

STUDIUL PREVALENȚEI INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITIC B ÎN POPULAȚIA ADULTĂ A JUDEȚULUI IAȘI

Gabriela Zlate^{1,2}, Gabriela Ștefănescu^{1,2}, Iuliana Tarași¹, C. Stanciu^{1,2}

1) Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie,
Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon” Iași;
2) Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF THE HEPATITIS B VIRUS PREVALENCE IN THE COUNTY OF IAȘI (Abstract): AIMS: This study was aimed to evaluate the seroprevalence of hepatitis B virus (HBV) infection in the county of Iași, Romania, the possible risk factors of HBV transmission and to appreciate the clinical features of the infection. METHODS: A cross-sectional epidemiological study was conducted between July 2007- June 2008 among the adult population of county of Iași and was tried to identify the risk factors of HBV transmission. The sample consisted of 1200 adult subjects, registered on the list of six family physician praxis, three from an urban area and three from a rural area; it was used a questionnaire concerning the socio-demographic characteristics and potential risk factors. Serum samples were assayed for Ag HBs by 3rd generation ELISA. The subjects found with AgHBs positive completed their evaluation for indicators of liver disease (chronic hepatitis, cirrhosis or liver cancer). RESULTS: The HBsAg prevalence in adult population of county of Iași was 5,2% (42 persons: 31 were inactive carriers, 9 with chronic hepatitis, 2 with cirrhosis and none with liver cancer). We found male sex, old age, intrafamilial exposure, serious accidents, history of acute hepatitis B, sexual risk behavior, dental treatment, tattooing as the major independent risk factors of HBV transmission, CONCLUSIONS: The overall HBV prevalence in the county of Iași was 5,2%, similar to other countries of East European region. There are risk factors implicated in HBV infection. Optimal management of HBV infection requires lifelong routine monitoring of all patients to assess progression of liver disease, development of hepatocellular carcinoma, need for treatment, and response to treatment.

KEY WORDS: HEPATITIS B VIRUS; INFECTION; HEPATOCELLULAR CARCINOMA; EPIDEMIOLOGY; PREVALENCE; RISK FACTORS

SHORT TITLE: Prevalence of hepatitis B virus (HBV) in Iași county
Prevalența virusului hepatitei B (VHB) în județul Iași

HOW TO CITE: Zlate G, Ștefănescu G, Tarași I, Stanciu C. [Epidemiological study of the hepatitis B virus prevalence in the county of Iași]. *Jurnalul de chirurgie (Iași)*. 2012; 8(1): 15-21.

INTRODUCERE

Infecția cu virus hepatitic B (VHB) reprezintă una din cele mai importante boli infecțioase din lume, se estimează că există 350 de milioane de purtători VHB pe glob [1,2].

Prevalența infecției cu VHB variază considerabil, cu valori cuprinse între 0.1% și 20% , în diferite zone ale lumii, raportarea datelor exacte fiind dificilă datorită numărului mare de infecții asimptomatice, fie ele acute sau cronice [3-5]. Cronicizarea

infecției, în special prin consecințele sale pe termen lung, ciroza hepatică (CH) și carcinomul hepatocelular (CHC) [6,7], face ca patologia legată de VHB să reprezinte o problemă de sănătate publică la nivel mondial.

Incidența CHC este determinată de epidemiologia factorilor săi de risc [8]; pandemia prin infecția cu VHB reprezintă la nivel global factorul de risc predominant.

Zonele de pe glob în care prevalența CHC este cea mai ridicată sunt zonele cu

Received date: 11.09.2011

Accepted date: 20.10.2011

Correspondence to: Dr. Gabriela Zlate, medic primar gastroenterologie, doctorand U.M.F. „Gr.T. Popa” Iași
Centrul de Gastroenterologie și Hepatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență „Sf. Spiridon”, Iași
Bd. Independenței nr.1, 700111, Iași, România
Tel: 0040 (0) 232 24 08 22; Fax: 0040 (0) 232 21 77 81
e-mail: gabizlate@yahoo.com.

prevalență înaltă a infecției cu VHB, pacienții infectați cronic cu VHB prezintă un risc de 100 ori mai mare de evoluție spre CHC față de persoanele neinfectate din populația generală [9,10]. Interesarea cu precădere a vârstelor active are un impact dramatic asupra capacității de muncă a subiecților, costul serviciilor medicale necesită un efort financiar din partea statului și familiei.

Clasificarea stadială a CHC adoptată în vederea aprecierii ratei de supraviețuire, selectării și optimizării strategiilor terapeutice este Clasificarea Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). Pacienții aflați în stadiile BCLC 0 și A (doar aproximativ 25% fiind însă diagnosticați în acest stadiu) au un prognostic considerabil mai bun decât cei aflați în stadiile B, C sau D [11].

Terapia CHC trebuie adaptată stadiului bolii, tratamentul chirurgical poate fi curativ [12] în stadiile BCLC 0-A. Rezecția chirurgicală reprezintă opțiunea principală a tratamentului curativ pentru stadiile timpurii ale CHC, este indicată în cazul pacienților cu tumori localizate și de dimensiuni mici sau cu tumori apărute pe ficat non-cirotic.

Atunci când rezecția nu poate fi efectuată din cauze variate (tumora nu poate fi abordată chirurgical din motive anatomice, funcția reziduală hepatică după rezecție ar putea fi intens afectată sau tumora este multifocală, diseminată în ambii lobi hepatici) transplantul hepatic reprezintă o alternativă terapeutică [13].

Pacienții cu CHC cu extensie limitată dar cu vârsta înaintată sau comorbidități importante de altă natură sunt selectați mai ales pentru intervenții chirurgicale ablativ localizate, ca injectarea percutană cu etanol (PEI) sau ablația termică prin radiofrecvență (RFA), prezentând, cel puțin pe termen mediu, o evoluție postterapeutică similară cu rezecția sau transplantul hepatic.

Pentru pacienții cu CHC în stadii avansate (BCLC B și C) care nu pot fi controlate de terapia prin excizie locală, tratamentul paliativ rămâne singura opțiune terapeutică.

OBIECTIVE

Studiul a urmărit ca obiectiv principal determinarea prevalenței AgHBs în populația generală a județului Iași, iar ca obiective secundare identificarea factorilor de risc pentru infecția cu virusul hepatitic B precum și încadrarea într-un stadiu de boală [14] (purător inactiv, hepatită cronică activă, ciroză hepatică sau hepatocarcinom) a pacienților identificați cu Ag HBs.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul este unul de tip observațional transversal și a fost efectuat în populația adultă din județului Iași, în perioada iulie 2007 – iunie 2008, când s-a desfășurat *Programul național de evaluare a stării de sănătate a populației*. Județul Iași are o populație de 826.552 persoane (2008), din care 641.821 persoane cu vârsta peste 18 ani. Studiul a fost efectuat pe un eșantion probabilistic reprezentativ pentru populația adultă a județului Iași, selectând 1.200 persoane adulte de pe listele a șase medici de familie, câte 200 de pe lista fiecărui medic, trei medici desfășurându-și activitatea în mediul urban și trei în mediul rural. Selecția participanților la studiu s-a făcut prin pas de numărare cu start aleatoriu: prima și a patra persoană cu vârsta peste 18 ani care s-a prezentat la fiecare din cei 6 medici, în fiecare zi, în cadrul *Programului de evaluare a stării de sănătate*. Dintre acestea doar 810 persoane, cu vârsta cuprinsă între 18 și 75 ani, au completat chestionarul și au efectuat investigațiile recomandate, rămânând în studiu.

La prezentarea la medicul de familie pentru consultația în cadrul *Programului de evaluare a stării de sănătate*, stabilită în general la data de naștere a fiecărei persoane, cei selecționați au completat un chestionar, datele de identificare fiind confidențiale. Toți participanții au fost de acord să completeze chestionarul și datele obținute să fie folosite pentru prelucrări statistice. Chestionarul a fost completat în prezența medicului de familie și a cuprins date socio-demografice (vârstă, sex, mediu

de rezidență, nivel de școlarizare, statut socio-economic, date de stare civilă), date despre antecedentele medicale, activitatea sexuală, date privind unele practici (tatuaje, piercing), consumul de alcool, date despre existența unei persoane cu infecție cu VHB în familie sau în anturajul foarte apropiat. Conform programului de evaluare a stării de sănătate toate persoanele au efectuat un set de analize medicale (care a inclus și transaminazele), și li s-a determinat și AgHBs.

Determinarea AgHBs s-a realizat în trei laboratoare de referință din Iași, folosind metoda ELISA.

Pacienții identificați cu Ag HBs pozitiv au fost ulterior investigați în vederea stabilirii formei clinice de boală (purător inactiv, hepatita cronică activă, ciroza hepatică sau hepatocarcinom) prin explorări biochimice (probe hepatice), virusologice (Ag HBe, Ac anti HBe, Ac anti HD) și imagistice (ecografie abdominală).

Datele au fost centralizate în baze de date EXCEL și prelucrate folosind programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences). În prezentarea datelor s-au folosit intervalele de încredere la pragul de semnificație 95% (IC 95%), valoarea $p < 0,05$ fiind considerată semnificativă statistic, iar pentru testarea diferențelor s-au utilizat testele χ^2 și t-Student.

REZULTATE

Studiul a cuprins un grup de 810 persoane, cu vârste cuprinse între 18 și 75 ani, cu o vârstă medie de $45,54 \pm 14,08$ ani. Distribuția pe grupe de vârstă a evidențiat că persoanele peste 45 ani au fost majoritare (Tabel I).

Distribuția în funcție de sex a fost următoarea: 436 de femei (53,8%) și 374 de bărbați (46,2%), cu o frecvență ușor mai crescută a persoanelor de sex feminin, raportul cotelor F/M fiind de 1,2/1. În funcție de mediul de proveniență au predominant persoanele din mediul rural (59,9%), raportul cotelor R/U fiind de 1,5/1, poate și pentru faptul că noile zone rezidențiale din Iași sunt din punct de vedere

administrativ în mediul rural. De remarcă că deși în România populația urbană este majoritară (55%), în județul Iași 52,6% dintre locuitori își au reședința în mediul rural. Distribuția în funcție de ocupație evidențiază că 46,8% persoane sunt salariate, 34,1% de persoane sunt pensionare, 10,7% dintre subiecți sunt fără ocupație. În funcție de școlarizare, se observă ponderea crescută a persoanelor cu studii elementare (47%), 31,2% având liceu și 21,7% studii postliceale și superioare, cele cu studii elementare provin mai ales din mediul rural, în timp ce persoanele cu studii superioare provin preponderent din mediul urban ($\chi^2=183,07$; $GL^1=3$; $p < 0,001$).

AgHBs a fost determinat pozitiv la 5,2% dintre subiecți (42/810), cu o prevalență mai mare la bărbați 5,9% (22/374), față de femei 4,6% (20/436), diferență nesemnificativă din punct de vedere statistic ($\chi^2=0,45$; $GL=1$; $p=0,503$) (Tabel II).

Prevalența AgHBs a fost mai mare la persoanele din mediul urban (6,2%) față de cele din mediul rural ($\chi^2=0,73$; $GL=1$; $p=0,392$) (Tabel II).

Vârsta medie a celor AgHBs pozitiv a fost 43,31 ani, cei mai mulți (17/42) fiind din grupa de vârstă 50-59 ani (Tabel III), fără diferențe semnificative între bărbați și femei.

AgHBs pozitiv a fost determinat mai rar la cei cu studii superioare și la cei desfășoară o activitate; s-a întâlnit mai frecvent la cei căsătoriți. Cu toate acestea, între subiecții care au avut AgHBs pozitiv și cei fără AgHBs, din punct de vedere al școlarizării, nivelului socio-economic sau stării civile, diferențele înregistrate nu au fost semnificative statistic.

Dintre factorii de risc medicali următorii au fost corelați cu prezența AgHBs: antecedentele de hepatită acută B ($\chi^2=6,11$; $GL=1$; $p=0,013$), accidentele grave ($\chi^2=6,53$; $GL=1$; $p=0,011$), efectuarea unui tratament stomatologic ($\chi^2=4,02$; $GL=1$; $p=0,045$).

¹ GL: grade de libertate (degree of freedom - df)

Tabel I Distribuția pe grupe de vârstă

Grupe vârstă (ani)	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	>70
% din subiecți	2,83	20,98	18,51	15,30	19,25	11,74	11,11

Tabel II Corelația AgHBs cu sexul și mediul de proveniență

AgHBs		Sex		Mediul de proveniență		Total
		Bărbați	Femei	Urban	Rural	
pozitiv	N	22	20	20	22	42
	%	5,9	4,6	6,2	4,3	5,2
negativ	N	352	416	305	463	768
	%	96,1	95,4	93,8	95,5	94,8
Total	N	374	436	325	485	810
	%	100	100	100	100	100

Tabel III Distribuția AgHBs pe grupe de vârstă

Grupe vârstă (ani)	<20	20-29	30-39	40-49	50-59	>60
Număr subiecți	1	7	6	9	17	2

Nu s-a evidențiat o corelație semnificativă statistic cu intervențiile chirurgicale ($p=0,190$), tratamentul injectabil la domiciliu ($p=0,466$), spitalizările frecvente ($p=0,129$). Persoanele cu partener cunoscut cu infecție VHB sau care au recunoscut existența bolilor cu transmitere sexuală în antecedentele personale n-au prezentat corelație semnificativă cu prezența AgHBs ($p=0,308$, respectiv $p=0,636$), însă corelația s-a întâlnit semnificativ mai frecvent la persoanele cu parteneri sexuali multipli ($\chi^2=8,92$; $GL=1$; $p=0,003$) cu un risc relativ de peste 3 ori mai mare ($RR=3,29$; $IC95\%: 1,61\div 6,76$). Frecventarea saloanelor de manichiură / pedichiură și consumul crescut de alcool ($p=0,123$) nu au depășit pragul de corelație semnificativă cu AgHBs, dar prezența unui tatuaj s-a asociat semnificativ cu AgHBs ($\chi^2=5,37$; $GL=1$; $p=0,02$), reprezentând un risc relativ de 4,45 ori mai mare ($RR=4,45$; $IC95\%: 1,26\div 15,67$). Istoricul familial de infecție VHB sau existența unor persoane cu

infecție VHB în anturajul foarte apropiat a reprezentat un factor important de risc în corelarea cu AgHBs ($\chi^2=16,94$; $GL=2$; $p=0,0002$).

Raportat la forma clinică de boală, din cei 42 de subiecți identificați cu AgHBs pozitiv, 31 au fost purtători inactivi, 9 au avut hepatită cronică activă și 2 subiecți au fost diagnosticați cu ciroză compensată. De menționat că, în lotul studiat nu au fost diagnosticate cazuri de hepatocarcinom.

DISCUȚII

În țara noastră prevalența VHB este mai ridicată decât în Europa occidentală, România plasându-se în categoria țărilor cu endemicitate intermediară. Acest studiu a analizat prevalența AgHBs (marker al infecției cronice cu VHB) în populația generală adultă din județul Iași. Este un studiu observațional transversal [15], simplu și rațional, realizat în perioada desfășurării Programului de evaluare a stării de sănătate a populației, ceea ce a făcut ca

subiecții să fie mai ușor de contactat într-o perioadă limitată de timp și a asigurat o rată mare de participare [16]. Distribuția pe grupe de vârstă, sex și mediu de proveniență a eșantionului studiat a fost asemănătoare cu structura populației din județul Iași, în care populația rurală este majoritară. Prevalența obținută a fost de 5,2%, valoare comparabilă cu alte studii din literatura românească [17-20], în concordanță cu prevalența întâlnită în țările din zona mediteraneeană [1,20,21]. Majoritatea celor cu AgHBs au avut peste 40 ani, cei mai mulți fiind în grupa de vârstă 50-59 ani; scăderea prevalenței la vârste mai tinere [22,23] se explică prin ameliorarea condițiilor de îngrijire medicală, folosirea materialelor sanitare de unică folosință, dar și prin introducerea vaccinării obligatorii împotriva hepatitei virale B. Un număr mai mare de bărbați a prezentat AgHBs pozitiv, dar fără a se evidenția o diferență semnificativă statistic între bărbați și femei ($p=0,503$) întâlnită în alte studii [22,23]. Prevalența determinată a AgHBs fost mai mare în mediul urban (6,2%) față de mediul rural (4,5%), valoare însă nesemnificativă statistic ($p=0,392$).

Factorii de risc care se corelează cu infecția cu VHB, medicali și nemedicali, variază ca semnificație statistică în diverse studii [24-27]. În acest studiu următorii factorii de risc s-au corelat semnificativ statistic cu prezența AgHBs:

- antecedente de hepatită acută virală B (**$p=0,013$**);
- accidente grave (**$p=0,011$**) cu un risc relativ de 3,64 ori mai mare (RR=3,64; IC95%: 1,54÷8,58);
- tratamente stomatologice (**$p=0,045$**), cu un risc relativ de 1,90 ori mai mare (RR=1,90; IC95%: 1,05÷3,42);
- persoanele cu parteneri sexuali multipli ($\chi^2=8,92$; GL=1; **$p=0,003$**) cu un risc relativ de peste 3 ori mai mare (RR=3,29; IC95%: 1,61÷6,76);
- existența unui tatuaj ($\chi^2=5,37$; GL=1; **$p=0,02$**), cu un risc relativ de 4,45 ori mai mare (RR=4,45; IC95%: 1,26÷15,67);

- contact intrafamiliar cu persoane cu hepatită cronică ($\chi^2=16,94$; GL=2; $p=0,0002$) sau cu infecție cronică VHB ($\chi^2=27,10$; GL=2; **$p=0,000001$**).

Nu s-a identificat o corelație semnificativă statistic cu următorii factori de risc: nivel socio-economic, intervenții chirurgicale, tratament injectabil la domiciliu, spitalizări frecvente, boli cu transmitere sexuală, vârsta debutului în viața sexuală, parteneri sexuali infectați cu HVB, consumul de alcool, efectuarea manichiurii / pedichiurii în saloane specializate.

Istoria naturală a infecției cronice VHB este binecunoscută: în absența terapiei antivirale o proporție importantă a subiecților infectați vor evolua spre ciroză hepatică și vor deceda prin complicațiile acesteia [28], identificarea și tratarea acestora devine imperativă.

Studiul s-a bazat pe un număr limitat de subiecți și este posibil să nu reflecte cu acuratețe prevalența AgHBs în populația generală; nu a fost analizată populația sub 18 ani, iar în România din 1995 este implementată vaccinarea obligatorie a nou-născuților și sugarilor împotriva hepatitei B, ceea ce ar putea face ca prevalența să fie mai scăzută decât cea determinată [29]. De asemenea prevalența poate să varieze în diverse regiuni și pe grupe diferite de populație [22,30,31]. În același timp, deși virusul B este un factor major în dezvoltarea CHC, în eșantionul studiat nu au fost diagnosticate cazuri de hepatocarcinom. Aceasta se explică prin faptul că screeningul a fost realizat în populația generală, numărul de subiecți identificați cu infecție cronică cu virus B a fost relativ mic, puțini dintre ei fiind în stadiul de ciroză hepatică.

Ca urmare, pentru depistarea precoce a CHC la persoanele cu infecție cu VHB (esențială pentru un tratament curativ), este justificată supravegherea celor cu risc crescut (bărbații peste 45 ani, pacienții cu ciroză și cei cu istoric familial de CHC), prin examen ecografic abdominal și determinarea alfa-fetoproteinei (AFP) la 6 luni. Se pare că supraveghere nu este cost-eficientă pentru toți subiecții cu infecție

cronică cu VHB, unii autori recomandă totuși ca purtătorii inactivi să facă o determinare a trans-aminazelor și AFP la 6 luni.

CONCLUZII

În România prevalența infecției cu VHB este situată la valori intermediare, similare cu cele înregistrate în alte țări din Europa de Sud-Est și este mai mare la bărbații cu vârstă peste 45 de ani.

O supraveghere sero-epidemiologică constantă este esențială pentru monitorizarea prevalenței infecției cu VHB, controlul transmiterii virusului, organizarea programelor de tratament și prevenție, pentru a aloca cât mai judicios resursele existente. În același timp, această conduită preventivă adoptată la cazurile cu risc crescut pentru dezvoltarea CHC, permite diagnosticul în stadii precoce, terapeutic utile, îmbunătățind semnificativ prognosticul.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu declară niciun conflict de interes.

BIBLIOGRAFIE

- World Health Organization, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response. Hepatitis B; 2002. Report No.: WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2.
- Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol.* 2005; 34(6): 13-29.
- Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009; 50: 1-36.
- Custer B, Sullivan SD, Hazlet TK et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. *J Clin Gastroenterol.* 2004; 10(Suppl): S158-S168.
- Rantala M, van de Laar MJ. Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe – a review. *Euro Surveill.* 2008; 13(21): pii: 18880.
- Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14(27): 4300.
- Grigorescu M, Radu C, Pascu O et al. Etiological profile of chronic hepatitis and liver cirrhosis in Romania. A multicentre study. *Rom J Gastroenterol.* 2001; 10: 199-204.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74-108.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006; 295: 65-73.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology.* 2006; 130: 678-686.
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 693-699.
- Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 1990;107: 511-520.
- Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology.* 2001; 33:1394-403.
- McMahon BJ. The natural history of chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology.* 2009; 49: S45–S55.
- Fabris P, Baldo V, Baldovin T, Bellotto E, Rasso M, Trivello R, Tramarin A, Tositti G, Floreani A. Changing epidemiology of HCV and HBV infections in Northern Italy: a survey in the general population. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42(5): 527-532
- Pendino GM, Mariano A, Surace P, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a Mediterranean town. *Hepatology.* 2005; 41: 1151-1159.
- Molnar GB, Popa S, Jebeleanu C, Damian C. Studiul prevalenței markerilor serici ai infecției cu virusurile hepatitelor în anamneza epidemiologică a populației. *Bacteriol Virusol Parazitol Epidemiol.* 1994; 30: 141-150.
- Voiculescu M, Laura Iliescu, Camelia Ionescu et al A Cross-Sectional Epidemiological Study of HBV, HCV, HDV and HEV Prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern Regions of Romania. *J Gastrointest Liver Dis.* 2010; 19(1): 43-48.
- Gheorghie L, Csiki IE, Iacob S, Regep L. Prevalence of HBV infection in Romania. *J Gastrointest Liver Dis* [in press].

20. Gay N, Edmunds W, Bah E, Nelson C. Estimating the global burden of hepatitis B. World Health Organization, Department of Vaccines and Biologicals, Geneva 2001; 34: 349A.
21. Allain JP. Epidemiology of Hepatitis B and genotypes. *J Clin Virol.* 2006; 36: S12-S17.
22. Turkish Association for the Study of Liver-Chronic Hepatitis B Guidelines. *Turk J Gastroenterol.* 2008; 19: 207-230.
23. Gogos CA, Fouka KP, Nikiforidis G et al. Prevalence of hepatitis B and C virus infection in the general population and selected groups in South-Western Greece. *Eur J Epidemiol.* 2003; 18: 551-557.
24. Fattovich G, Brollo L, Giustina G et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut.* 1991; 32(3): 294-298.
25. Shahnaz S, Reza B, Seyed-Moayed A. Risk factors for chronic Hepatitis B infection: a case controlled study. *Hepatitis Monthly.* 2005; 5(4): 109-115.
26. Widjaja D, Yarlagadda S, Singu BS et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis-B virus infection in an urban hospital. *Natl Med Assoc.* 2007; 99: 384-388.
27. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol.* 2008; 48(2): 200.
28. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15(Suppl): E25-E30.
29. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev.* 2006; 28: 112-125.
30. Wang CS, Chang TT, Yao WJ, Chou P. Comparison of hepatitis B virus and hepatitis C virus prevalence and risk factors in a community-based study. *Am J Trop Med Hyg.* 2002; 66: 389-393.
31. Ribeiro NR, Campos GS, Angelo AL et al. Distribution of hepatitis B virus genotypes among patients with chronic infection. *Liver Int.* 2006; 26: 634-642.

