim JS, Hann HW, Oyesanmi O, Monefee LA, Field HL, et al. Depression in Korean immigrants with hepatitis B and related liver diseases. *Psychosomatics*. 2000; 41:472-80.
12. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis*. 2003; 23:47-58.
13. Kakumu S, Shinagawa T, Ishikawa T, Yoshioka K, Wakita T, Ito Y, et al. Serum interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol*. 1991; 86:1804-8.
14. Bob P, Raboch J, Maes M, Susta M, Pavlat J, Jasova D, et al. Depression, traumatic stress and interleukin-6. *J Affect Disord*. 2010; 120:231-4.
15. Hayley S, Poulter MO, Merali Z, Anisman H. The pathogenesis of clinical depression: stressor-and cytokine-induced alterations of neuroplasticity. *Neuroscience*. 2005; 135:659-78.
16. Anisman H, Merali Z. Cytokines, stress and depressive illness: brain-immune interactions. *Ann Med*. 2003; 35:2-11.
17. Alavian SM, Tavallaee SA, Hoseini SM, Hedayati MR, Sephrinia A. Prevalence of depression in chronic hepatitis B and C. *Trauma Monthly*. 2007; 12:161-7.
18. Koskinas J, Merkouraki P, Manesis E, Hadziyannis S. Assessment of depression in patients with chronic hepatitis: effect of interferon treatment. *Dig Dis*. 2002; 20:284-8.
19. Atesci FC, Cetin BC, Oguzhanoglu NK, Karadag F, Turgut H. Psychiatric disorders and functioning in hepatitis B virus carriers. *Psychosomatics*. 2005; 46:142-7.
20. Altindag A, Cadirci D, Sirmatel F. Depression and health related quality of life in non-cirrhotic chronic hepatitis B patients and hepatitis B carriers. *Neurosciences*. 2009; 14:56-9.
21. Brown ES, Chandler PA. Mood and cognitive changes during systemic corticosteroid therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001; 3:17-21.
22. Hickie I, Scott E, Wilhelm K, Brodaty H. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging in patients with severe depression – longitudinal evaluation. *Biol Psychiatry*. 1997; 42:367-74.
23. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000; 32:748-53.
24. Murray CJL, Lopez AD. Assessing health needs: the global burden of disease study. In: Detels R, et al, editors. *Oxford Textbook of Public Health*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2002. p.243-52.
25. Janković S. Depression. In: Atanasković-Marković Z, et al. *Serbian Burden of Disease and Injury in Serbia*. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia; 2003. p.109-13.
26. Stein DM, Solomon DA, Herman DS, Bradley J, Anderson BJ, Miller I. Depression severity and drug injection behaviors. *Am J Psychiatry*. 2003; 160:1659-62.
27. Darke S, Mills K, Teesson M, Ross J, Williamson A, Havard A. Patterns of major depression and drug-related problems amongst heroin users across 36 months. *Psychiatry Res*. 2009; 166:7-14.
28. Leidel J. Between isolation and acceptance – hepatitis B and AIDS in community facilities. *Gesundheitswesen*. 1992; 54:535-40.
29. Kalaitzakis E, Bjornsson E. Renal function and cognitive impairment in patients with liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 2007; 42:1238-44.
30. Rayan JM, Shawcross DL. Hepatic encephalopathy. *Medicine*. 2011; 39:617-20.

Depressive Symptoms and Cognitive Dysfunctions in Patients with Chronic Hepatitis B

Sladjana Pavić¹, Neda Švrtlih^{2,3}, Dragan Delić^{2,3}, Aleksandra Radovanović-Špurnić³

¹Department for Infectious and Tropical Diseases, General Hospital, Užice, Serbia;

²University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia;

³Clinic for Infectious and Tropical Diseases, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction Pronounced symptoms of depression and disorders of cognitive functions can be observed in patients with chronic hepatitis B.

Objective The objective of the study was evaluation of the severity of symptoms and predictive factors for depression and the existence of cognitive disorders in patients with chronic hepatitis B.

Methods A total of 150 respondents were included in this prospective study (50 patients with chronic hepatitis B, 50 patients with other chronic liver diseases and 50 healthy persons). The patients with chronic hepatitis B were homogeneous by age compared to healthy subjects ($p=0.566$) and patients with other chronic liver diseases ($p=0.528$). Assessment of intensity of depression was determined by the Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). A Mini Mental State Examination (MMSE) test was used to investigate the presence of cognitive disorders.

Results Significantly expressed depression was observed in patients with chronic hepatitis B compared with healthy persons

as well as the occurrence of cognitive dysfunction ($p=0.00$), while in comparison with the patients with chronic nonviral liver diseases, depression was statistically significantly less markedly expressed ($p=0.003$). Depression and cognitive dysfunction were more noticeable in patients with chronic hepatitis B in the stage of liver cirrhosis in relation to the early stage of the disease. Multivariate analysis of variables related to the socio-demographic characteristics showed that the most significant positive predictor of depression was more expressed in older age (over 50 years) ($B=0.276$; $SE=0.092$; $p=0.004$).

Conclusion Patients with chronic hepatitis B have a higher intensity of depression compared to healthy people, which is intensified with the progression of the disease. The highest expression of depression is expected in the elderly. Patients with chronic hepatitis B have a lower intensity of depression and fewer disorders of cognitive functions than patients with other chronic liver diseases.

Keywords: depression; cognitive dysfunctions; chronic hepatitis B