

# İnterferon Tedavisi Alan ve Almayan Hepatit C Hastalarında Anksiyete ve Depresyon Düzeyleri

Mehmet Yumru<sup>1</sup>, Fatma Sirmatel<sup>2,3</sup>, Osman Virit<sup>1</sup>,  
Esen Savaş<sup>4</sup>, Haluk A. Savaş<sup>1</sup>, Hasan Herken<sup>1,5</sup>

## ÖZET:

İnterferon tedavisi alan ve almayan hepatit C hastalarında anksiyete ve depresyon düzeyleri

**Amaç:** Bu çalışma hepatit C enfeksiyonu olan hastaların interferon tedavisi alan ve almayan gruplarında depresyon ve anksiyete düzeylerini karşılaştırmak amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem:** Bu vaka kontrol çalışmasında interferon tedavisi alan 40 ve almayan 15 olmak üzere toplam 55 hepatit C enfeksiyonlu hastada kesitsel olarak yapılan ilk psikiyatrik değerlendirmede Hamilton Anksiyete (HAM-A) ve Hamilton Depresyon (HAM-D) ölçekleri uygulanmıştır.

**Bulgular:** İnterferon tedavisi alan grupta anksiyete bozuklukları ve depresyon tanı sıklığı interferon almayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti. Ölçek skorlarının karşılaştırılmasında; interferon tedavisi alan grupta HAM-A ve HAM-D skorları almayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

**Tartışma:** Çalışmamızda interferon tedavisi alan hasta grubunda anksiyete ve depresyon belirtilerinde almayan gruba oranla anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır. İnterferon tedavisi alan hastalarda muhtemel psikiyatrik belirti ve bozukluklara karşı hekimlerin duyarlı olması gerekmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Hepatit C, interferon, depresyon, anksiyete

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:155-159**

## ABSTRACT:

Anxiety and depression levels in interferon using and non using hepatitis C patients

**Objective:** This study aims to compare the depression and anxiety levels in interferon using and non-using groups of patients with hepatitis C.

**Method:** In this case control study, 55 Hepatitis C patients of 40 using interferon and 15 nonuser were applied Hamilton Depression Rating (HAM-D) Scale and Hamilton Anxiety (HAM-A) Scale at first cross sectional psychiatric evaluation.

**Results:** Frequency of anxiety disorders and depression was found significantly higher in interferon using group than nonuser group. When compared scale scores; HAM-A and HAM-D scores were significantly higher in interferon using group than nonuser group.

**Discussion:** In this study, significantly higher depressive and anxiety symptoms were found in interferon using patient group than nonuser group. Physicians should be aware of psychiatric complications during interferon treatment.

**Key words:** Hepatitis C, interferon, depression, anxiety

**Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2006;16:155-159**

## GİRİŞ

Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu önemli bir halk sağlığı problemidir ve tüm dünyada yaklaşık 100-300 milyon hepatit C (HCV) hastası bulunmaktadır (1). Bu insanların %75'inde kronik enfeksiyon ve en az %15-20'sinde siroz ve son evre karaciğer hastalığı gelişmektedir (2-4). ABD'de hepatit C enfeksiyonu yılda 600 milyon dolardan fazla kayba neden olmaktadır (1).

Viral hepatit tedavisinde kullanılan interferon kullanımı sırasında gelişen psikiyatrik belirtileri ilk olarak Renault ve arkadaşları (5) 1987 yılında rapor etmişlerdir. İnterferon tedavisi alan vakalarda anksiyete artışı, depresyon, psi-

koz ve deliryum gelişimi saptanmıştır. Psikiyatrik belirtiler, interferon dozunun azaltılması ya da tamamen kesilmesi için ana neden olarak görülmüştür. Renault ve arkadaşları (6) interferon tedavisinin kesilmesinden sonra psikiyatrik belirtilerde iyileşme rapor etmişlerken, Nozoki ve arkadaşları (7) bazı psikiyatrik durumların kalıcı olduğunu bildirmişlerdir. İnterferon  $\beta$  tedavisi sonucu gelişen psikiyatrik tablolardan deliryum ve mani belirtileri uzun süreli devam eden problemler olarak bildirilmiştir.

Yakın zamanda yapılmış çalışmalarda HCV'li hastalarda yüksek oranda psikiyatrik bozukluk ve madde kullanım bozuklukları saptanmıştır. Vietnam gazileri üzerinde yapılmış bir çalışmada

<sup>1</sup>Psikiyatri AD, <sup>2</sup>Enfeksiyon Hastalıkları AD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziantep-Türkiye  
<sup>3</sup>Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, Urfa-Türkiye  
<sup>4</sup>Av. Cengiz Gökçek Devlet Hastanesi Dahiliye Birimi  
<sup>5</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD, Denizli-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Doç. Dr. Haluk A. Savaş, Gaziantep Üniversitesi Psikiyatri AD, Gaziantep-Türkiye

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76361

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
drhaluksavas@yahoo.com

Kabul Tarihi / Date of acceptance:  
22 Ağustos 2006 / August 22, 2006

33.284 HCV enfekte hastanın %86'sında psikiyatrik bozukluk ya da madde kullanım bozukluğu hikayesi ve yaklaşık %35'inde aktif bozukluk saptanmıştır (8). HCV'li hastalarda interferon tedavisi sonrası depresyon ve özkıyım hızında artış bildirilmiştir (5).

Interferon alfa tedavisi virüs tedavisinde onaylanmış bir tedavi şekli olup; konfüzyon, psikoz, depresyon, mani ve özkıyım düşüncesi gibi psikiyatrik yan etkilere neden olduğu iyi bilinmektedir (9,10). Kronik HCV'li 113 erişkin hastada yapılmış bir çalışmada (11), Hastane Anksiyete ve Depresyon ölçeğinin uygulaması sonucunda %22.4 oranında depresif bozukluk rapor edilmiştir. Yakın zamanda yapılmış diğer bir çalışmada (12) 50 kronik HCV'li hastada %28 oranında depresif bozukluk saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının (13) yaptığı çalışmada ise 500 HCV'li hastanın interferon tedavisi almayan 359 kişilik alt grubunda %24 oranında depresif bozukluk görülmüştür.

Bu çalışmanın amacı, interferon alfa tedavisi alan ve almayan hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda, anksiyete, depresyon düzeyleri ve bozukluklarının yaygınlığını karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir.

## YÖNTEM

Bu çalışma Mayıs 1999–Temmuz 2001 tarihleri arasında yapılmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda izlenen 55 hepatit C (HCV) hastası psikiyatrik açıdan incelenmiştir. Çalışmaya alınan 55 HCV'li hasta-

nın 15'i başvuru anında interferon tedavisi almıyorken, 40'ı interferon alfa tedavisi almaktaydı. Hastaların tamamı Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde ayaktan tedaviyle izlenen ve genel tıbbi muayenelerinden sonra araştırma amacıyla Psikiyatri Kliniğinde psikiyatrik açıdan değerlendirilen hastalardır. Hastalardan çalışma için yazılı onay alınmıştır. Çalışmaya HCV enfeksiyonu dışında ek ciddi tıbbi rahatsızlığı olan; 3 malignite, 2 diabetes ve 1 Parkinson hastası olmak üzere toplam 6 hasta çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Hastalarla yapılan ilk klinik görüşme sonucunda DSM-IV tanı ölçütlerine göre tanıları konulmuş olup; 17 maddelik Hamilton Depresyon Ölçeği (Ham D) ve 14 maddelik Hamilton Anksiyete Ölçeği (Ham A) uygulanmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 10.0 programında değerlendirilmiş olup, Mann-Whitney U testi ile gruplar arasında ölçek puanları açısından farklılıklar incelenmiştir. Interferon tedavisi alan grupta interferon kullanım süresi ile ölçek puanları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası sosyodemografik veriler ve psikiyatrik tanı dağılımı ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 55 hepatit C virüsü ile enfekte hastanın 11'i (%20) erkek, 44'ü (%80) kadın hasta idi. Yaş ortalamaları  $47 \pm 11.74$  olarak saptandı. Interferon tedavisi alan grupta 8 erkek (%20), 32 kadın (%80), al-

**Tablo 1: Sosyodemografik özellikler**

Sosyodemografik özellikler	İnterferon Alan (n=40)		İnterferon Almayan (n=15)		İstatistiksel Analiz		
	n	%	n	%	$\chi^2$	sd	p
<b>Cinsiyet</b>					0.0	1	1.0
Erkek	8	20	3	20			
Kadın	32	80	12	80			
<b>Medeni durum</b>					2.06	2	0.35
Evli	4	10	0	0			
Bekar	35	87.5	14	93.3			
Boşanmış	1	2.5	1	6.7			
<b>Eğitim durumu</b>					3.68	4	0.45
Okuryazar değil	20	50	7	46.6			
İlkokul	10	25	7	46.6			
Ortaokul	1	2.5	0	0			
Lise	7	17.5	1	6.7			
Yüksekokul	2	5	0	0			
<b>Mesleki durum</b>					4.81	4	0.30
Ev hanımı	29	72.5	12	80			
Çalışan	4	10	2	13.3			
Emekli	3	7.5	0	0			
Serbest çalışan	4	10	1	6.7			

sd: serbestlik derecesi

mayan grupta 3 erkek (%20), 12 kadın (%80) bulunmaktaydı. Interferon tedavisi alan grubun yaş ortalaması  $46.50 \pm 12.05$  iken, interferon tedavisi almayan grubunki  $48.33 \pm 11.17$  olarak bulundu ( $t = -0.51$ ,  $p > 0.5$ ) Her iki grubun sosyodemografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Hastaların psikiyatrik tanıları incelendiğinde; interferon alan 40 hastanın 16'sında (%40) majör depresyon, 6'sında (%15) anksiyete bozukluğu (4 yaygın anksiyete bozukluğu, 2 başka türlü adlandırılmayan anksiyete bozukluğu) ve 10'nunda (%25) eş hastalık olarak anksiyete ve depresyon tanıları konulmuş olup 8 (%20) hastada anksiyete bozukluğu ve depresyon tanıları konulmamıştır. Interferon almayan gruptaki 15 hastanın 3'ünde (%20) majör depresyon, 3'ünde (%20) anksiyete bozukluğu tanıları konulmuş olup ve 9 (%60) hastada tanı konulmamıştır. Her iki grup psikiyatrik tanı açısından değerlendirildiğinde; interferon tedavisi alan grupta psikiyatrik bozukluk sıklığı interferon tedavisi olmayan gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksektir ( $\chi^2 = 10.827$ ,  $p < 0.01$ ) (Tablo 2).

Interferon tedavisi alan hastalar psikiyatrik görüş-

lamlı düzeyde yüksekti (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Bu araştırma bilgilerimize göre Türkiye'de interferon tedavisi alan ve almayan HCV'li hastalarda anksiyete ve depresyon düzeylerinin incelendiği ilk çalışmadır. HCV'li hastalarda genel popülasyona oranla daha fazla oranda psikiyatrik belirtiler ve buna bağlı olarak da yaşam kalitesinde azalma olduğu bildirilmiştir (14-19). HCV'li hastalarda yapılmış birçok çalışmada depresyon görülme sıklığının %20-30 civarında olduğu bildirilmiştir (12,13,20). Depresyon görülme sıklığını araştıran yazıların yanında anksiyete görülme sıklığını araştıran yazı sayısı azdır. Bu çalışmalarda depresyondakine benzer oranda görülme sıklığı olduğu gözlenmiştir (20-21). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak interferon alan grupta %15 oranında anksiyete bozukluğu olduğu görülmüştür.

Interferon kullanım süresi ile psikiyatrik belirti arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (22). Çalışmamızda da interferon kullanım süresi ile anksiyete ve depres-

**Tablo 2: Interferon alan ve almayan gruplarda psikiyatrik tanı**

	Major Depresyon		Psikiyatrik Tanı				Tanı yok		Toplam
	n	%	Anksiyete n	Anksiyete %	Anksiyete-Depresyon n	Anksiyete-Depresyon %	n	%	
İnterferon Alıyor	16	40	6	15	10	25	8	20	40
İnterferon Almıyor	3	20	3	20	0	0	9	60	15
Toplam	19	34.5	9	16.4	10	18.2	17	30.9	55

(Ki kare testi,  $\chi^2 = 10.827$ ,  $df = 3$ ,  $p = 0.01$ )

**Tablo 3: Interferon tedavisi alan ve almayan hastalarda ölçek değerlendirmesi**

	Hamilton Depresyon Ölçeği Ortalama Puan	Hamilton Anksiyete Ölçeği Ortalama Puan
İnterferon alan (n=40)	31.83	31.14
İnterferon almayan (n=15)	17.80	19.63
İstatistiksel analiz	$z = -2.895$ , $p < 0.001$	$z = -2.383$ , $p < 0.01$

meye alındığı sırada ortalama  $4.18 \pm 2.49$  aydır interferon kullanıyorlardı. Interferon kullanım süresi ile Ham A ( $R_s = -0.11$ ,  $p = 0.46$ ) ve Ham D ( $R_s = 0.16$ ,  $p = 0.31$ ) ölçek skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Interferon tedavisi alan ve almayan her iki grubun psikiyatrik ölçek değerlendirmeleri incelendiğinde interferon tedavisi alan grupta Ham D ve Ham A ölçek puanları, almayan gruba oranla istatistiksel olarak an-

yon ölçek skorları arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Interferonlar multipl skleroz, viral hastalıklar ve ağır malignite gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Interferon tedavisi alan sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılmış bir çalışmada uyarılmışlıkta azalma ve reaksiyon zamanında yavaşlama olduğu gösterilmiştir (23). Interferon tedavisi alan HCV'li hastalarda yapılmış çalışmalarda %3 ile %57 arasında depresif be-

lirti görüldüğü bildirilmiştir (24–29). Malignansi nedeniyle interferon tedavisi alan 1019 hasta üzerinde yapılmış bir derlemede %6.5 oranında depresyon görüldüğü belirtilmiştir (30). Davis ve arkadaşlarının (31) yaptığı bir çalışmada interferon alfa tedavisi alan grup ile plasebo alan grup arasında depresyon görülme oranları açısından anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir. HCV'li hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise depresyon görülme oranı %27.8 ve anksiyete ve depresyon eş hastalık oranı ise %8.9 olarak verilmiştir (20). Çalışmamızda interferon tedavisi alan HCV'li hastaların %40'ında major depresyon ve %25'inde ise anksiyete ve depresyon eş hastalık tanılarının olduğu görülmüştür. Literatürde HCV'li olup interferon kullanan hastalarda ve her iki durumun ayrı ayrı bulunduğu hastalarda psikiyatrik yan etkileri inceleyen çalışmalar mevcuttur. Aynı zamanda bu çalışmaların bir kısmında depresyon ve anksiyete belirti düzeyinde sorgulanırken, bir kısmında ise hastalık boyutunda ele alınmıştır. Bizim çalışmamızda görülen yüksek major depresyon tanı oranına, HCV ve interferon kullanımının birlikteliğinin etkisi olabileceği düşünülmektedir.

Interferonun nöropsikiyatrik yan etkileri ile ilgili çeşitli hipotezler mevcuttur. Interferon alfa nöroendok-

rin, sitokin ve nörotransmitterleri etkileyebilmektedir. Interferonun hipotalomopitüiter aksta bozulma ile depresif belirtilere yol açabileceği bildirilmiştir (32). Ayrıca interferon tiroid işlevlerinde de bozulmaya yol açabilmekte ve bu durum nöropsikiyatrik belirtilerin oluşumuna katkıda bulunabilmektedir (33). Yakın zamanda yapılmış bir çalışmada prefrontal korteks ve hipokampustaki işlevsel bozukluğun psikiyatrik psikopatoloji ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34). Serotonin işlevinde bozulmanın da depresif belirtilerin ortaya çıkmasında etkili olduğu belirtilmektedir (28). Interferon tedavisi alan hepatitli hastalarda antidepresan tedavinin etkili olduğu bilinmektedir (35-37).

Interferon tedavisi alan ve almayan gruplar arasında sosyodemografik veriler yanında aile ve psikiyatrik hastalık hikayelerinin incelenmemiş olması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

Çalışmamızda interferon tedavisi alan HCV'li hastalarda anksiyete ve depresyonun hem tanısız ve hem de belirtisel düzeyde interferon tedavisi almayan gruptan daha fazla oranda görüldüğü saptanmıştır. Interferon tedavisi başlanacak hepatitli hastalarda bu psikiyatrik hastalıklara dikkat edilmesi ve mutlaka psikiyatri konsültasyonu yapılması önerilir.

## Kaynaklar:

- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997;26: 62–65
- Tong MJ, el Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463–1466
- Seeff LB, Buskell-Bales Z, Wright EC, Durako SJ, Alter HJ, Iber FL, Hollinger FB, Gitnick G, Knodell RG, Perrillo RP. Long term mortality after transfusion associated non A, non B, hepatitis. The National Heart, Lung and Blood Institute Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906–1911
- Darby SC, Ewart DW, Giangrande PL, Spooner RJ, Rizza Cr, Dusheiko GM, Lee CA, Ludlam CA, Preston FE. Mortality from liver cancer and liver disease in hemophiliac men and boys in UK given blood products contaminated with hepatitis C. *Lancet* 1997;350: 1425–1431
- Renault PF, Hoofnagle JH, Park Y, Mullen KD, Peters M, Jones DB, Rustgi V, Jones EA. Psychiatric complication of long-term alpha therapy. *Arch Intern Med*. 1987;147: 1577–1580
- Renault PF, Hoofnagle JH. Side effects of alpha interferon. *Semin Liver Dis*. 1989;9: 273–277
- Nozaki O, Takagi C, Takaoka K, Takata T, Yoshida M. Psychiatric manifestations accompanying interferon therapy for patients with chronic hepatitis C. An overview of cases in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51: 175–180
- el-Serag HB, Kunik M, Richardson P, Rabeneck L. Psychiatric disorders among veterans with hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2002;123: 476–482
- Kalyoncu OA, Tan D, Mirsal H, Pektas O, Beyazyurek M. Major depressive disorder with psychotic features induced by interferon-alpha treatment for hepatitis C in a polydrug abuser. *J Psychopharmacol*. 2005;19: 102–105
- Tamam L, Yerdelen D, Ozpoyraz N. Psychosis associated with interferon alfa therapy for chronic hepatitis B. *Ann Pharmacother*. 2003;37: 384–387
- Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000;41: 377–384
- 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: 311–317

13. Lee DH, Jamal H, Regenstejn FG, Perrillo RP. Morbidity of chronic hepatitis C as seen in a tertiary care medical center. *Dig Dis Sci* 1997;42: 186–191
14. 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: 104–112
15. Cordoba J, Flavia M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Estepan R, Guardia J. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003;39: 231–238
16. Coughlan B, Sheehan J, Hickey A, Crowe J. Psychological well-being and quality of life in women with an iatrogenic hepatitis C virus infection. *Br J Health Psychol* 2002;7: 105–116
17. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27: 209–212
18. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999;30: 1299–1301
19. Kraus MR, Schafer 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: 708–714
20. 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: 431–438
21. 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: 507–511
22. 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. *Psychiatr Clin Neurosci* 2000; 54: 565–572
23. Smith A, Tyrrell D, Coyle K, Higgins P. Effects of interferon alpha on performance in man: a preliminary report. *Psychopharmacology (Berl)* 1988;96: 414–416
24. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 785–789
25. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with endstage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant* 1997;11: 406–411
26. Hunt CM, Dominitz JA, Bute BP, Waters B, Blasi U, Williams DM. Effect of interferon- $\alpha$  treatment of chronic hepatitis C on health-related quality of life. *Dig Dis Sci* 1997; 42: 2482–2486
27. Pariente C, Orru M, Baita A, Farci M, Carpiniello B. Treatment with interferon- $\alpha$  in patients with chronic hepatitis and mood or anxiety disorders. *Lancet* 1999;354: 131–132
28. Dieperink E, Willenbring M, Ho SB. Neuropsychiatric Symptoms Associated With Hepatitis C and Interferon Alpha: A Review *Am J Psychiatry* 2000;157: 867–876
29. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric Adverse Effects of Interferon- $\alpha$ : *CNS Drugs*. 2005;19: 105–123
30. Jones GJ, Itri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alfa-2a (Roferon-A) in cancer patients. *Cancer* 1986;57: 1709–1715
31. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer H Jr, Perrillo R, Carey W, Jacobson IM, Payne J, Dienstag JL, VanThiel DH, Tamburro C, Lefkowitz J, Albrecht J, Meschievitz C, Ortego TJ, Gibas A. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989;321: 1501–1510
32. Nemeroff CB, Krishnan KR, Reed D, Leder R, Beam C, Dunnick NR. Adrenal gland enlargement in major depression: a computed tomographic study. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49: 384–387
33. Preziati D, La Rossa L, Covini G, Marcelli R, Rescalli S, Persani L, Del Ninno E, Meroni PL, Colombo M, Beck-Peccoz P. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995;132: 587–593
34. Lieb K, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Janssen G, Schaefer M. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFNalpha): results from a prospective study. *Eur Psychiatry*. 2006;21: 204–210
35. Levenson JL, Fallon HJ. Fluoxetine treatment of depression caused by interferon-alpha. *Am J Gastroenterol* 1993;88: 760–761
36. Goldman LS. Successful treatment of interferon- $\alpha$  induced mood disorder with nortriptyline (letter). *Psychosomatics* 1994;35: 412–413
37. 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. *Journal of Viral Hepatitis*, 2005;12: 96–100