

CURRENT THERAPEUTIC ASPECTS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH HEPATIC VIRUS C

ASPECTE TERAPEUTICE ACTUALE ÎN TRATAREA PACIENȚILOR CU VIRUS HEPATIC C

Duțu Iulia-Lucica, Eleonora Dinu

Universitatea Transilvania din Brașov

Autor corespondent: Eleonora Dinu, email dinueleonora@yahoo.com

Abstract

Introduction: Hepatitis C is a significant public health problem worldwide due to late-stage detection, when complications arise, because many cases of the disease are oligosymptomatic. Administration of direct antiviral treatment at the early stage of the disease leads to the eradication of the infection but involves many adverse effects that lead to waivers on the part of beneficiaries although the high costs are covered by national programs.

Objective: To identify the risk factors involved in HCV transmission and to evaluate adverse reactions to antiviral administration, reason for discontinuing therapy that contributes to complications and increased HCV transmission.

Method: Knowing the many adverse effects produced by the administration of direct antivirals, within the Faculty of Medicine in Brasov a prospective quantitative observational-transversal study was conducted between April and June 2021 having as data collection method the questionnaire addressed to patients diagnosed with hepatitis C distributed with the help of the non-governmental Organization Association of patients with liver disease in Romania and which included a number of 125 respondents-patients.

Results: The study looked at the identification and frequency of risk factors that cause HCV contamination. Unfortunately, there is no vaccine to prevent hepatitis C infection, and the key to the problem is prevention and testing. The result of taking direct antivirals in addition to the undeniable benefits also brings adverse effects and their frequency is a reason for discontinuation of treatment for a fairly small percentage of patients, as evidenced by the present study, late initiation or its interruption leading to complications.

Conclusion: The study found that the main risk factor identified by the respondents is dental treatment, more than half of the study participants had undetectable viremia from direct antiviral therapy, and nearly half of the 125 patients claimed that it had no adverse effect, in which case the benefits outweigh the risks.

Rezumat

Introducere: Hepatita cu virus hepatic C reprezintă o problemă semnificativă de sănătate publică la nivel mondial din cauza depistării în stadii tardive de evoluție, când apar complicații, deoarece multe cazuri de boală sunt oligosimptomatice. Administrarea tratamentului cu antivirale directe în stadiul incipient al bolii conduce la eradicarea infecției dar implică numeroase efecte adverse care determină renunțări din partea beneficiarilor deși costurile ridicate sunt acoperite de programe naționale.

Obiectiv: Identificarea factorilor de risc incriminați în transmiterea VHC și evaluarea reacțiilor adverse la administrarea antiviralelor, motiv de renunțare la terapie care contribuie la apariția complicațiilor și creșterea transmiterii VHC.

Material și metodă: Cunoscând numeroasele efecte adverse produse de administrarea antiviralelor directe, în cadrul Facultății de Medicină din Brașov a fost derulat în perioada aprilie-iunie 2021 un studiu prospectiv cantitativ observațional-transversal având ca metodă de colectare a datelor chestionarul adresat pacienților diagnosticați cu hepatită C distribuit cu ajutorul Organizației Neguvernamentale: Asociația Pacienților cu Afecțiuni Hepatice din România și care a inclus un număr de 125 de respondenți-pacienți.

Rezultate: În cadrul studiului s-a urmărit identificarea și frecvența factorilor de risc care determină contaminarea cu VHC. Din nefericire, nu există niciun vaccin care să împiedice infectarea cu virusul hepatic C, iar cheia problemei rămâne **prevenția** și **testarea**. Rezultatul administrării de antivirale directe pe lângă beneficiile de necontestat aduce și efecte adverse iar frecvența acestora este un motiv de întrerupere a tratamentului pentru un procent destul de mic de pacienți așa cu reiese din studiul de față, instituirea tardivă sau întreruperea acestuia determinând complicații.

Concluzii: În urma studiului efectuat s-a constatat că principalul factor de risc identificat de respondenți este tratamentul stomatologic, mai mult de jumătate din participanții la studiu aveau viremia nedetectabilă în urma tratamentului cu antivirale directe iar aproape jumătate din cei 125 de pacienți a susținut faptul că nu a avut niciun efect advers, în acest caz beneficiile depășesc riscurile.

Key-words: HCV infection, direct antivirals, liver cancer, treatment compliance, viremia.

Cuvinte cheie: infecție VHC, antivirale directe, cancer hepatic, complianță la tratament, viremie.

Introducere

Studiile recente arată o schimbare majoră în tratarea pacienților cu hepatită cu virus hepatic C (VHC). În trecut tratamentul se administra doar în cazurile grave din cauza faptului că medicamentele nu erau accesibile din cauza costurilor ridicate. Au fost descoperite numeroase beneficii ale administrării tratamentului cu antivirale directe în stadiul incipient al bolii, ducând chiar la eradicarea infecției.

În anul 1989, odată cu dezvoltarea și evoluția tehnicilor de biologie moleculară, virologul Qui-Lim Choo caracterizează genomul VHC, fapt care a permis în următorii ani dezvoltarea tehnicilor de diagnostic serologic și mai târziu a tratamentelor antivirale cu acțiune țintă.

VHC este un virus sferic, învelit cu acid ribonucleic cu catenă pozitivă (ARN), care are un diametru de aproximativ 55 nm. Este un membru al familiei Flaviviridae, dar distinct pentru a fi clasificat ca un gen separat, Hepacivirus. Genomul are o lungime de aproximativ 9,6 kb. Codifică o poliproteină care apoi este procesată în cel puțin zece proteine. Acestea includ trei proteine „structurale”, proteina nucleocapsidică, nucleul (C) și două proteine din anvelopă (E1 și E2), două proteine care sunt esențiale pentru producerea virionului (p7 și NS2) și cinci proteine nestructurale care sunt o parte esențială a complexului de replicare virală (NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B). Există un nivel foarte ridicat de rotație a virionului de către ARN polimeraza NS5B, cu o absență a corecturii, rezultând în generarea de mutații virali, cunoscuți și sub numele de „cvasispecii”. (Basit H, Tyagi I & Koirala J, 2021)

VHC are o eterogenitate genetică extinsă, pe care analiza filogenetică a clasificat-o în 7 genotipururi majore și 67 subtipuri. (Smith DB et al., 2014). Genotipururile 1 și 3 sunt cele mai răspândite, cuprinzând 46% și respectiv 30% din toate infecțiile. (Messina JP et al, 2015). Genotipururile 2, 4, 5 și 6 reprezintă 9%, 8%, 1% și respectiv 6%

din infecții. Genotipul 7 a fost găsit la doar câțiva indivizi din Africa Centrală. (Murphy DG. et al., 2015). În România, în cadrul Programului Național de tratament cu medicamente cu acțiune directă antivirală, între 2016-2017 s-au efectuat 5.860 de genotipări VHC care au evidențiat prezența genotipului 1b la 99,6% dintre pacienți.

Sursele de transmitere sunt dificil de identificat din mai multe motive. Perioada lungă de incubare face dificilă legarea cazurilor conexe de o sursă comună de infecție, în plus, infecțiile acute cu VHC sunt de obicei asimptomatice, ceea ce face dificilă identificarea cazurilor. (Cruz-Rivera M et al., 2013)

Transmiterea VHC are loc în principal pe cale parenterală. „Epidemia” de droguri cu injecție recreativă și injecțiile nesigure (seringi nesterile) au determinat un număr mare de infecții cu VHC în secolul al XX-lea. (Armstrong GL., 2003)

Accidentele prin expunere la sânge (înțepăturile cu acul) au fost raportate ca o cauză importantă a infecției cu VHC în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății. (Kiyosawa K. et al, 1991). Se recomandă ca lucrătorii din domeniul sănătății cu expunere profesională la infecția cu HIV și VHC să își confirme rezultatele negative la șase luni după infecția suspectată din cauza seroconversiei tardive. (Ridzon R. et al., 1997)

Transmiterea nosocomială a avut loc datorită utilizării dispozitivelor medicale nesterile în efectuarea endoscopiei, angiografiei și a dispozitivelor chirurgicale. S-au raportat ca și factori de risc ai transmiterii infecției cu virus hepatic C efectuarea de tatuaje și piercing-uri. Procedurile medicale, cum ar fi intervențiile ginecologice și cardiologice, angiografia, endoscopia și colonoscopia, pot crește rata infecției cu VHC datorită utilizării dispozitivelor medicale nesterile. (Zamani F. et al., 2013)

În țările industrializate s-a înregistrat o scădere dramatică a infecțiilor post-transfuzionale, riscul rezidual fiind de aproximativ 1/127.000

donări de sânge, astfel încât, în prezent, majoritatea cazurilor întâlnite în practică sunt datorate utilizării de droguri prin administrare intravenoasă și mult mai rar prin expunere neparenterală (prin contact sexual sau prin proceduri medicale și cosmetice) și transmitere perinatală. (Guest JD., Pierce BG., 2018)

Inițial s-a considerat că implicarea VHC în patologia umană este minoră, prin afectarea doar a unor categorii limitate de pacienți, cum ar fi consumatorii de droguri cu administrare intravenoasă și prin produse transfuzabile în țările dezvoltate. Acum, la peste 25 de ani cunoaștem faptul că infecția cu virusul hepatic C reprezintă o importantă problemă de sănătate publică prin numărul mare de cazuri și complicațiile care apar în urma infectării - ciroza hepatică și hepatocarcinomul. Din cele aproximativ 500.000 de cazuri de carcinom hepatocelular raportate anual în lume, 22% (peste 100.000 de cazuri) sunt atribuite infecției cu VHC. Infecția cu VHC produce atât hepatita acută, cât și hepatita cronică. (Ceaușu E., 2018)

Aproximativ 80% dintre infecțiile acute cu acest virus evoluează spre cronicizare, restul vindecându-se spontan. O parte din pacienții infectați cronic, aproximativ 10%-20% vor dezvolta ciroză hepatică într-un interval de două-trei decade de la momentul infecției, iar 1%-5% vor dezvolta hepatocarcinom. Ultimii ani au produs o adevărată revoluție în tratamentul infecției cu VHC, medicamentele cu acțiune directă antivirală utilizate în acest moment fiind în măsură să vindece infecția la peste 95% dintre pacienți. (Rahimi P. et al., 2020).

Infecția cu virus VHC necesită o abordare complexă, care să includă atât tratarea ei cât și activități de educație și prevenție (Druguş D, 2015; Rogoza L, 2010; Grigorescu S. 2014)

Obiectiv și scop

În anul 2015 un studiu de fază 1/2, conceput pentru a evalua siguranța, imunitatea și eficacitatea unui vaccin prime-boost la utilizatorii activi de droguri intravenoase cu vârsta între 18 și 45 de ani în Statele Unite se afla în desfășurare (Liang T.J., 2015). Din păcate variabilitatea genetică extinsă face dificilă dezvoltarea unui vaccin pentru prevenirea infecției cu virusul hepatitei C. (Mehta P. & Reddivari A.K.R., 2021).

Ca soluție alternativă în combaterea hepatitei cu VHC, terapia combinată DAA

(Agent Antiviral Direct) are potențialul de a obține un control global asupra hepatitei C. Cu toate acestea, accesul ușor la DAA, disponibilitatea diagnosticelor fiabile ale VHC și costurile accesibile rămân în continuare obiective importante care trebuie atinse pentru a elimina hepatita C. (Applegate TL. et al., 2018)

Studiul de față are ca scop evaluarea efectelor adverse și influența acestora asupra compliancei la tratament în rândul participanților la studiu. Identificarea efectelor adverse, compliancea la tratamentul cu DAA și eficacitatea acestuia în rândul participanților la studiu, reprezintă obiectivele studiului.

Material și metodă

Descrierea lotului de cercetare: Domeniul de interes al acestui studiu îl reprezintă exclusiv pacienții diagnosticați cu hepatită C. Participarea s-a bazat în totalitate pe dorința lor de a participa și prin completarea în anonim a unui chestionar, rezultatele fiind folosite în scopul cercetării.

Metoda de colectare a datelor: În acest studiu a fost utilizat un chestionar cu 23 de întrebări care să evidențieze importanța și scopul acestuia. În prima parte a chestionarului sunt cuprinse date demografice (vârstă, gen, mediul de proveniență) ale participanților. A doua parte face referire la complicațiile apărute în urma cronicizării bolii, comorbidități și factori de risc înaintea diagnosticării cu hepatită C. Chestionarul mai cuprinde întrebări legate de accesibilitatea la tratament, viremia în urma tratamentului, medicamentele specifice administrate, dar și efectele adverse apărute în urma utilizării acestora. Ultima parte a chestionarului cuprinde întrebări legate de eficiența medicației, de gradul de stigmatizare resimțit în familie sau la locul de muncă și modul în care s-au desfășurat consultațiile la medicul curant pe timpul pandemiei COVID-19. Întrebările de pe parcursul chestionarului au fost cu răspunsuri limitate alegând o singură variantă, întrebări cu răspunsuri multiple în care participantul trebuia să aleagă una sau mai multe opțiuni, dar și întrebări la care au putut descrie ce schimbări a determinat virusul hepatic C în viața acestora. Nu toate întrebările au fost obligatorii pentru a nu-i face să se simtă incomod, în situația în care nu doresc să răspundă.

Subiecții studiului: Studiul a fost realizat în perioada aprilie-iunie 2021 prin distribuirea

chestionarului în rândul pacienților cu hepatită C. A fost împărțit participanților exclusiv în mediul online prin distribuirea de către ONG-ul Asociația Pacienților cu Afecțiuni Hepatice din România. În final, informațiile au fost înregistrate și salvate într-o bază de date. Au participat la acest studiu 125 de pacienți, exclusiv bolnavi de hepatită C care au urmat tratament cu antivirale directe (DAA).

Rezultate

Participanții la studiu, în număr mare, au fost diagnosticați după anul 2011, mai mult de jumătate din cei 125 de pacienți, reprezentând un procent de 51,20%, 64 de participanți. Un alt procent important îl reprezintă pacienții care au fost diagnosticați între anii 2001 și 2010, reprezentând 33,60% din total cu 42 de respondenți. Cel mai mic procent a fost reprezentat de pacienții diagnosticați înainte de 1990, reprezentând 3,20% din total cu 4 respondenți.

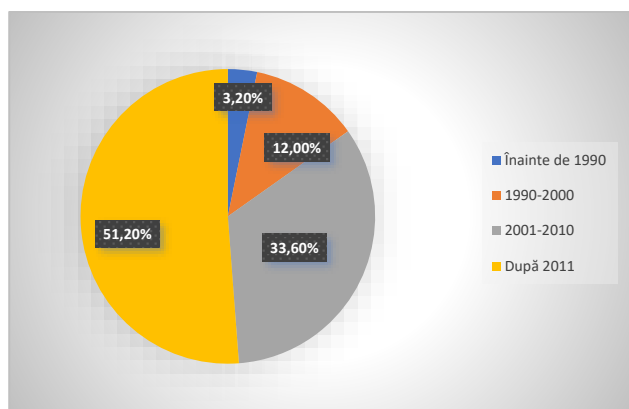


Figura 1-Anul diagnosticării cu VHC al participanților studiului

Fiind o boală asimptomatică până în stadiile tardive, hepatita C este greu de diagnosticat în stadiile incipiente. Cea mai frecventă complicație semnalată de pacienți a fost ciroza hepatică, reprezentând 45,6% din 125 de participanți cu 57 de răspunsuri. O altă pondere semnificativă de 43,2% din participanți susțin faptul că nu a apărut nicio complicație în urma bolii. Observăm o egalitate de pondere între participanții care susțin faptul că în urma bolii a apărut cancerul hepatic și steatoză hepatică, fiecare reprezentând 5,6% din cei 125 de participanți cu câte 7 răspunsuri.

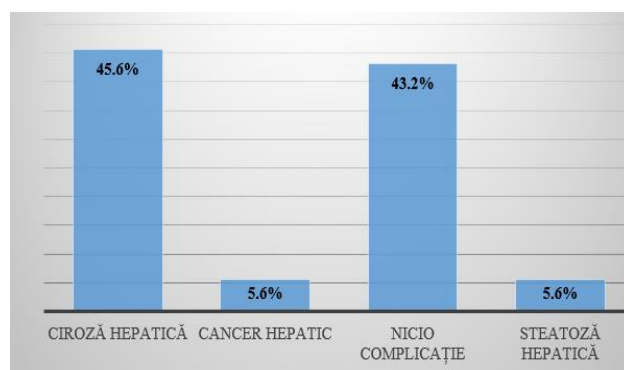


Figura 2-Complicațiile apărute în urma bolii

Din totalul de 125 participanți, 60% dintre aceștia au avut ca factori de risc tratamentul stomatologic. Un alt procent important de 33,6% din totalul pacienților a avut ca factor de risc intervențiile chirurgicale. O altă parte dintre participanții studiului și anume 20,8% din total au avut ca factor de risc manichiura sau pedichiura. Cea mai mică pondere a fost de 1,6% reprezentând dializa și piercing-urile. În concluzie, factorul de risc principal a fost tratamentul stomatologic, urmat de intervențiile chirurgicale pe care le-au suferit participanții studiului. Cei mai mulți dintre participanți au fost diagnosticați după anul 2011, conform fig. nr. 1.

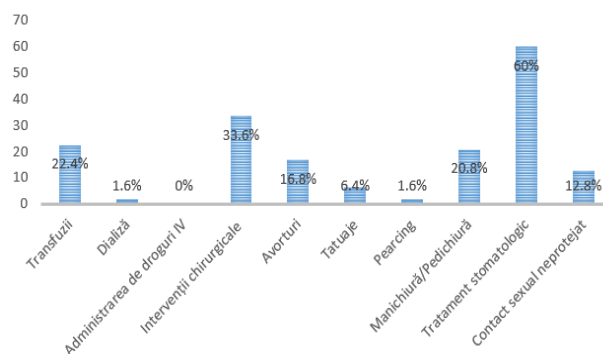


Figura 3-Factorii de risc

În figura 4 este ilustrată accesibilitatea pacienților la tratamentul hepatitei C. Din 125 de participanți 84,80% cu 106 de răspunsuri au acces la tratamentul hepatitei C, în timp ce 15,20% cu 19 răspunsuri dintre aceștia susțin faptul că nu au acces la tratament.

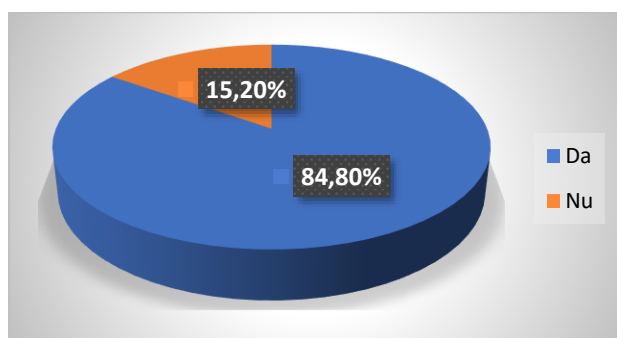


Figura 4-Accesibilitatea la tratament

La întrebarea privind rezultatul viremiei după administrarea tratamentului cu antivirale directe au răspuns 110 pacienți din totalul de 125 pacienți. Această întrebare a fost una opțională, pacienții având posibilitatea de a nu răspunde.

În figura 5 observăm un procent important de 76,6% din 110, semnificând viremia nedetectabilă a pacienților după administrarea medicației. În procent de 13,7% din cei 110 pacienți care au răspuns chestionarului sunt aceia care au o viremie detectabilă în urma tratamentului. Doar 9,7% din totalul de 110 nu s-au testat încă pentru a putea afla dacă viremia este încă detectabilă. În concluzie, eficiența tratamentului cu antivirale directe este crescută.

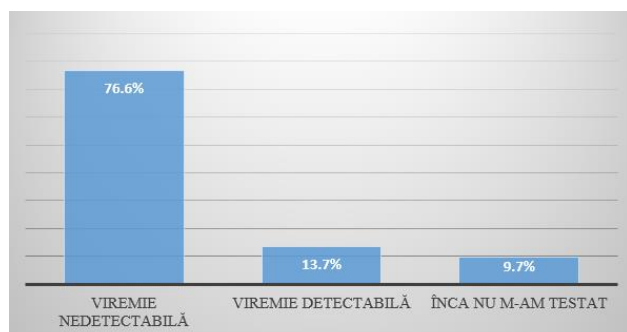


Figura 5-Viremia după tratament

Graficul din figura 6 ne arată faptul că din 120 de pacienți (5 pacienți nu au răspuns la această întrebare) 67,50% dintre aceștia cu 81 de răspunsuri au primit medicația necesară prin Casa Națională de Asigurări de Sănătate. Din totalul participanților cu un procent de 32,50% cu 39 de răspunsuri susțin faptul că medicamentele utilizate sunt achiziționate prin forțe proprii.

În concluzie, mai mult de jumătate dintre participanți sunt asigurați la Casa Națională de Asigurări de Sănătate, iar medicația pe care au utilizat-o a fost gratuită și stabilită de medicul curant.

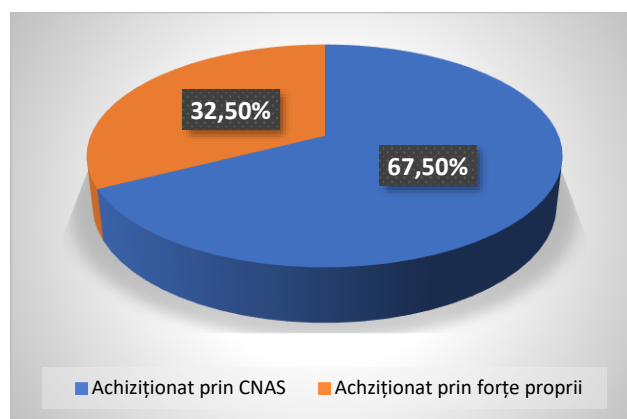


Figura 6-Achiziționarea medicației

Întrebarea privind prezența unor efecte adverse în urma administrării tratamentului cu antivirale directe a fost cu răspuns multiplu, participanții având astfel posibilitatea semnalării mai multor efecte adverse ori a unui sigur efect advers, fiecare după caz.

În eșantionul din figura 7 observăm faptul că cel mai mare procent și anume 49,6% din 125 reprezentând participanții studiului care în urma administrării medicației nu au avut efecte adverse. Un procent însemnat de 34,4% din total îl reprezintă pacienții care au avut stări de astenie.

Un procent egal, de 18,4% este obținut de participanții studiului care susțin ca efect advers căderea părului și de cei care au avut stări de amețeală. Cel mai mic procent de 8% din 125 de participanți reprezintă ca efect advers anemia.

Printre efectele adverse semnalate de participanți se mai numără și anxietatea, insomnia, iritațiile, scăderea în greutate, erupțiile cutanate.

În concluzie, tratamentul cu antivirale directe determină reacții adverse precum: insomnie, astenie, căderea părului, stări de amețeală, anemie, anxietate, iritații, scădere în greutate și erupții cutanate așa cum sunt prezentate în figura 7. Viremia nedetectabilă care a rezultat după administrarea medicamentelor este ținta în tratarea acestor pacienți. Din fericire, cura medicamentoasă pe care trebuie să o urmeze durează mai puțin de 6 luni. Durata și schema terapeutică o stabilește medicul curant. Odată cu încetarea administrării medicamentelor reacțiile adverse vor dispărea.

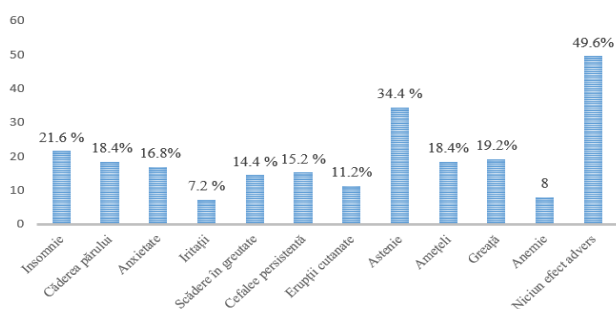


Figura 7-Efectele adverse ale medicației

Majoritatea pacienților, mai exact 88,80% din 125 (111 răspunsuri) au urmat tratamentul conform recomandărilor medicului, însă 11,20% (14 răspunsuri) dintre pacienți au oprit administrarea schemei de tratament.

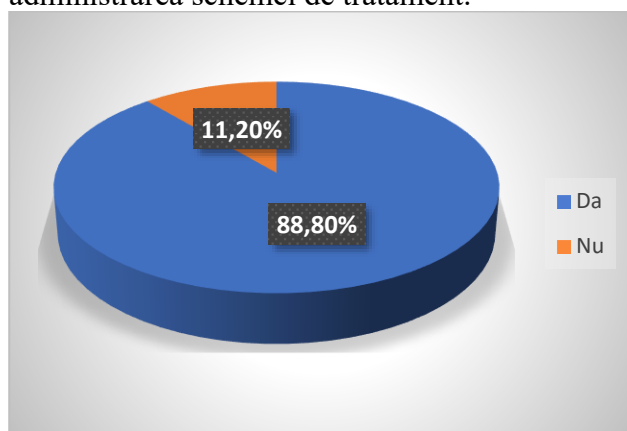


Figura 8-Compliance la tratament

Studiul ridică o serie de probleme etice legate de accesibilitatea la tratament, de nediscriminare, dar și de stabilirea unui echilibru între protecția datelor, dreptul la imagine (Popescu IG, 2018; Olimid AP, 2018)

Concluzii

În urma studiului efectuat s-a constatat faptul că mai mult de jumătate din participanții la studiu aveau viremia nedetectabilă în urma tratamentului cu antivirale directe, însă nu toți pacienții urmează schema de tratament conform recomandărilor, ceea ce duce la scăderea eficienței acesteia. Aproape jumătate din cei 125 de pacienți a susținut faptul că nu a avut niciun efect advers, iar o mică parte dintre ei a spus că au prezentat astenie. În acest caz beneficiile depășesc riscurile, iar ținta în urma tratamentului este viremia nedetectabilă, țintă atinsă de mai mult de jumătate dintre ei.

O parte dintre participanți nu are asigurare medicală, iar medicamentele au fost achiziționate prin forțe proprii. Facilitarea accesului la

tratament este o prioritate în lupta contra virusului hepatic C.

Factorul de risc principal al acestor pacienți a fost efectuarea de tratamente stomatologice. Una din obligațiile asistentelor medicale este de a asigura calitatea îngrijirilor, siguranța acestora, implicit folosirea de instrumentar steril și manipularea acestuia cu păstrarea sterilității.

Cei mai mulți pacienți care au participat la studiu au fost diagnosticați după anul 2011, iar cea mai utilizată combinație medicamentoasă a fost „Viekirax+Exviera” urmată de Ribavirină + PEG Interferon.

Considerații etice

Propunerea pentru studiu a fost aprobată de către președintele Asociației Pacienților cu Afecțiuni Hepatice din România pentru a efectua colectarea datelor și a-l distribui în mediu online. Mai mult, un consimțământ scris informat a fost transmis participanților în momentul distribuirii chestionarului, iar participarea pacienților a fost total voluntară. Acestora li s-a garantat că informațiile furnizate vor fi păstrate confidențial și folosite exclusiv pentru acest studiu. Ulterior, rezultatele studiului vor fi făcute publice pentru a compara ipoteza de lucru, așteptările, cu rezultatele din final.

Bibliografie

- [1] Applegate TL, Fajardo E, Sacks JA. *Hepatitis C Virus Diagnosis and the Holy Grail*. Infect Dis Clin North Am. 2018 Jun
- [2] Armstrong GL. *Commentary: Modelling the epidemiology of hepatitis C and its complications*. Int J Epidemiol. 2003
- [3] Basit H, Tyagi I, Koirala J. *Hepatitis C*, 2021 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021 Jan
- [4] Ceaușu E. *Tratat de Boli Infecțioase* vol. 1, Ed. Medicală București, 2018
- [5] Cruz-Rivera M, Carpio-Pedroza JC, Escobar-Gutiérrez A, Lozano D, Vergara-Castaneda A, Rivera-Osorio P, Martinez-Guarneros A, Chacon CA, Fonseca-Coronado S, Vaughan G. *Rapid hepatitis C virus divergence among chronically infected individuals*. J Clin Microbiol. 2013
- [6] Drugus D, Leasu F, Sechel G, Repanovici A, Azoicai D, Rogozea L. *Assessment of personal qualities of healthcare professionals—determining factor for the improvement of healthcare services in the Romanian health system*, The Medical-Surgical Journal, 2015: 119 (3), 843-848

- [7] Grigorescu S. et al. *Comunicarea în medicină - fundament al relației personal medical-pacient*. Jurnal Medical Brasovean, 2014: 2: 4-10
- [8] Guest JD, Pierce BG. *Computational Modeling of Hepatitis C Virus Envelope Glycoprotein Structure and Recognition*; Front Immunol. 2018 May
- [9] Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Nakano Y, Furuta S, Nishioka K. *Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries*; Ann Intern Med. 1991
- [10] Liang TJ. *Current progress in development of hepatitis C virus vaccines*; Nat Med. 2015
- [11] Mehta P, Reddivari AKR. *Hepatitis*. 2021 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
- [12] Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes*. Hepatology 2015
- [13] Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. *Hepatitis C virus genotype 7, a new genotype originating from central Africa*. J.Clin.Microbiol. 2015
- [14] Olimid AP, Rogozea L M, & Olimid DA. *Ethical approach to the genetic, biometric and health data protection and processing in the new EU General Data Protection Regulation*, Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(2), 631-636
- [15] Popescu IG, Sechel G, Leășu FG, Țânțu M M, Cotoi BV & Rogozea LM. *Correlations on the protection of personal data and intellectual property rights in medical research*, Rom J Morphol Embryol, 2018, 59(3), 1001-1005
- [16] Rahimi P, Sharafi H, Bahramali G, SajadianFard F, Asadi NS, Alavian SM, Iranpur Mobarakeh V, Moravej SZ. *Prevalence of Naturally-Occurring NS5A and NS5B Resistance-Associated Substitutions in Iranian Patients With Chronic Hepatitis C Infection*; Front Microbiol . 2020
- [17] Ridzon R, Gallagher K, Ciesielski C, Ginsberg MB, Robertson BJ, Luo CC. *Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury*; The New England journal of medicine. 1997
- [18] Rogozea L et al. *Health promotion—strategies and topics. Educating the students from nursing and optometry department*. In 9th WSEAS International Conference on Education and Educational Technology (EDU '10), 2010: 263-267
- [19] Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, Simmonds P, *Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated criteria and genotype assignment web resource*. Hepatology 2014
- [20] Zamani F, Sohrabi M, Poustchi H, Keyvani H, Saedian FS, Ajdarkosh H. *Prevalence and risk factors of hepatitis C virus infection in amol city, north of Iran: a population-based study (2008–2011)*; Hepat Mon, 2013
- Contribuția autorilor:** conceptualizare DI-L ED; designul cercetării: DI-L ED; validarea metodologiei: DI-L, ED; culegerea datelor: DI-L, analiza datelor și / sau interpretarea datelor: DI-L; scriere-pregătirea textului inițial DI-L, revizuire și editare: ED
- Surse de finanțare:** Nu este cazul
- Conflicte de interese:** autoarea nu au conflicte de interese relevante pentru acest articol.