

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

EVALUAREA UNOR NOI FACTORI PREDICTIVI AI ANEMIEI ȘI AI RĂSPUNSULUI VIRAL ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C: ERITROPOIETINA SERICĂ ȘI PROHEPCIDINA SERICĂ

Doctorand : Olga Hilda Orășan

Conducător științific : Prof. Dr. Ljubomir Petrov

CUPRINS

INTRODUCERE.....	5
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII.....	7
I. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C.....	7
I.1 FACTORI PROGNOSTICI AI RĂSPUNSULUI VIRAL.....	13
II. ERITROPOIETINA SERICĂ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C TRATAȚI CU PEGILATINTERFERON alfa-2a SAU alfa-2b ȘI RIBAVIRINĂ.....	15
II.1. ANEMIA ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C.....	15
II.2. FACTORI PREDICTIVI AI ANEMIEI.....	16
II.3. ERITROPOIETINA SERICĂ ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C	18
III. PROHEPCIDINA SERICĂ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C TRATAȚI CU PEGILATINTERFERON alfa-2a SAU alfa-2b ȘI RIBAVIRINĂ.....	21

III.1. FACTORII DE REGLARE AI SINTEZEI HEPCIDINEI ȘI PROHEPCIDINEI.....	23
III.2. HEPCIDINA ȘI PROHEPCIDINA ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C	24
III.2.1. Hecpidina și prohepcidina în funcție de stadiul și gradul bolii hepatice.....	25
III.2.2. Hecpidina și prohepcidina în funcție de gradul încărcării cu fier a ficatului.....	28
III.2.3. Implicațiile hepcidinei și prohepcidinei asupra răspunsului viral.....	30
PARTEA SPECIALĂ.....	34
I. ERITROPOIETINA SERICĂ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C TRATAȚI CU PEGILATINTERFERON alfa-2a SAU alfa-2b ȘI RIBAVIRINĂ.....	35
I.1. PREMISE.....	35
I.2. SCOPUL STUDIULUI.....	36
I.3. SUBIECȚI ȘI METODĂ.....	37
I. 3. 1. Analiza statistică.....	39
I.4. REZULTATE.....	40
I.4.1. Evaluarea sintezei eritropoietinei serice în HVC	45
I.4.1.1. Caracterizarea nivelului seric al eritropoietinei în HVC.....	45
I.4.1.1.1. Discuții.....	51
I.4.1.1.2. Concluzii.....	53
I.4.1.2. Caracterizarea nivelului seric al eritropoietinei în raport cu stadiul bolii hepatice (gradul fibrozei)	54
I.4.1.2.1. Discuții.....	56
I.4.1.2.2. Concluzii.....	57
I.4.1.3. Caracterizarea nivelului seric al eritropoietinei în raport cu activitatea bolii hepatice (activitate necroinflamatoare, transaminaze)	57
I.4.1.3.1. Discuții.....	65
I.4.1.3.2. Concluzii.....	67
I.4.2. Evaluarea eritropoietinei serice ca factor predictiv independent pentru anemia din cursul terapiei antivirale la pacienții cu HVC tratați cu pegilatinterferon alfa-2a, respectiv alfa-2b și ribavirină.....	68

II.4.2.1	Discuții.....	85
II.4.2.2	Concluzii.....	89
I.4.3.	Evaluarea eritropoietinei serice ca factor predictiv independent pentru răspunsul viral la pacienții cu HVC tratați cu pegilatinterferon alfa-2a, respectiv alfa-2b și ribavirină.....	91
II.4.3.1	Discuții.....	96
II.4.3.2	Concluzii.....	97
II.	PROHEPCIDINA SERICĂ LA PACIENȚII CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C TRATAȚI CU PEGILATINTERFERON alfa-2a SAU alfa-2b ȘI RIBAVIRINĂ.....	99
II.1.	PREMISE.....	99
II.2.	SCOPUL STUDIULUI.....	100
II.3.	SUBIECȚI ȘI METODĂ.....	100
II. 3. 1.	ANALIZA STATISTICĂ.....	102
II.4.	REZULTATE.....	102
II.4.1.	Evaluarea sintezei prohepcidinei serice în HVC	104
II.4.1.1.	Caracterizarea nivelului seric al prohepcidinei la pacienții cu HVC	104
II.4.1.1.1.	Discuții.....	108
II.4.1.1.2.	Concluzii.....	109
II.4.1.2.	Caracterizarea nivelului seric al prohepcidinei în raport cu stadiul bolii hepatice (gradul fibrozei) la pacienții cu HVC	110
II.4.1.2.1.	Discuții.....	118
II.4.1.2.2.	Concluzii.....	120
II.4.1.3.	Caracterizarea nivelului seric al prohepcidinei în raport cu activitatea bolii hepatice (activitate necroinflamatoare, transaminaze) la pacienții cu HVC.....	121
II.4.1.3.1.	Discuții.....	127
II.4.1.3.2.	Concluzii.....	130
II.4.1.4.	Caracterizarea nivelului seric al prohepcidinei în raport cu gradul încărcării cu fier a ficatului la pacienții cu HVC.....	130
II.4.1.4.1.	Discuții.....	137
II.4.1.4.2.	Concluzii.....	138

II.4.2. Evaluarea prohepcidinei serice ca factor predictiv independent pentru răspunsul viral la pacienții cu HVC tratați cu pegilatinterferon alfa-2a, respectiv alfa-2b și ribavirină.....	139
II.4.2.1 Discuții.....	146
II.4.2.2 Concluzii.....	147
III. CONCLUZII GENERALE.....	149
BIBLIOGRAFIE.....	156

CUVINTE CHEIE: hepatita cronică virală C, anemia, eritropoietina serică, prohepcidina serică

Teza abordează un subiect, mai precis două subiecte de mare actualitate și în același timp puțin studiate până în prezent: implicațiile sintezei endogene de eritropoietină asupra anemiei din cursul terapiei antivirale combinate și asupra răspunsului viral la pacienții cu hepatită cronică virală C, respectiv implicațiile prohepcidinei serice asupra evoluției hepatopatiei și asupra răspunsului viral la acești pacienți.

Partea generală a tezei ilustrează o prezentare de ansamblu a anumitor aspecte de ordin teoretic despre hepatita cronică virală C și anemia multifactorială determinată atât de boala de fond cât și de terapia antivirală. Totodată, se menționează puținele studii care fac referire la sinteza inadecvată a eritropoietinei serice și mai ales la evoluția acesteia pe parcursul terapiei antivirale, și referințele din literatură despre sinteza prohepcidinei serice în hepatita cronică virală.

În partea specială, s-a realizat o cercetare clinică prospectivă, longitudinală și observațională. Eșantioanele au fost constituite după modelul caz-martor: 82 pacienți cu hepatită cronică virală C, 36 pacienți cu hepatită cronică virală B și 33 de voluntari sănătoși.

Majoritatea pacienților cu hepatită cronică virală C au fost femei, cu vârsta cuprinsă între 50-59 ani, cu viremie înaltă > 600000 UI/ml și hepatopatie avansată (F3), cu transaminaze moderat crescute de 2-5x mai mari decât valorile normale. Caracteristicile generale a majorității pacienților cu hepatită cronică virală B au fost: bărbați tineri, cu vârsta cuprinsă între 30-49 ani, cu viremie înaltă > 1000000 copii/ml, infectați cu tulpina sălbatică a virusului hepatitic B, cu

activitate necroinflamatoare moderată (A7) și transaminaze moderat crescute de 2-5x mai mari decât valoarea normală.

S-au urmărit două direcții de studiu: 1. Evaluarea nivelelor serice ale eritropoietinei, ca indicator al anemiei secundare tratamentului antiviral format din pegilatinterferon și ribavirină și ca posibil factor predictiv al răspunsului viral; și 2. Evaluarea prohepcidinei serice, un prohormon implicat în homeostazia fierului, ca factor predictiv pentru evoluția bolii și răspunsul la tratamentul antiviral. Originalitatea cercetării derivă din raritatea, la momentul actual, a studiilor complexe asupra implicațiilor eritropoietinei serice și a prohepcidinei serice în evoluția hepatitei cronice virale C și a răspunsului la tratament.

Subiecții au fost urmăriți timp de 72 de săptămâni de la momentul inițierii terapiei antivirale, înregistrându-se numeroase variabile clinice și paraclinice. Rezultatele obținute au fost supuse unei riguroase analize statistice, explicate pe larg în teză. Pentru analiza diferențelor între variabilele calitative s-a utilizat testul χ^2 . S-a verificat normalitatea distribuției variabilelor numerice continue utilizând testul Kolmogorov-Smirnov. Diferențele între mediile variabilelor cantitative continue s-au evaluat cu ajutorul testului Student, iar pentru variabilele cu distribuție care nu respectă condiția de normalitate au fost utilizate teste neparametrice (Mann-Whitney U), respectiv ANOVA (în cazul prezenței mai multor categorii). Testul Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks s-a utilizat pentru compararea variabilelor în timp. Regresia logistică a fost utilizată pentru identificarea factorilor de predicție independenți pentru anemie, respectiv răspuns viral. A fost utilizată aria de sub curbă (AUROC) pentru a studia capacitatea unor variabile de a discerne între subiecții cu sau fără anemie. Pentru a analiza corelații între variabile cu distribuție normală, respectiv nonnormală am utilizat testul Pearson, respectiv testul Spearman. Am utilizat regresia lineară pentru a caracteriza relația dintre două variabile numerice. O valoare a lui $p < 0.05$ a fost considerată semnificativă din punct de vedere statistic.

Din concluziile tezei se desprind câteva rezultate: anemia este un efect advers frecvent întâlnit la pacienții cu hepatită cronică virală C pe perioada tratamentului antiviral cu pegilatinterferon alfa-2a sau alfa-2b și ribavirină: 92.68% dintre pacienții cu hepatită cronică virală C au prezentat o scădere a valorilor hemoglobinei în primele 12 săptămâni de terapie, reducerea valorilor hemoglobinei fiind ≥ 2.5 g/dl la mai mult de jumătate dintre bolnavi (51.21%). Anemia este moderată sau ușoară, rareori severă. Scăderea maximă a concentrației

hemoglobinei s-a înregistrat în primele 2 săptămâni de terapie, valoarea cea mai mică a hemoglobinei la bolnavii cu hepatită cronică virală C a fost atinsă la 12 săptămâni de terapie. Scăderea hemoglobinei între momentul inițial și 2 săptămâni de terapie antivirală este dependentă de valoarea inițială a TGP și a viremiei (ARN-HVC) de la 12 săptămâni la pacienții cu hepatită cronică virală C. Scăderea hemoglobinei între momentul inițial și 12 săptămâni de terapie antivirală este dependentă de valoarea viremiei inițiale (ARN-VHC), de variația acesteia între 0-12 săptămâni și de vârstă. Vârsta pacienților este factor predictiv independent pentru anemia ușoară de la 72 săptămâni la subiecții cu hepatită cronică virală C tratați antiviral timp de 48 de săptămâni.

Teza cuprinde câteva observații cu impact în practica clinică de urmărire a pacienților cu hepatită cronică virală C: valorile pretratament ale eritropoietinei serice sunt predictive pentru apariția anemiei iatrogene la 12 săptămâni de terapie, precum și pentru severitatea acesteia. S-au decelat și alți factori predictivi ai anemiei din cursul terapiei antivirale precum: vârsta, viremia inițială și feritina inițială. Eritropoietina serică inițială, valoarea ei de la 12 săptămâni sau variația acesteia între 0-12 de săptămâni nu sunt factori predictivi independenți pentru anemia ușoară de la 72 de săptămâni la pacienții cu hepatită cronică virală C tratați antiviral cu pegilatinterferon și ribavirină timp de 48 de săptămâni. Eritropoietina serică inițială nu este factor predictiv independent nici pentru răspunsul viral precoce sau susținut la pacienții cu hepatită cronică virală C. De asemenea, eritropoietina serică de la 12 săptămâni de terapie antivirală și variația ei între 0-12 săptămâni nu sunt factori predictivi independenți pentru răspunsul viral susținut.

O altă observație se referă la faptul că sinteza eritropoietinei serice este inadecvată la pacienții cu hepatită cronică virală C față de cei cu hepatită cronică virală B și lotul control format din voluntari sănătoși și nu depinde de stadiul și gradul bolii hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală C și B. Rezultatele obținute susțin implicarea virusului hepatitic C în mecanismul de sinteză al eritropoietinei în hepatita cronică virală C.

De asemenea, rezultatele cercetării arată că nivelul inițial al prohepcidinei serice este semnificativ mai scăzut la pacienții cu hepatită cronică virală C față de cei cu hepatită cronică virală B sau sănătoși, însă tratamentul antiviral eficient îmbunătățește sinteza prohepcidinei. Prohepcidina serică inițială nu este factor predictiv independent pentru răspunsul viral precoce

sau suținut la pacienții cu hepatită cronică virală C. Prohepcidina serică de la 12 săptămâni de terapie antivirală nu este factor predictiv independent pentru răspunsul viral susținut. Prohepcidina serică se corelează cu fibroza în ambele etiologii ale hepatitei cronice virale (corelație pozitivă în etiologia virală C și negativă în etiologia virală B), astfel ar putea fi un marker serologic al progresiei bolii hepatice. Variația prohepcidinei serice între 0-12 săptămâni, respectiv 0-72 săptămâni pe parcursul terapiei antivirale în hepatita cronică virală C este independentă de stadiul bolii hepatice, evoluția transaminazelor și evoluția markerilor de încărcare cu fier (sideremie, feritină).

Rezultatele obținute pledează pentru importanța eritropoiezei și a homeostaziei fierului pentru succesul terapiei antivirale și pentru evoluția bolii hepatice, la persoanele cu hepatită cronică virală C.

Teza cuprinde 173 pagini, fiind ilustrată cu 48 de grafice și 39 de tabele.

Bibliografia cuprinde 264 de titluri bibliografice semnificative pentru tema dată și preluată din publicații recente. Teza cuprinde 3 lucrări științifice anexate având temă din tematica tezei.

CURRICULUM VITAE

NUME ȘI PRENUME: ORĂȘAN OLGA HILDA

DATA NAȘTERII: 20 august 1976

LOCUL NAȘTERII: Cluj-Napoca, România

DOMICILIU: Str. Buzușa nr.4, ap.44, Cluj-Napoca, România

TELEFON: Mobil: 004-0740-646301, Acasă: 004-0264-418548

E-MAIL: olgaorasan@yahoo.com

STAREA CIVILĂ: căsătorită

COPII: Eric Andrei și Ana Katia

PĂRINȚII: Pethő Ladislau, profesor universitar Universitatea Tehnică Cluj-Napoca, Facultatea de Mecanică

Scrabel Olga, pensionară, fost inginer la S.C. Fimaro S.A.

STUDII:

- gimnaziale :1986 –1990 : Școala nr. 17, Cluj-Napoca;
- liceale: 1990-1994: Liceul Teoretic "Lucian Blaga" Cluj-Napoca
- universitare: 1994-1995: Universitatea "Babeș Bolyai" Cluj-Napoca, Facultatea de Chimie, secția Chimie-Fizică;
1995 - 2001 – Universitatea de Medicină și Farmacie "Iuliu Hațieganu"

ACTIVITATE PROFESIONALĂ :

- Anul universitar 1998/1999 (anul IV) – premiu pentru rezultate profesionale deosebite, acordat cu ocazia Zilelor UMF " Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca ;
- Anul universitar 1999/2000 (anul V) – premiu pentru rezultate profesionale deosebite, acordat cu ocazia Zilelor UMF " Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca ;
- Ianuarie – iunie 2002 : medic stagiar în cadrul Spitalului Universitar CF, Clinica Medicală IV
- Iulie - decembrie 2002 : medic stagiar în cadrul Spitalului Universitar CF, Clinica Chirurgie IV
- Ianuarie 2003 –decembrie 2007: medic rezident, specialitatea medicină internă, Spitalul Clinic Județean de Urgența Cluj, Clinica Medicală IV, în urma concursului de rezidențiat din 17 noiembrie 2002;
- Octombrie 2004 – februarie 2008 : preparator universitar în cadrul catedrei Medicală IV, UMF “ Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.
- Noiembrie 2005 – prezent: doctorand UMF “ Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Catedra de Hematologie, conducător științific : prof. dr. Liubomir Petrov
- Din ianuarie 2008 : medic specialist medicină internă
- Februarie 2008 – în prezent: asistent universitar în cadrul catedrei Semiologie, Medicină internă, Metodologia cercetării clinice – Medicală IV, UMF “ Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.
- Din 2010: rezidențiat gastroenterologie

ATESTATE:

- Mai 2008: Competență în Ecografie Generală – Centrul de Educație și Cercetare în Ultrasonografie al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca afiliat al “Jefferson Ultrasound Research and Educational Institute” Philadelphia –U.S.A.
- Iunie 2008: “Bazele Ultrasonografiei Intervenționale” - Centrul de Educație și Cercetare în Ultrasonografie al Universității de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca afiliat al “Jefferson Ultrasound Research and Educational Institute” Philadelphia –U.S.A.
- Noiembrie 2009: International Course in Contrast Enhanced Ultrasound, 26th - 29th November 2009 Hannover - Germany

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ:

Lucrare de diplomă: septembrie 2001: "Malformații uro-genitale la copilul cu greutate mică la naștere"

Lista lucrărilor științifice publicate în extenso ca prim autor sau coautor:

- Negrean V, Cozma A, Orășan O. Disfunția endotelială în angiopatia diabetică. Jurnalul Român de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice 2005 ;3(12):249-55.
- Rednic N, Orășan O, Felea I, Rednic S. Ecografia glandelor salivare în sindromul Sjögren. Clujul Medical 2006; 79:68-71.

- Orășan O, Mureșan F, Rednic N, Lencu M, Cazacu M. Coagularea intravasculară diseminată cronică asociată cu adenocarcinom gastric- prezentare de caz. Radioterapie & Oncologie Medicală 2007;4:333-6.
- Orășan O, Petrov L, Lencu M. Factorii de risc ai limfoamelor ne Hodgkiniene primare gastrice și intestinale. Clujul Medical 2007; 80(4):807-13.
- Cozma A, Orășan O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V, Rednic N, Zdrenghia D. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. Rom J Intern Med. 2009;47(2):133-40 [medline- pubmed]
- Orășan O, Cozma A, Rednic N, Sâmpolean D, Pârvu A, Petrov L. Anemia--a complication of antiviral treatment in chronic viral hepatitis C. Rom J Intern Med . 2009;47(3):217-25 [medline- pubmed]
- Rednic N, Orășan O. Subpleural lung tumors ultrasonography. Medical Ultrasonography. 2010; 12(1):81-7.
- Sâmpolean D, Casoinic F, Orășan O. Decreased beta cell reserve and higher prevalence of vascular complications in cirrhotics who developed diabetes mellitus. J Gastrointest Liver Dis. June 2010;19(2):219-24.
- Cozma A, Sitar-Tăut A-V, Sitar-Tăut D-A, Orășan O, Leucuța D-C, Pop D, Zdrenghia DT. Impact of the Defining Criteria and Components of Metabolic Syndrome on Arterial Stiffness Parameters. Applied Medical Informatics 2010;27(4):39-46.
- Cozma A, Orășan O, Sitar Taut AV, Rednic N, Negrean V, Vlad C, Fodor A, Zdrenghia D. Relația între markerii non-invazivi ai disfuncției endoteliale și markerii inflamației (PCRus, IL6, IL8) la pacienții cu sindrom metabolic. Clujul Medical 2010; 83(4):641-7.
- Orășan O, Rednic N, Cozma A, Sitar-Taut AV, Sâmpolean D, Petrov L. Serum erythropoietin in chronic viral hepatitis C patients treated with Pegylatinterferon alfa-2a and alfa-2b and Ribavirinum. Clujul Medical. 2011;84(1):69-76.
- Orășan O, Rednic N, Cozma A, Sâmpolean D, Petrov L. Nivelul seric al prohepcidinei la pacienții cu hepatită cronică virală B și C. Clujul Medical. 2011;84(2):190-8.

Lista lucrărilor științifice comunicate sau publicate în volum de rezumate în străinătate:

- Alexescu T, Negrean V, Adam M, Rednic N, Orășan O, Cozma A. C-reactive protein and intima-medie thickness (IMT) in patients with metabolic syndrome. Diabetes & Vascular Disease Research, 2nd international Congress on „Prediabetes” and the METABOLIC SYNDROME, Barcelona, Spain, April 25-28, 2007, Volume 4, S58
- Damian CD, Rednic N, Csutak C, Orășan O, Cazacu M. Intraoperative Ultrasound in the Diagnosis of Multiple Pancreatic Insulinomas – Case Report. Pancreatology 2008;8:409.
- Sitar-Tăut AV, Cozma A, Pop D, Orășan O, Zdrenghia D. The relationship between insulin resistance and arterial stiffness. 4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Madrid, Spain, April 6-9, 2011.

Lista lucrărilor științifice comunicate sau publicate în volum de rezumate în țară:

- "Infecția cu Helicobacter pylori la pacienții cu diabet zaharat tip II", V. Negrean, A. Drăghici, Angela Cozma, Ioana Suci, Camelia Groza, Olga Orășan; Al II-lea Congres Național al Federației Române de Diabet și Boli de Nutriție, 13-15 noiembrie 2003;
- decembrie 2003: "Tromboze venoase profunde recurente asociate cu cancerul colic" ; Olga Orășan, N. Rednic, www. Med-online.ro, programul national VIASAN al Academiei Române de Științe Medicale, Proiectul « Baze de date cu algoritmi medicali de diagnostic si tratament »;

- "Hidrosonografia in diagnosticul cancerului colic"- Olga Orășan, Angela Cozma, N. Rednic, M. Cazacu, A. Drăghici, V. Negrean, Congresul Național de Medicină Internă, Târgu Mureș, 15-17 aprilie 2004;
- "Pelioza hepatica" – caz clinic- N. Rednic, Olga Orășan, Angela Cozma, G. Botiș, C. Caraiani; Conferința Națională de Ultrasonografie, Arad, 28-30 mai 2004;
- "Proteina C reactivă și complexul intimă-medie in diabetul zaharat tip II", Teodora Alexescu, Olga Orășan, Angela Cozma, V. Negrean, N. Rednic, Congresul Federației Române de Diabet și Boli de Nutriție , Arad, 10-12 noiembrie 2004;
- "Disfuncția endotelială și proteina C reactivă în diabetul zaharat tip II", Angela Cozma, Olga Orășan, Otilia Ielciu, M. Adam, N. Rednic, Congresul Federației Române de Diabet și Boli de Nutriție, Arad, 10-12 noiembrie 2004;
- "Disfuncția endotelială, eveniment precoce al aterosclerozei, evaluată neinvaziv la pacienții cu diabet zaharat tip II", Angela Cozma, Olga Orășan, V. Negrean, C. Vlad, D. Sâmpolean, Ioana Suci, N. Rednic, Nicoleta Leach, Teodora Alexescu, M. Adam, Al XLIV-lea Congres de Național de Cardiologie, Poiana Brasov, 21-24 septembrie 2005;
- "Prevalența crescută a litiazei biliare simptomatice în diabetul zaharat", D. Sâmpolean, Anda Curta, Olga Orășan, Nicoleta Leach, Congresul de Hepatologie, București , octombrie 2005;
- "Există coleastă în ciroza hepatică asociată cu diabetul zaharat ?", D. Sâmpolean, Nicoleta Leach, Olga Orășan, M. Grigorescu , Congresul de Hepatologie, București , octombrie 2005;
- "Factorii de risc ai limfoamelor non-Hodgkiniene primare gastrice și intestinale", Olga Orășan, Clinica Medicală IV, 9-10 decembrie 2005, Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj—Napoca
- "Aportul ecografiei parotidei in diagnosticul sindromului Sicca", N. Rednic, Ioana Felea, Olga Orășan, Clinica Medicală IV, Clinica Reumatologica, Cluj-Napoca, Conferința Română de Radiologie Orală și Maxilofacială, 9-10 decembrie 2005, , Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj—Napoca.
- "Studii epidemiologice, clinice și morfopatologice în polipii colorectali", Monica Lencu, D. Sâmpolean, Nicoleta Leach, Angela Cozma, Olga Orășan, Ioana Para, Simina Tărmure, I. Domșa, A. Șerban, T. Zaharie, Clinica Medicală IV, Clinica Medicală III, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Al VI-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională 6-8 aprilie 2006, Călimănești- Căciulata
- "Date epidemiologice recente în cancerul esofagian", Simina Tărmure, V. Negrean, Teodora Alexescu, M. Adam, Olga Orășan, UMF "Iuliu Hațieganu" Clinica Medicală IV, Cluj-Napoca, Al VI-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională 6-8 aprilie 2006, Călimănești- Căciulata
- "Diabetul zaharat - factor de risc cardiovascular pentru angajații din siguranța circulației", V. Negrean, Teodora Alexescu, M. Adam, Olga Orășan, Ioana Para, Simina, Clinica Medicală IV, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Al VI-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională 6-8 aprilie 2006, Călimănești- Căciulata
- „Studiul creșterii unor enzime hepatice la diabetici”, D. Sâmpolean, Olga Orășan, Bianca Hanescu, Clinica Medicală IV, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Al XVI-lea Congres Național de Hepatologie, 22-23 septembrie, București

- "Anemia – complicație a hepatitei cronice virale C tratată cu Pegilatinterferon și Ribavirina", Olga Orășan, Clinica Medicală IV, 6-8 decembrie 2006, Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj—Napoca
- "Disfuncția endotelială la pacienții cu sindrom metabolic și ficat gras nonalcoolic sau steatohepatita nonalcoolică", Angela Cozma, Olga Orășan, C. Vlad, N. Rednic, V. Negrean, Monica Lencu, Adiriana Fodor, Clinica Medicală IV, Centrul de Diabet și Boli de Nutriție, AL 6-lea congres Național al FRDBN,
- "Clasificări în bolile renale – consens internațional, Ioana Para, Olga Orășan, Zilele UMF, „Actualități în Medicina Internă”, masă rotundă Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” 5 decembrie 2007
- "Clasificarea și principiile de tratament în hipertensiunea arterială esențială", Angela Cozma, Olga Orășan, Nicoleta Leach, Zilele UMF, „Actualități în Medicina Internă”, masă rotundă Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” 5 decembrie 2007
- „Disfuncția endotelială în steatohepatita în ficatul gras nonalcoolic”, Angela Cozma, Olga Orășan, C. Vlad, Nicolae Rednic, Vasile Negrean, Simina Tarmure, Monica Lencu, Clinica Medicală IV, Zilele UMF „Iuliu Hațieganu” 7 decembrie 2007
- "Anemia la pacienții cu hepatita cronică virală C tratați cu pegilatinterferon și ribavirină". Olga Orășan, Nicolae Rednic, Teodora Alexescu, Angela Cozma, Ljubomir Petrov, Mircea Grigorescu, Monica Lencu. Al XXIX-lea simpozion național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă Cluj Napoca- 18-20 iunie 2009
- "Hairy Cell Leukemia", Authors: Ioana Nastase, Daniela Nicoara, Andrei Olteanu
- Supervisors Asist. Univ. Dr. Olga Orasan, Medicalis 2008
- "Trombocitopenia în hepatitele cronice virale B și C". Teodora Alexescu, Monica Lencu, Vasile Negrean, Olga Orasan, Nicolae Rednic.. Al XXIX-lea simpozion național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă, Cluj Napoca, 18-20 iunie 2009

CĂRȚI PUBLICATE:

- „Semiologie clinică medicală”, Dorel Sâmpolean, Simina Țărmure, Florin Casoinic, Olga Orășan, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2008, ISBN 978-973-133-226-0
- „Semiologia bolilor metabolice și endocrine”, Monica Lencu, Vasile Negrean, Editura Sedan, 2009, ISBN 978-973-1844-12-1.

LIMBI VORBITE: româna, maghiara – foarte bine; engleza – nivel B2 Cambridge; franceza – satisfăcător.

PHD THESIS ABSTRACT

ASSESSMENT OF NEW PREDICTIVE FACTORS OF ANEMIA AND VIRAL RESPONSE IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C SERUM ERYTHROPOIETIN AND SERUM PROHEPCIDIN

PhD student: Olga Hilda Orășan

Scientific supervisor: Prof. Dr. Ljubomir Petrov

CONTENTS

Introduction	5
CURRENT STAGE OF KNOWLEDGE	7
I. CHRONIC VIRAL HEPATITIS C	7
I. 1 PROGNOSIS FACTORS OF VIRAL RESPONSE	13
II. SERUM ERYTHROPOIETIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH PEGILATINTERFERON alfa-2a OR alfa-2b AND RIBAVIRIN	15
II.1. ANEMIA IN CHRONIC HEPATITIS C	15
II.2. PREDICTIVE FACTORS OF ANEMIA	16
II.3. SERUM ERYTHROPOIETIN IN CHRONIC HEPATITIS C	18

III. SERUM PROHEPCIDIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH PEGILATINTERFERON alfa-2a OR alfa-2b AND RIBAVIRIN23

III.1. ADJUSTMENT FACTORS OF HEPCIDIN AND PROHEPCIDIN SYNTHESIS .. 23

III.2. HEPCIDIN AND PROHEPCIDIN IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS C24

III.2.1. Hepcidin and prohepcidin according to the liver disease stage and degree 25

III.2.2. Hepcidin and prohepcidin according to the liver iron loading level 25

III.2.3. The implications of hepcidin and prohepcidin on the viral response 30

SPECIAL PART34

I. SERUM ERYTHOPOIETIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH PEGILATINTERFERON alfa-2a OR alfa-2b AND RIBAVIRIN 35

I.1. PREMISES 35

I.2. AIM OF THE STUDY 36

I.3. SUBJECT AND METHOD 37

I. 3. 1. Statistical analysis 39

I.4. RESULTS40

I.4.1. The assessment of serum erythropoietin in chronic viral hepatitis C45

I.4.1.1. The characterization of erythropoietin serum level in chronic viral hepatitis 45

I.4.1.1.1. Discussions 51

I.4.1.1.2. Conclusions 53

I.4.1.2. The characterization of erythropoietin serum level according to the liver disease stag (fibrosis degree).....54

I.4.1.2.1. Discussions 56

I.4.1.2.2. Conclusions 57

I.4.1.3. The characterization of erythropoietin serum level according to the liver disease activity (necroinflammatory activity, transaminases).....57

I.4.1.3.1. Discussions 65

I.4.1.3.2. Conclusions 67

I.4.2. The assessment of serum erythropoietin as independent predictive factor for anemia during the antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C treated with pegilatinterferon alfa-2a, respectively alfa-2b and ribavirin	68
II.4.2.1 Discussions	85
II.4.2.2 Conclusions	89
I.4.3. The assessment of serum erythropoietin as independent predictive factor for viral response in patients with chronic hepatitis C treated with pegilatinterferon alfa-2a, respectively alfa-2b and ribavirin	91
II.4.3.1 Discussions	96
II.4.3.2 Conclusions	97
II. SERUM PROHEPCIDIN IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C TREATED WITH PEGILATINTERFERON alfa-2a OR alfa-2b AND RIBAVIRIN	99
II.1. PREMISES	99
II.2. AIM OF THE STUDY	100
II.3. SUBJECT AND METHOD	100
II. 3. 1. STATISTICAL ANALYSIS	102
II.4. RESULTS	102
II.4.1. The assessment of serum prohepcidin synthesis in chronic viral hepatitis C	104
II.4.1.1. The characterization of prohepcidin serum level in patients with chronic viral hepatitis C	104
II.4.1.1.1. Discussions	108
II.4.1.1.2. Conclusions	109
II.4.1.2. The characterization of prohepcidin serum level according to the liver disease stage (fibrosis degree) in patients with chronic hepatitis C	110
II.4.1.2.1. Discussions	118
II.4.1.2.2. Conclusions	120
II.4.1.3. The characterization of prohepcidin serum level according to the activity of liver disease (necroinflammatory activity, transaminases) in patients with chronic viral hepatitis C	121
II.4.1.3.1. Discussions	127

II.4.1.3.2. Conclusions	130
II.4.1.4. The characterization of prohepcidin serum level according to the liver iron loading level in patients with chronic hepatitis C	130
II.4.1.4.1. Discussions	137
II.4.1.4.2. Conclusions	138
II.4.2. The assessment of serum prohepcidin as independent predictive factor for viral response in patients with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon alfa-2a, respectively alfa-2b and ribavirin	139
II.4.2.1 Discussions	146
II.4.2.2 Conclusions	147
III. GENERAL CONCLUSIONS	149
BIBLIOGRAPHY	156

KEY WORDS: chronic viral hepatitis C, anemia, serum erythropoietin, serum prohepcidin

This thesis takes on a subject, or shall we say in fact two subjects, which are highly topical and in the same time very little studied until now: the implications of erythropoietin endogenous synthesis on anemia during combined antiviral therapy and on the viral response in patients with chronic hepatitis C and the implications of serum prohepcidin on the evolution of liver disease and viral response in these patients.

The general part of this thesis presents an overview of certain theoretical aspects on chronic hepatitis C and the multifactorial anemia caused both by the illness, as well as by the antiviral therapy. Furthermore, one mentions the few studies on the inadequate synthesis of serum erythropoietin and especially its evolution during antiviral therapy, as well as the literature reference on serum prohepcidin synthesis in chronic hepatitis.

In the special part, one carried out a prospective, longitudinal and observational clinical research. The lots were formed following the case-witness model: 82 patients with chronic hepatitis C, 36 patients with chronic hepatitis B and 33 healthy volunteers.

Most patients with chronic hepatitis C were females, aged between 50-59 yo, with high viremia > 600000 UI/ml and advanced liver disease (F3), with moderately high transaminases, 2-5x higher than the normal value. The general characteristics of most patients with chronic hepatitis B were: young males, aged between 30-49 years old, with high viremia > 1000000 UI/ml, infected with the wild type of hepatitis virus B, with moderate necroinflammatory activity (A7) and moderately high transaminases, 2-5x higher than the normal value.

Two directions of study were followed:

1. The assessment of serum levels of erythropoietin, as indicator of anemia secondary to antiviral treatment, which consisted of pegylated interferon and ribavirin, as well as a possible predictive factor of viral response;

2. The assessment of serum prohepcidin, a pro-hormone involved in iron homeostasis, as predictive factor for the evolution of illness and the response to antiviral treatment. The originality of the research derives from the rarity, at this time, of complex studies on the implications of serum erythropoietin and serum prohepcidin in the evolution of chronic hepatitis C and the response to treatment.

The subjects were monitored for 72 weeks from the beginning of the antiviral therapy, by recording numerous clinical and paraclinical variables. The obtained results were put through a rigorous statistical analysis, explained in detail in this thesis paper. In order to analyze the differences between qualitative variables, one used the χ^2 test. The normality of continuous numerical variables distribution was verified using the Kolmogorov-Smirnov test. The differences between the averages of continuous quantitative variables were assessed using the Student test while, for those variables whose distribution didn't obey the condition of normality, non-parametric tests (Mann-Whitney U), respectively ANOVA (where several categories were present) were used. The Kruskal-Wallis One Way Analysis of Variance on Ranks test was used to compare variables in time. Logistic regression was used to identify the independent prediction factors for anemia, respectively viral response. The area under a curve (AUROC) was used to study the capacity of some variables to discern between individuals with and without anemia. In order to analyze the correlations between the variables with normal distribution and those with abnormal one, the Pearson test, respectively the Spearman test were used. Linear regression was

used to characterize the relation between two numeric variables. A $p < 0.05$ value was considered statistically significant.

Several results can be drawn from the thesis results: anemia is a frequently encountered side effect in patients with chronic hepatitis C, during the antiviral treatment with pegylatinterferon alfa-2a or alfa-2b and ribavirin: 92.68% of patients with chronic hepatitis C showed a decrease of Hb values in the first 12 weeks of therapy, the decrease of Hb values being ≥ 2.5 g/dl in more than half of the patients (51,21%). The anemia is moderate or mild, rarely severe. The maximum decrease of Hb concentration was recorded in the first 2 weeks of therapy, the lowest Hb value in patients with chronic hepatitis C was reached after 12 weeks of therapy. The Hb decrease between the initial moment and 12 weeks into antiviral therapy depends on the initial value of TGP and viremia (ARN-HVC) into 12 weeks, in patients with chronic hepatitis C. The Hb decrease between the initial moment and 12 weeks into antiviral therapy depends on the value of initial viremia (ARN-HVC), on its variation between weeks 0-12, as well as on age. The age of patients is an independent predictive factor for mild anemia 72 weeks after the therapy start, in patients with chronic hepatitis C treated with antiviral treatment for 48 weeks.

The thesis contains a few observations with impact on the clinical practice of monitoring patients with chronic hepatitis C. The pre-treatment values of serum erythropoietin are predictive for the onset of iatrogenic anemia 12 weeks into therapy, as well as for its severity. Other predictive factors of anemia during antiviral therapy were detected, such as: age, initial viremia and initial ferritin. The initial serum erythropoietin, its value 12 weeks into therapy or its variation between 0-12 weeks are not independent predictive factors for mild anemia after 72 weeks, in patients with chronic hepatitis C treated with pegylatinterferon and ribavirin for 48 weeks. Initial serum erythropoietin is not an independent predictive factor for early or sustained viral response in patients with chronic hepatitis C either. Also, serum erythropoietin 12 weeks into antiviral therapy and its variation between 0-12 weeks are not independent predictive factors for sustained viral response.

Another observation refers to the fact that serum erythropoietin synthesis is inadequate in patients with chronic hepatitis C in comparison to those with chronic hepatitis B and the control lot of healthy volunteers and it doesn't depend on the degree of the liver disease in patients with chronic hepatitis C and chronic hepatitis B. The obtained results sustain the involvement of hepatitis virus C in the synthesis mechanism of erythropoietin in chronic hepatitis C.

Also, the research results show that the initial level of serum prohepcidin is significantly lower in patients with chronic hepatitis C in comparison to those with chronic hepatitis B or to healthy ones, but also that efficient antiviral treatment improves the synthesis of prohepcidin. Initial serum prohepcidin is not an independent predictive factor for early or sustained viral response in patients with chronic hepatitis C. Serum prohepcidin 12 weeks into antiviral therapy is not an independent predictive factor for sustained viral response. Serum prohepcidin is correlated with fibrosis in both etiologies of chronic hepatitis (positive correlation in chronic hepatitis C and negative in chronic hepatitis B), therefore it could be a serological marker in the progression of liver disease. The serum prohepcidin variation between 0-12 weeks, respectively 0-72 weeks during antiviral therapy in chronic hepatitis C is independent from the liver disease stage, the evolution of transaminases and iron loading markers (serum iron, ferritin).

The obtained results advocate the importance of erythropoiesis and iron homeostasis for the success of antiviral therapy and for the evolution of liver disease in patients with chronic hepatitis C.

The thesis paper contains 173 pages, illustrated with 48 charts and 39 tables.

The bibliography contains 264 titles of significance for the given topic and it is taken from recent publications. Annexed there are 3 scientific papers on the topic of the thesis paper.

CURRICULUM VITAE

NAME AND FORENAME: ORĂȘAN OLGA HILDA

DATE OF BIRTH: 20 August 1976

PLACE OF BIRTH: Cluj-Napoca, Romania

ADDRESS: 4 Bizușa st., ap.44, Cluj-Napoca, Romania

TELEPHONE NUMBER: **MOBILE PHONE NUMBER:** 004-0740-646301, Home phone no.: 004-0264-418548

E-MAIL: olgaorasan@yahoo.com

MARITAL STATUS: married

CHILDREN: Eric Andrei and Ana Katia

PARENTS:

Pethő Ladislau, professor at the Technical University Cluj-Napoca, Faculty of Mechanics
Scrabel Olga, retired, former engineer at S.C. Fimaro S.A.

EDUCATION:

- middle school: 1986 – 1990: General school no. 17, Cluj-Napoca;
- high-school 1990-1994: "Lucian Blaga" High-school Cluj-Napoca

- graduate: 1994-1995: "Babeş Bolyai" University Cluj-Napoca, Faculty of Chemistry, department of Chemistry-Physics;
1995 - 2001 – University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Faculty of Medicine
- post-graduate: 2002: 1 year of internship
2003-2007: residency in Internal Medicine
From 2010: residency in gastroenterology

WORK EXPERIENCE:

- January – June 2002: Medical intern at the CF University Hospital, Cluj-Napoca, IV Medical Clinic
- July – December 2002: Medical intern at the CF University Hospital, Cluj-Napoca, IV Surgical Clinic
- January 2003 – December 2007: Medical resident in Internal Medicine, County Clinical Emergency Hospital Cluj, IV Medical Clinic, following the residency exam of the 17th of November 2002;
- October 2004 – February 2008 : assistant lecturer at the IV Medical department, UMF “ Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.
- November 2005 – present: PhD student at “ Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, Department of Hematology, scientific supervisor : Prof. Dr. Liubomir Petrov
- From January 2008 : Internal Medicine specialist. Following the specialty exam of the 17th of October 2007
- February 2008 – present: Assistant professor within the department of Semiology, Internal Medicine, Methodology of clinical research – IV Medical Clinic, UMF “ Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca.

AWARDS AND CERTIFICATES:

- university year 1999/2000 (Vth year of study) – the prize for outstanding professional accomplishments, awarded within the Days of UMF " Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca ;
- May 2008: Competence in Ultrasonography – the Ultrasonography Education and Research Centre of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca affiliated to the “Jefferson Ultrasound Research and Educational Institute” Philadelphia –U.S.A.
- June 2008: The Basis of Interventional Ultrasonography – the Ultrasonography Education and Research Centre of the University of Medicine and Pharmacy “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca affiliated to the “Jefferson Ultrasound Research and Educational Institute” Philadelphia –U.S.A.
- November 2009: International Course in Contrast Enhanced Ultrasound, 26th - 29th November 2009 Hannover - Germany

SCIENTIFIC WORK EXPERIENCE:

Degree paper: September 2001: "Malformații uro-genitale la copilul cu greutate mică la naștere"

The list of scientific papers published in extenso as first author or co-author:

- Negrean V, Cozma A, Orășan O. Disfuncția endotelială în angiopatia diabetică. Jurnalul Român de Diabet, Nutriție și Boli Metabolice 2005 ;3(12):249-55.

- Rednic N, Orășan O, Felea I, Rednic S. Ecografia glandelor salivare în sindromul Sjögren. Clujul Medical 2006; 79:68-71.
- Orășan O, Mureșan F, Rednic N, Lencu M, Cazacu M. Coagularea intravasculară diseminată cronică asociată cu adenocarcinom gastric- prezentare de caz. Radioterapie & Oncologie Medicală 2007;4:333-6.
- Orășan O, Petrov L, Lencu M. Factorii de risc ai limfoamelor ne Hodgkiniene primare gastrice și intestinale. Clujul Medical 2007; 80(4):807-13.
- Cozma A, Orășan O, Sâmpolean D, Fodor A, Vlad C, Negrean V, Rednic N, Zdrenghia D. Endothelial dysfunction in metabolic syndrome. Rom J Intern Med. 2009;47(2):133-40 [medline- pubmed]
- Orășan O, Cozma A, Rednic N, Sâmpolean D, Pârvu A, Petrov L. Anemia--a complication of antiviral treatment in chronic viral hepatitis C. Rom J Intern Med . 2009;47(3):217-25 [medline- pubmed]
- Rednic N, Orășan O. Subpleural lung tumors ultrasonography. Medical Ultrasonography. 2010; 12(1):81-7.
- Sâmpolean D, Casoinic F, Orășan O. Decreased beta cell reserve and higher prevalence of vascular complications in cirrhotics who developed diabetes mellitus. J Gastrointest Liver Dis. June 2010;19(2):219-24.
- Cozma A, Sitar-Tăut A-V, Sitar-Tăut D-A, Orășan O, Leucuța D-C, Pop D, Zdrenghia DT. Impact of the Defining Criteria and Components of Metabolic Syndrome on Arterial Stiffness Parameters. Applied Medical Informatics 2010;27(4):39-46.
- Cozma A, Orășan O, Sitar Taut AV, Rednic N, Negrean V, Vlad C, Fodor A, Zdrenghia D. Relația între markerii non-invazivi ai disfuncției endoteliale și markerii inflamației (PCRus, IL6, IL8) la pacienții cu sindrom metabolic. Clujul Medical 2010; 83(4):641-7.
- Orășan O, Rednic N, Cozma A, Sitar-Taut AV, Sâmpolean D, Petrov L. [Serum erythropoietin in chronic viral hepatitis C patients treated with Pegylatinterferon alfa-2a and alfa-2b and Ribavirinum. Clujul Medical. 2011;84\(1\):69-76.](#)
- Orășan O, Rednic N, Cozma A, Sâmpolean D, Petrov L. Nivelul seric al prohepcidinei la pacienții cu hepatită cronică virală B și C. Clujul Medical. 2011;84(2):190-8.

The list of scientific papers presented or published abroad in abstract volume:

- Alexescu T, Negrean V, Adam M, Rednic N, Orășan O, Cozma A. C-reactive protein and intima-media thickness (IMT) in patients with metabolic syndrome. Diabetes & Vascular Disease Research, 2nd international Congress on „Prediabetes” and the METABOLIC SYNDROME, Barcelona, Spain, April 25-28, 2007, Volume 4, S58
- Damian CD, Rednic N, Csutak C, Orășan O, Cazacu M. Intraoperative Ultrasound in the Diagnosis of Multiple Pancreatic Insulinomas – Case Report. Pancreatology 2008;8:409.
- Sitar-Tăut AV, Cozma A, Pop D, Orășan O, Zdrenghia D. The relationship between insulin resistance and arterial stiffness. 4th International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. Madrid, Spain, April 6-9, 2011.

The list of scientific papers presented or published in Romania in abstract volume:

- "Infecția cu Helicobacter pylori la pacienții cu diabet zaharat tip II", V. Negrean, A. Drăghici, Angela Cozma, Ioana Suci, Camelia Groza, Olga Orășan; Al II-lea Congres Național al Federației Române de Diabet și Boli de Nutriție, 13-15 noiembrie 2003;

- December 2003: "Tromboze venoase profunde recurente asociate cu cancerul colic" ; Olga Orășan, N. Rednic, www. Med-online.ro, programul national VIASAN al Academiei Române de Științe Medicale, Proiectul « Baze de date cu algoritmi medicali de diagnostic si tratament »;
- "Hidrosonografia in diagnosticul cancerului colic"- Olga Orășan, Angela Cozma, N. Rednic, M. Cazacu, A. Drăghici, V. Negrean, Congresul Național de Medicină Internă, Târgu Mureș, 15-17 aprilie 2004;
- "Pelioza hepatica" – caz clinic- N. Rednic, Olga Orășan, Angela Cozma, G. Botiș, C. Caraiani; Conferința Națională de Ultrasonografie, Arad, 28-30 mai 2004;
- "Proteina C reactivă si complexul intimă-medie in diabetul zaharat tip II", Teodora Alexescu, Olga Orășan, Angela Cozma, V. Negrean, N. Rednic, Congresul Federației Române de Diabet și Boli de Nutriție , Arad, 10-12 noiembrie 2004;
- "Disfuncția endotelială și proteina C reactivă în diabetul zaharat tip II", Angela Cozma, Olga Orășan, Otilia Ielciu, M. Adam, N. Rednic, Congresul Federației Române de Diabet și Boli de Nutriție, Arad, 10-12 noiembrie 2004;
- "Disfuncția endotelială, eveniment precoce al aterosclerozei, evaluată neinvaziv la pacienții cu diabet zaharat tip II", Angela Cozma, Olga Orășan, V. Negrean, C. Vlad, D. Sâmpolean, Ioana Suciuc, N. Rednic, Nicoleta Leach, Teodora Alexescu, M. Adam, Al XLIV-lea Congres de Național de Cardiologie, Poiana Brasov, 21-24 septembrie 2005;
- "Prevalența crescută a litiazei biliare simptomatice în diabetul zaharat", D. Sâmpolean, Anda Curta, Olga Orășan, Nicoleta Leach, Congresul de Hepatologie, București , octombrie 2005;
- "Există colestază în ciroza hepatică asociată cu diabetul zaharat ?", D. Sâmpolean, Nicoleta Leach, Olga Orășan, M. Grigorescu , Congresul de Hepatologie, București , octombrie 2005;
- "Factorii de risc ai limfoamelor non-Hodgkiniene primare gastrice si intestinale", Olga Orășan, Clinica Medicală IV, 9-10 decembrie 2005, Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj—Napoca
- "Aportul ecografiei parotidei in diagnosticul sindromului Sicca", N. Rednic, Ioana Felea, Olga Orășan, Clinica Medicală IV, Clinica Reumatologica, Cluj-Napoca, Conferința Română de Radiologie Orală și Maxilofacială, 9-10 decembrie 2005, , Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj—Napoca.
- "Studii epidemiologice, clinice și morfopatologice în polipii colorectali", Monica Lencu, D. Sâmpolean, Nicoleta Leach, Angela Cozma, Olga Orășan, Ioana Para, Simina Tărmure, I. Domșa, A. Șerban, T. Zaharie, Clinica Medicală IV, Clinica Medicală III, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Al VI-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională 6-8 aprilie 2006, Călimănești- Căciulata
- "Date epidemiologice recente în cancerul esofagian", Simina Tărmure, V. Negrean, Teodora Alexescu, M. Adam, Olga Orășan, UMF "Iuliu Hațieganu" Clinica Medicală IV, Cluj-Napoca, Al VI-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională 6-8 aprilie 2006, Călimănești- Căciulata
- "Diabetul zaharat - factor de risc cardiovascular pentru angajații din siguranța circulației", V. Negrean, Teodora Alexescu, M. Adam, Olga Orășan, Ioana Para, Simina, Clinica Medicală IV, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Al VI-lea Congres Național de Medicină Internă cu participare internațională 6-8 aprilie 2006, Călimănești- Căciulata

- „Studiul cresterii unor enzime hepatice la diabetici”, D. Sampelean, Olga Orășan, Bianca Hanescu, Clinica Medicală IV, UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, Al XVI-lea Congres Național de Hepatologie, 22-23 septembrie, Bucuresti
- "Anemia – complicație a hepatitei cronice virale C tratată cu Pegilatinterferon și Ribavirina", Olga Orășan, Clinica Medicală IV, 6-8 decembrie 2006, Zilele UMF "Iuliu Hațieganu", Cluj—Napoca
- “Disfunctia endoteliala la pacientii cu sindrom metabolic si ficat gras nonalcoolic sau steatohepatita nonalcoolica”, Angela Cozma, Olga Orășan, C. Vlad, N. Rednic, V. Negrean, Monica Lencu, Adiriana Fodor, Clinica Medicala IV, Centrul de Diabet si Boli de Nutritie, AL 6-lea congres National al FRDBN,
- “Clasificări în bolile renale – consens internațional, Ioana Para, Olga Orășan, Zilele UMF, „ Actualități în Medicina Internă”, masă rotundă Zilele UMF „Iuliu Hatieganu” 5 decembrie 2007
- “Clasificarea și principii de tratament în hipertensiunea arterială esențială”, Angela Cozma, Olga Orășan, Nicoleta Leach, Zilele UMF, „ Actualități în Medicina Internă”, masă rotundă Zilele UMF „Iuliu Hatieganu” 5 decembrie 2007
- „Disfunctia endoteliala in steatohepatita in ficatul gras nonalcoolic”, Angela Cozma, Olga Orășan, C. Vlad, Nicolae Rednic, Vasile Negrean, Simina Tarmure, Monica Lencu, Clinica Medicala IV, Zilele UMF „, Iuliu Hatieganu” 7 decembrie 2007
- “Anemia la pacientii cu hepatita cronica virala C tratati cu pegilatinterferon si ribavirina”. Olga Orășan, Nicolae Rednic, Teodora Alexescu, Angela Cozma, Ljubomir Petrov, Mircea Grigorescu, Monica Lencu. Al XXIX-lea simpozion național de gastroenterologie, hepatologie și endoscopie digestivă Cluj Napoca- 18-20 iunie 2009
- “Hairy Cell Leukemia”, Authors: Ioana Nastase, Daniela Nicoara, Andrei Olteanu
- Supervisers Asist. Univ. Dr. Olga Orasan, Medicalis 2008
- “Trombocitopenia in hepatitele cronice virale B si C”. Teodora Alexescu, Monica Lencu, Vasile Negrean, Olga Orasan, Nicolae Rednic.. Al XXIX-lea simpozion național de gastroenterology, hepatologie și endoscopie digestivă, Cluj Napoca, 18-20 iunie 2009

PUBLISHED BOOKS:

- „Semiologie clinică medicală”, Dorel Sâmpolean, Simina Țărmure, Florin Casoinic, Olga Orășan, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2008, ISBN 978-973-133-226-0
- „Semiologia bolilor metabolice si endocrine”, Monica Lencu, Vasile Negrean, Editura Sedan, 2009, ISBN 978-973-1844-12-1.

LANGUAGES: Romanian, Hungarian – advanced; English – B2 Cambridge level; French - medium