

**Meta-analysis**

## Prevalence of Hepatitis B genotypes worldwide and in Iran: A meta-analysis

Kosar Baghernezhad<sup>1</sup>, Mohammadhossein Somi<sup>2</sup>, Dara Rahmanpour<sup>2</sup>, Morteza Ghojzadeh<sup>3</sup>, Leila Rsootamizadeh<sup>3</sup>, Masood Shirmohammadi<sup>2</sup>, Hanieh Salehi-pourmehr<sup>3</sup>, Amirreza Naseri<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Research Center for Liver and Gastrointestinal Diseases, Tabriz University of medical sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Research Center for Evidence-Based Medicine, Iranian EBM Centre: A Joanna Briggs Institute (JBI) Center of Excellence, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

**ARTICLE INFO****Article History:**

Received: 6 Aug 2022

Accepted: 1 Dec 2022

ePublished: 1 Jan 2023

**Keywords:**

- Hepatitis B
- Genotype
- Iran

**Abstract**

**Background.** Chronic hepatitis B is associated with different long-term outcomes in various regions. One of the critical predictors of clinical outcomes is the genotype of Hepatitis B virus (HBV). The current study investigated the frequency of worldwide and Iranian national HBV genotypes.

**Methods.** Electronic search was performed through Medline (via Ovid), Embase, Web of Science, and Persian databases. Furthermore, the references of eligible articles were manually checked. The quantitative synthesis was conducted using the 2nd version of comprehensive Meta-analysis software (CMA.2).

**Results.** In total, 5817 records were retrieved, and after removing duplicate studies, 3701 were screened at the title/abstract level. A total of 350 eligible studies were identified in the end. D genotype had the highest frequency (43.50%; 95% CI: 39.60 to 47.50), and the H genotype had the lowest frequency (1.2%; 95% CI: 0.6 to 2.7) globally. In 29 studies conducted in Iran (97.0%), genotype D was identified. Genotype E was the most prevalent in the African Region, followed by A in the American Region, B and C in the South-East Asian Region, D in the European Region, and C in the Western Pacific Region.

**Conclusion.** The most prevalent genotype of HCV worldwide and in Iran is D. Furthermore, HBV genotype frequencies vary according to WHO regions. A prediction of progression could be made based on these results.

**Practical Implications.** 1. According to the results of the meta-analyses, the D genotype had the highest frequency (43.50%; 95% CI: 39.60 to 47.50) and the genotype H had the lowest frequency (1.2%; 95% CI: 0.6 to 2.7) globally.

2. In 29 studies conducted in Iran (97.0%), genotype D was identified.

3. Genotype E was the most prevalent in the African Region, followed by A in the American Region, B and C in the South-East Asian Region, D in the European Region, and C in the Western Pacific Region.

**How to cite this article:** Baghernezhad K, Somi M H, Rahmanpour D, Ghojzadeh M, Rsootamizadeh L, Shirmohammadi M, Salehi-pourmehr H, Naseri A R. Prevalence of Hepatitis B genotypes worldwide and in Iran: A meta-analysis. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2023; 44(6): doi: 10.34172/mj.2023.001. Persian.

\*Corresponding author; Email: amirx2eza@gmail.com; naseria@tbzmed.ac.ir

© 2022 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## Extended Abstract

### Background

Hepatitis B is one of the most serious health problems worldwide which is estimated to affect approximately 350 million patients. A high rate of infection in Africa, Asia, and the Western Pacific region, an intermediate prevalence in Southern and Eastern Europe, and low frequency in Western Europe, North America, and Australia were reported in previous studies. Based on the WHO reports, 887,000 people died from Hepatitis B in 2015, mostly from cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Chronic hepatitis B is associated with different long-term outcomes in numerous countries. It has been shown that one of the significant predictors of clinical outcomes in these patients is the HBV genotype.

The virus has been classified based on 8 genotypes that vary across numerous geographical regions. The capital letters A to H designate HBV genotypes. In Asian countries, mostly B and C genotypes were observed; however, in European countries, G and H genotypes are predominant. It seems that the route of exposure has an essential role in the geographic distribution of HBV genotypes. There is a greater prevalence of genotypes B and C in high-endemic regions. Given the HBV genotype's critical role in the disease's progression, it is essential to investigate its distribution in different areas. Despite similar investigations in this field, no comprehensive study has been conducted regarding the frequency of different genotypes of HBV in Iran by searching the Persian databases. Accordingly, in this article, the frequency of HBV genotypes at the global level and also in Iran has been investigated.

### Methods

#### *Data sources and search strategy*

We searched Medline (via Ovid), Embase, and Web of Science, as well as Persian databases such as Magiran, Iranmedex, and IranDoc for the published articles until August 2020. Keywords were selected based on MeSH terms and included (but were not limited to): Hepatitis B/epidemiology, Hepatitis B/genetics; Hepatitis B, Chronic/epidemiology;

Hepatitis B, Chronic/genetics; Carcinoma, Hepatocellular/genetics; Hepatocellular/epidemiology.

The references of eligible articles were manually searched for further studies not identified through electronic search.

#### *Study selection*

The articles were included if they report the frequency of HBV genotype in patients with hepatitis B. Animal studies, other types of articles like editorials and review articles, as well as articles published in different languages other than English or Persian, were excluded if the English abstract did not contain sufficient data. One researcher screened the results to remove duplicate data, and two independent researchers screened the remaining records to identify the article that met the inclusion criteria. Ultimately, two independent researchers independently obtained and evaluated the full texts of the remaining articles.

#### *Data extraction*

Two independent researchers extracted the relevant data. For each eligible study, one reviewer extracted the data about the authors, publication date, method, sample size, and frequency of different genotypes, and then the results were checked by a second researcher. Disagreements were resolved through discussion or consultation with a third researcher.

#### **Statistical analysis**

The Comprehensive Meta-Analysis version 2.0 (CMA.2) was used for the meta-analyses. Heterogeneity between the studies was determined using the Q statistic and  $I^2$ . In the current study,  $I^2 > 50\%$  and also a significance level of  $P < 0.10$  for Cochran's Q were considered clinically important heterogeneity<sup>8,9</sup>. Based on heterogeneity analysis, a fixed or random-effect model was used.

### Results

#### *Search Results*

5817 titles were retrieved through a database search. After removing the duplicate studies, 3701

were assessed in the title/abstract step, and finally, 350 articles met our predefined inclusion criteria (Figure 1). Details of the included studies are presented in Table s1.

### *Sample characteristics*

The sample size of included studies ranged from 10 to 4430 cases. Of included studies, the sample size in 41% of studies was less than 100 cases and approximately 5% of studies was more than 1000 cases. Most of the studies used sequencing for the determination of the HBV genotype. Globally, Genotype D is estimated to account for more HBV cases, followed by genotype A and C (Table 1).

### *Meta-analysis results*

Three-hundred-fifty-one studies were identified as eligible for meta-analysis. The meta-analysis was performed separately for 8 different genotypes of HVB (A-H) and 6 different WHO regions, including the African Region, Region of the Americas, South-East Asian Region, European Region, Eastern Mediterranean Region, Western Pacific Region.

Worldwide, among different genotypes of HBV, genotype D had the highest frequency (43.50%; 95% CI: 39.60 to 47.50), and genotype H had the lowest frequency (1.2%; 95% CI: 0.6 to 2.7) (Table 2). The

results of meta-analyses of HBV genotype by WHO regions are presented in table 2. According to the results, the most prevalent genotype in the Africans was genotype E, in the Americans was genotype A; in South-East Asian were genotype B and C; in the European and Eastern Mediterranean Region was genotype D and in the Western Pacific was genotype C. We also analyzed the different genotypes of HBV among the included studies in Iran. D genotype was identified in 29 studies conducted in Iran (97.0%). In addition, genotype B was the second most frequent genotype (Figure 2, 3). Publication bias was observed in the frequency of all genotypes except genotype H and all WHO regions (Figure 4).

### *Conclusion*

The current study showed that genotypes D and C had the highest frequency globally, and genotype H had the lowest frequency. Moreover, the most prevalent genotype in the Africans was genotype E; in the Americans was genotype A; in South-East Asia were genotype B and C; in the European and Eastern Mediterranean Region was genotype D; and in the Western Pacific, was genotype C. From a practical point of view, the the current study's results could be used to predict disease progression in each region.

## شیوع ژنوتیپ‌های هیاتیت B در سراسر جهان و ایران: یک مطالعه فراتحلیل

کوثر باقرنژاد<sup>۱</sup>، محمدحسین صومی<sup>۲</sup>، دارا رحمان پور<sup>۳</sup>، مرتضی قوجازاده<sup>۳</sup>، لیلا رستمی زاده<sup>۳</sup>، مسعود شیرمحمدی<sup>۲</sup>، هانیه صالحی پورمهر<sup>۳</sup>، امیررضا ناصری<sup>۳\*</sup>

<sup>۱</sup>کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup>مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات پزشکی مبتنی بر شواهد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

### چکیده

**زمینه.** بیماری هیاتیت B مزمن با عوارض بلندمدت متفاوتی در مناطق مختلف، همراه است. یکی از عوامل مهم پیش‌بینی کننده عوارض بالینی، ژنوتیپ ویروس هیاتیت B (HBV) می‌باشد. در این مطالعه، توزیع و فراوانی ژنوتیپ‌های HBV بررسی شده است.

**روش کار.** جستجوی الکترونیکی مقالات موجود در Web of Science، Embase، Medline و همچنین پایگاه‌های داده‌ی به زبان فارسی تا اوت ۲۰۲۰ انجام شد. همچنین لیست منابع مقالات منتخب به صورت دستی بررسی شدند. فراتحلیل توسط نسخه دوم نرم‌افزار جامع فراتحلیل (CMA2) انجام گرفت.

**یافته‌ها.** در مجموع ۵۸۱۷ مطالعه بازبای شد و بعد از حذف نتایج تکراری، ۳۷۰۱ مقاله مورد غربالگری در سطح عنوان و چکیده قرار گرفت. در نهایت، ۳۵۰ مقاله منتخب شناسایی شدند. با توجه به نتایج این فراتحلیل، ژنوتیپ D بیشترین فراوانی (۴۳/۵۰ درصد، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۴۷/۵۰ تا ۳۹/۶۰) و ژنوتیپ H کمترین فراوانی (۱/۲۰ درصد، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۷۰ تا ۰/۶۰ درصد) در جهان داشتند. در ۲۹ مطالعه‌ای که در ایران انجام شده بودند، ژنوتیپ D در ۹۷ درصد مطالعات شناسایی شد. شایع‌ترین ژنوتیپ در منطقه آفریقا، ژنوتیپ E، در آمریکا ژنوتیپ A، در جنوب آسیا ژنوتیپ‌های B و C، در اروپا و مدیترانه شرقی ژنوتیپ D و در نهایت در منطقه غربی اقیانوس آرام ژنوتیپ C بود.

**نتیجه‌گیری.** شایع‌ترین ژنوتیپ HBV در جهان و همچنین در ایران، ژنوتیپ D است. علاوه بر این، فراوانی ژنوتیپ‌های ویروس هیاتیت B در هر منطقه تقسیم‌بندی شده توسط سازمان بهداشت جهانی متفاوت است. این نتایج می‌توانند در پیش‌بینی پیش‌آگهی در بیماران استفاده شوند.

**پیامدهای عملی.** بر اساس نتایج متاآنالیز، ژنوتیپ D بیشترین فراوانی و ژنوتیپ H کمترین فراوانی را در سطح جهانی داشت. ژنوتیپ D در ۲۹ مطالعه در ایران شناسایی گردید (۹۷ درصد). شایع‌ترین ژنوتیپ در منطقه آفریقا ژنوتیپ E، در آمریکا ژنوتیپ A، در جنوب آسیا ژنوتیپ‌های B و C، در اروپا و مدیترانه شرقی ژنوتیپ D و در منطقه غرب اقیانوس آرام ژنوتیپ C بود.

### اطلاعات مقاله

#### سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۱/۵/۱۵  
پذیرش: ۱۴۰۱/۸/۱۰  
انتشار برخط: ۱۴۰۱/۱۰/۱

#### کلیدواژه‌ها:

- هیاتیت B
- ژنوتیپ
- ایران

### مقدمه

کارسینوما بوده‌است.<sup>۷</sup> هیاتیت B مزمن با عوارض طولانی مدت متفاوتی در کشورهای مختلف همراه است.<sup>۸</sup> طبق بررسی‌های انجام شده، یکی از عوامل پیش‌بینی کننده عوارض بالینی در این بیماران ژنوتیپ ویروس هیاتیت B (HBV) است. HBV بر اساس ۸ ژنوتیپ، که در مناطق جغرافیایی مختلف پراکنده است، تقسیم‌بندی شده‌است.

ژنوتیپ‌های ویروس هیاتیت B با حروف بزرگ A تا H نام‌گذاری شده‌اند. ژنوتیپ‌های متفاوت در مناطق مختلف گزارش شده‌اند. به طور مثال، در کشورهای آسیایی، ژنوتیپ‌های B و C

هیاتیت B، یکی از معضلات بزرگ مرتبط با سلامتی در جهان است. تقریباً ۳۵۰ میلیون نفر در جهان به این ویروس مبتلا هستند.<sup>۲،۱</sup> طبق گزارشات مطالعات انجام شده، این عفونت در آفریقا، آسیا، غرب اقیانوس آرام، شیوع بالا، در شرق و جنوب اروپا، شیوع متوسط و در غرب اروپا، شمال آمریکا و استرالیا، شیوع کم داشته‌است.<sup>۳-۶</sup>

با توجه به گزارش سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۱۵، هیاتیت B علت مرگ ۸۸۷۰۰۰ نفر بر اثر سیروز و هپاتوسلولار

\* نویسنده مسئول: ایمیل naseria@tbzmed.ac.ir; amirx2eza@gmail.com

حق تالیف برای مولفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

شامل نام نویسنده اول، سال انتشار، روش کار، تعداد نمونه و فراوانی ژنوتیپ‌های مختلف را استخراج کرده و سپس پژوهشگر دوم نتایج را بررسی کرد. هرگونه اختلاف نظر با بحث یا مشورت با پژوهشگر سوم حل شد.

### تحلیل آماری

نسخه دوم نرم‌افزار جامع فراتحلیل (CMA.2) برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. ناهمگونی بین مطالعات با روش آماری Q و  $I^2$  تعیین شد. در این فراتحلیل  $I^2$  بیشتر از ۵۰ درصد و سطح معنادار  $P < 0.01$  برای Q کارین به عنوان ناهمگونی قابل توجه در نظر گرفته شده‌است و بر پایه‌ی آن، مدل Fixed effect یا Random effect، استفاده شده است.

### یافته‌ها

#### یافته‌های جستجو

۵۸۱۷ عنوان طی جستجو پایگاه‌های داده به دست آمدند که بعد از حذف مقالات تکراری ۳۷۰۱ مورد در مرحله عنوان/چکیده بررسی شد و در پایان ۳۵۰ مقاله به معیارهای ورود از پیش تعیین‌شده رسیدند (شکل ۱). جزئیات مقالات وارد شده در جدول ۱ آورده شده‌است.

#### مشخصات عمومی مقالات

اندازه نمونه در مطالعات مشمول در محدوده ۱۰ تا ۴۴۳۰ مورد بود. در ۴۱ درصد این مطالعات اندازه نمونه کمتر از ۱۰۰ مورد و در ۵ درصد مطالعات بیش از ۱۰۰۰ مورد بوده‌است. بیشتر مطالعات برای تعیین ژنوتیپ HBV از توالی‌یابی استفاده کرده بودند. به طور جهانی، ژنوتیپ D در موارد بیشتری از هپاتیت B شناسایی شد و بعد از آن ژنوتیپ‌های A و C به ترتیب شایعتر بودند (جدول ۱).

#### نتایج فراتحلیل

سید و پنجاه و یک مقاله منتخب برای فراتحلیل شناسایی شدند. این فراتحلیل برای ۸ ژنوتیپ مختلف از HBV که با A-H مشخص شده بود و همچنین ۶ منطقه مختلف تقسیم بندی شده توسط WHO شامل آفریقا، آمریکا، جنوب آسیا، اروپا، شرق مدیترانه و غرب اقیانوس آرام انجام گرفت.

در سراسر جهان در بین ژنوتیپ‌های مختلف HBV، ژنوتیپ D بیشترین فراوانی را داشت (۴۳/۵۰ درصد، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۴۷/۵۰ تا ۳۹/۶۰ درصد) و ژنوتیپ H کمترین فراوانی را

بیشتر دیده شده‌اند. درحالی که در کشورهای اروپایی ژنوتیپ‌های G و H گزارش شده‌اند.<sup>۹</sup> به نظر می‌رسد مسیر مواجهه نقش مهمی در پراکندگی جغرافیایی ژنوتیپ‌های ویروس هپاتیت B دارد. به طور مثال، ژنوتیپ B و C بیشتر در مناطق بسیار اندمیک شایع هستند.<sup>۱۱،۱۰</sup>

با در نظر گرفتن نقش مهم ژنوتیپ این ویروس در پیش‌آگهی این بیماری، بررسی پراکندگی ژنوتیپ‌های HBV در مناطق مختلف جهان حائز اهمیت است. با وجود بررسی‌های مشابه در این حوزه، تاکنون مطالعه‌ی جامعی در ارتباط با فراوانی ژنوتیپ‌های متفاوت HBV در کشور ایران و با جست‌وجوی منابع فارسی زبان انجام نشده است. بر همین اساس، در این مقاله، فراوانی ژنوتیپ‌های HBV در سطح جهانی و نیز کشور ایران بررسی شده‌است.

### روش کار

#### منابع/اطلاعات و روش جستجو

ما سایت‌های Medline، Embase، web of science، همچنین پایگاه‌های داده فارسی مثل Magiran، Iranmedex، IranDoc را برای یافتن مقالات منتشر شده تا اوت ۲۰۲۰ جستجو کردیم. کلمات کلیدی که بر اساس MeSH انتخاب شدند (ولی به آن محدود نشد) شامل موارد زیر بود:

Hepatitis B/epidemiology, Hepatitis B/genetics; Hepatitis B, Chronic/epidemiology; Hepatitis B, Chronic/genetics; Carcinoma, Hepatocellular/genetics; Hepatocellular/epidemiology

لیست منابع مقالات انتخاب شده نیز به صورت دستی برای یافتن مطالعاتی که در جستجوی الکترونیک شناسایی نشده بودند، بررسی شد.

#### انتخاب مقالات

مقالات زمانی وارد مطالعه شدند که در آن‌ها فراوانی ژنوتیپ HBV در بیماران هپاتیت B گزارش شده بود. مطالعات حیوانی، سرمقالات، مقالات مروری، و نیز مقالاتی که در زبانی غیر از انگلیسی و فارسی منتشر شده بودند از مطالعه خارج شدند. یکی از پژوهشگران وظیفه بررسی نتایج برای حذف موارد تکراری و دو پژوهشگر به طور جداگانه وظیفه بررسی موارد باقی مانده را از نظر معیارهای ورود را داشتند. در نهایت، متن کامل موارد باقی مانده توسط دو پژوهشگر به طور مستقل مورد بررسی قرار گرفت.

#### استخراج داده

دو پژوهشگر به طور جداگانه اطلاعات مرتبط را استخراج کردند. برای هر مطالعه‌ی انتخاب شده، یک فرد مرورگر، اطلاعات



داشت (۱/۲۰ درصد، فاصله اطمینان ۹۵ درصد: ۲/۷۰ تا ۰/۶۰ درصد) (جدول ۲). نتایج فراتحلیل ژنوتیپ HBV در مناطق تقسیم‌بندی شده توسط WHO در جدول ۲ گزارش شده‌اند. با توجه به نتایج، شایع‌ترین ژنوتیپ در منطقه آفریقا ژنوتیپ E، در منطقه آمریکا ژنوتیپ A، در منطقه جنوب آسیا ژنوتیپ B و C، در منطقه اروپا و مدیترانه‌ی شرقی ژنوتیپ D و در منطقه غرب اقیانوس آرام

ژنوتیپ C بود. همچنین ما ژنوتیپ‌های مختلف HBV در بین مطالعاتی که در ایران انجام شده‌بودند را تحلیل کردیم. ژنوتیپ D در ۲۹ مطالعه مشمول شناسایی شده بود (۹۷ درصد) و ژنوتیپ B دومین ژنوتیپ شایع می‌باشد (شکل ۳ و ۲). خطای انتشار در فراوانی تمام ژنوتیپ به جز ژنوتیپ H و در تمام مناطق تقسیم‌بندی شده توسط WHO دیده شد (شکل ۴).

جدول ۱. فراوانی انواع ژنوتیپ‌های هیاتیت ب

ژنوتیپ	تعداد مطالعات	اندازه اثر و فاصله اطمینان ۹۵ درصد		دودامنه null تست		هتروژنیته	
		کران بالا	کران پایین	Z-value	P-value	Q-value	P-value
G*	۱۴	۷/۶۰	۲/۷	-۵/۵۰۸	<۰/۰۰۱	۴۹۲/۴۴	۱۳
F*	۷۱	۱۰/۸	۸/۴۰	-۱۴/۶۸	<۰/۰۰۱	۲۲۳۹/۷۲	۷۰
B*	۱۵۵	۲۵/۶۰	۲۲/۵۰	-۱۲/۳۱	<۰/۰۰۱	۹۵۵۱/۸۹	۱۵۴
C*	۲۰۳	۳۵/۸۰	۳۱/۹۰	-۶/۶۲	<۰/۰۰۱	۱۳۷۵۰/۲۹	۲۰۲
D*	۲۶۴	۴۳/۵۰	۳۹/۶۰	-۳/۲۰۳	<۰/۰۰۱	۱۱۳۲۳/۲۴	۲۶۳
A*	۲۱۸	۲۵	۲۲/۱	-۱۳/۱۷	<۰/۰۰۱	۸۸۷۳/۰۵	۲۱۷
E*	۸۲	۱۸/۳	۱۳/۶	-۸/۲۹۱	<۰/۰۰۱	۲۷۷۴/۹۸	۸۱
H**	۱۲	۱/۲	۰/۶	-۱۰/۷۱	<۰/۰۰۱	۸۷/۰۹	۱۱

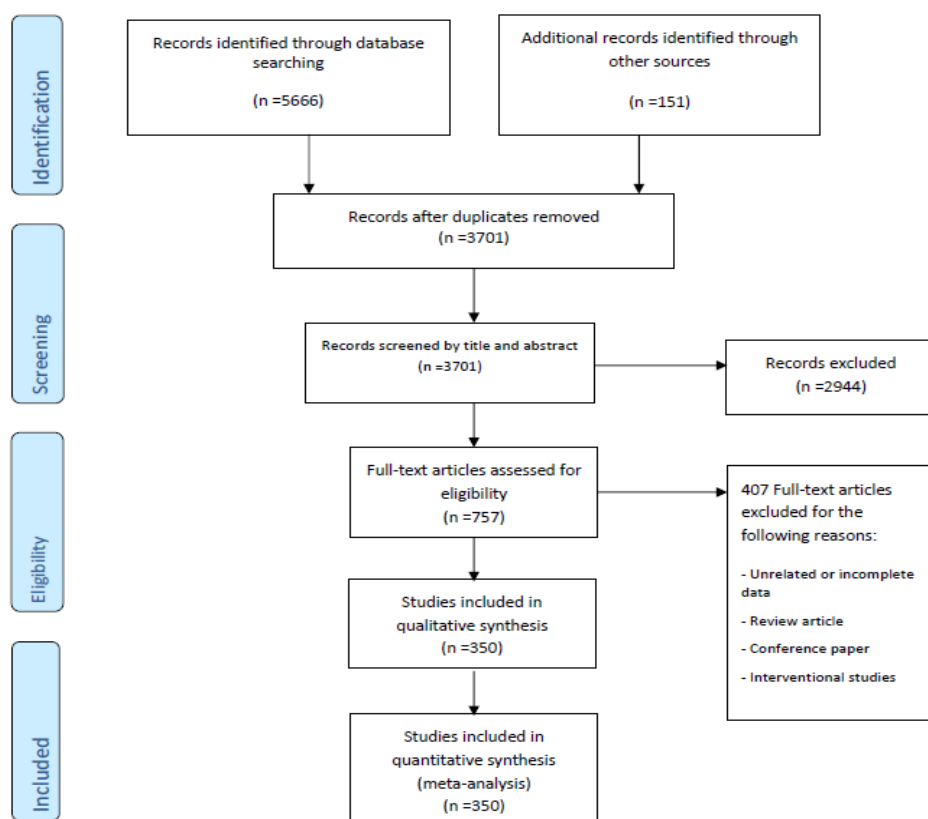
\*Random effect model

\*\* Fixed effect model

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپ‌های HBV بر اساس مناطق سازمان جهانی بهداشت (بر اساس مدل رندوم)

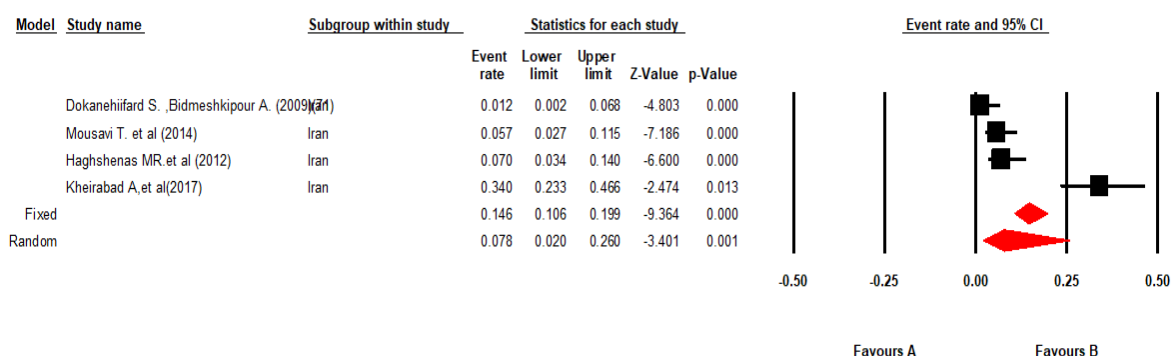
ژنوتیپ HBV	مناطق WHO	تعداد مطالعات	اندازه اثر و فاصله اطمینان ۹۵ درصد		دودامنه null تست		هتروژنیته	
			کران بالا	کران پایین	Z-value	P-value	Q-value	P-value
A	آفریقا	۴۱	۰/۴۲۸	۰/۳۲۴	-۱/۲۸۸	۰/۱۹۸	۱۲۶۳/۰۱۱	۴۰
	آمریکا	۶۳	۰/۳۸۳	۰/۳۲۰	-۳/۴۱۵	<۰/۰۰۱	۲۷۶۹/۵۶۴	۶۲
	جنوب شرق آسیا	۲۵	۰/۱۵۸	۰/۱۱۶	-۹/۱۶۲	<۰/۰۰۱	۲۹۰/۱۲۵	۲۴
	اروپا	۳۸	۰/۳۲۰	۰/۲۷۳	-۶/۵۹۱	<۰/۰۰۱	۸۰۷/۷۱۷	۳۷
	مدیترانه شرقی	۲۴	۰/۱۴۹	۰/۰۹۸	-۷/۱۸۳	<۰/۰۰۱	۴۸۰/۱۴۸	۲۳
	غرب اقیانوس آرام	۲۷	۰/۰۴۱	۰/۰۲۶	-۱۳/۵۵۸	<۰/۰۰۱	۵۱۲/۷۶۴	۲۶
B	آمریکا	۲۴	۰/۱۲۲	۰/۰۷۷	-۷/۷۴۶	<۰/۰۰۱	۱۵۷۶/۹۹۵	۲۳
	جنوب شرق آسیا	۲۲	۰/۴۴۸	۰/۳۳۹	-۰/۸۸۲	۰/۳۷۸	۶۷۴/۳۱۱	۲۱
	اروپا	۲۱	۰/۰۸۷	۰/۰۴۸	-۷/۲۳۰	<۰/۰۰۱	۶۸۰/۹۶۴	۲۰
	مدیترانه شرقی	۱۳	۰/۱۳۰	۰/۰۶۸	-۵/۱۴۲	<۰/۰۰۱	۲۳۸/۵۵۶	۱۲
	آفریقا	۴	۰/۴۷۵	۰/۱۱۷	-۰/۱۰۳	۰/۹۱۸	۱۲۷/۰۲۸	۳
	غرب اقیانوس آرام	۷۱	۰/۳۵۲	۰/۳۰۴	-۵/۴۵۱	<۰/۰۰۱	۵۱۸۰/۹۳۹	۷۰
C	آمریکا	۳۰	۰/۱۲۷	۰/۰۸۸	-۹/۳۵۹	<۰/۰۰۱	۱۷۴۰/۱۷۷	۲۹
	آفریقا	۵	۰/۲۵۰	۰/۰۵۳	-۱/۲۰۷	۰/۲۲۷	۱۶۳/۷۹۹	۴
	جنوب شرق آسیا	۴۷	۰/۴۴۰	۰/۳۶۴	-۱/۴۸۴	<۰/۰۰۱	۱۴۷۵/۲۸۹	۴۶
	اروپا	۲۴	۰/۰۷۸	۰/۰۵۰	-۱۰/۴۱۸	<۰/۰۰۱	۳۷۵/۶۱۸	۲۳
	مدیترانه شرقی	۱۵	۰/۱۸۰	۰/۱۱۵	-۵/۵۸۸	<۰/۰۰۱	۲۰۲/۶۴۳	۱۴
	غرب اقیانوس آرام	۸۲	۰/۵۹۰	۰/۵۳۳	۳/۰۵۶	۰/۰۰۲	۶۰۶۸/۱۲۴	۸۱

۹۶/۶۵	<./...	۲۶	۷۷۷/۷۲۶	./...۹	-۲/۶۰۵	./۴۵۹	./۲۳۹	./۳۴۰	۲۷	آفریقا	<b>D</b>
۹۸/۰۲	<./...	۵۷	۲۸۸۲/۲۹۴	<./...	-۷/۱۶۵	./۳۱۶	./۲۰۶	./۲۵۷	۵۸	آمریکا	
۹۷/۵۰	<./...	۳۴	۱۳۶۲/۰۰۷	./...۱۰	-۲/۵۸۸	./۴۶۷	./۲۷۹	./۳۶۸	۳۵	چنوب شرق آسیا	
۹۶/۵۸	<./...	۴۴	۱۲۸۹/۸۹۳	./۲۷۵	۱/۰۹۲	./۵۹۶	./۴۷۲	./۵۳۵	۴۵	اروپا	
۹۴/۳۹	<./...	۷۰	۱۲۴۷/۶۸۰	<./...	۱۰/۹۰۸	./۹۰۶	./۸۲۸	./۸۷۲	۷۱	مدیترانه شرقی	
۹۸/۱۵	<./...	۲۷	۱۴۶۳/۱۷۶	<./...	-۶/۹۶۶	./۱۰۰	./۰۲۰	./۰۴۵	۲۸	غرب اقیانوس آرام	
۹۵/۹۹	<./...	۳۷	۹۲۴/۰۶۵	./۴۸۸	-۰/۶۹۳	./۵۶۹	./۳۵۹	./۴۶۲	۳۸	آفریقا	<b>E</b>
۹۵/۷۲	<./...	۷	۱۶۳/۶۳۷	<./...	-۶/۹۳۷	./۰۹۷	./۰۱۸	./۰۴۳	۸	آمریکا	
۹۴/۸۷	<./...	۲۳	۴۴۹/۰۳۸	<./...	-۹/۷۱۹	./۱۱۳	./۰۴۳	./۰۷۰	۲۴	اروپا	
۸۹/۵۸	<./...	۷	۶۷/۲۰۴	<./...	-۴/۰۵۳	./۲۴۴	./۰۳۷	./۱۰۱	۸	مدیترانه شرقی	
۹۷/۵۱	<./...	۳	۰/۰	./۱۷۹	-۱/۳۴۳	./۰۷۶	./۰۰۲	./۰۶۸	۴	غرب اقیانوس آرام	
۹۶/۶۳	<./...	۴۳	۱۲۷۸/۰۱۷	<./...	-۹/۵۸۷	./۲۴۳	./۱۵۲	./۱۹۳	۴۴	آمریکا	
۰/۰	۱/۰	۰	۰/۰	./...۲	-۳/۱۱۴	./۲۳۵	./...۶	./۰۴۰	۱	آفریقا	<b>F</b>
۸۴/۱۳	<./...	۱۹	۱۱۹/۷۶۳	<./...	-۱۴/۸۱۵	./۰۵۵	./۰۲۴	./۰۳۶	۲۰	اروپا	
۹۸/۷۴	<./...	۱	۷۹/۶۷۹	./۵۳۱	-۰/۶۲۶	./۹۷۲	./...۱	./۱۶۰	۲	مدیترانه شرقی	
۹۴/۹۵	<./...	۳	۵۹/۴۲	<./...	-۴/۴۸۰	./۰۶۳	./...۱	./...۸	۴	غرب اقیانوس آرام	
۹۷/۹۷	<./...	۸	۳۹۳/۴۸	<./...	-۳/۸۷	./۲۲۱	./۰۲۲	./۰۷۳	۹	آمریکا	
۸۷/۳۰	<./...	۴	۳۱/۵۰۲	<./...	-۵/۹۰۷	./۱۲۸	./۰۲۲	./۰۵۴	۵	اروپا	
۸۰/۰۰	<./...	۵	۲۵/۰۰۳	<./...	-۷/۰۰۸	./۰۵۶	./...۷	./۰۲۰	۶	آمریکا	<b>H</b>
۱/...۴	./۴۱۰	۵	۵/۰۵۱	<./...	-۲۶/۰۲	./۰۱۳	./...۵	./...۸	۶	اروپا	



شکل ۱. فلودیاگرام PRISMA

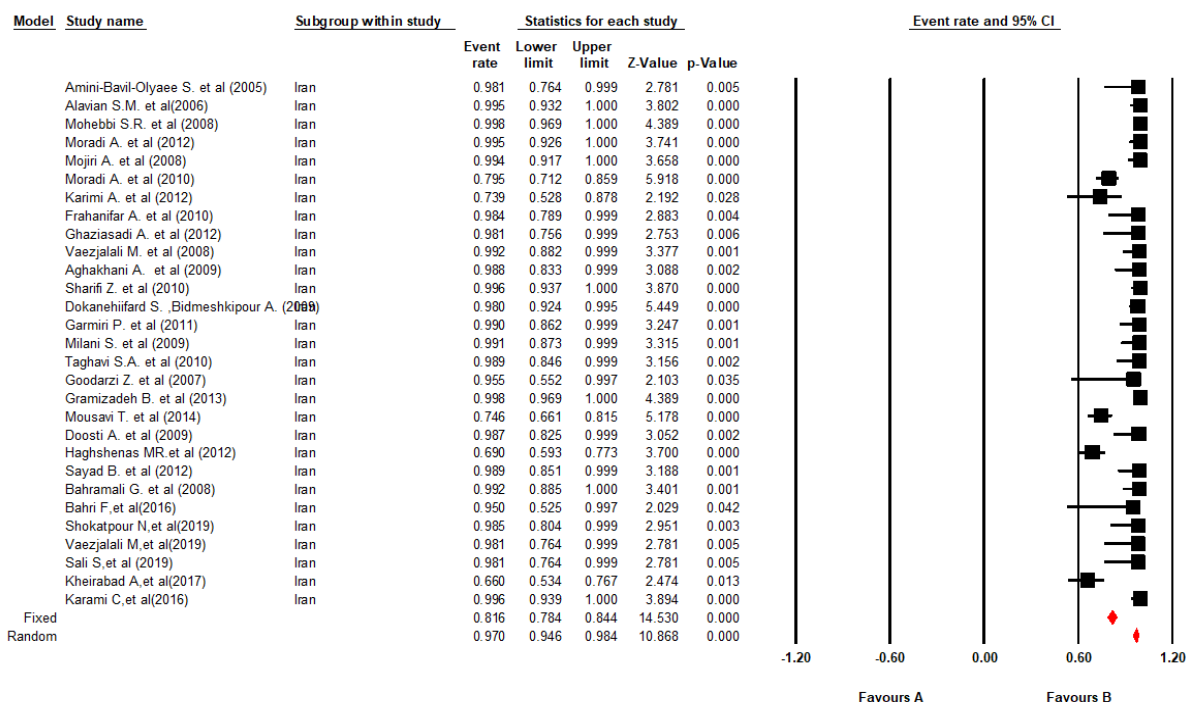
## Meta Analysis



## Meta Analysis

شکل ۲. فراوانی ژنوتیپ B در ایران

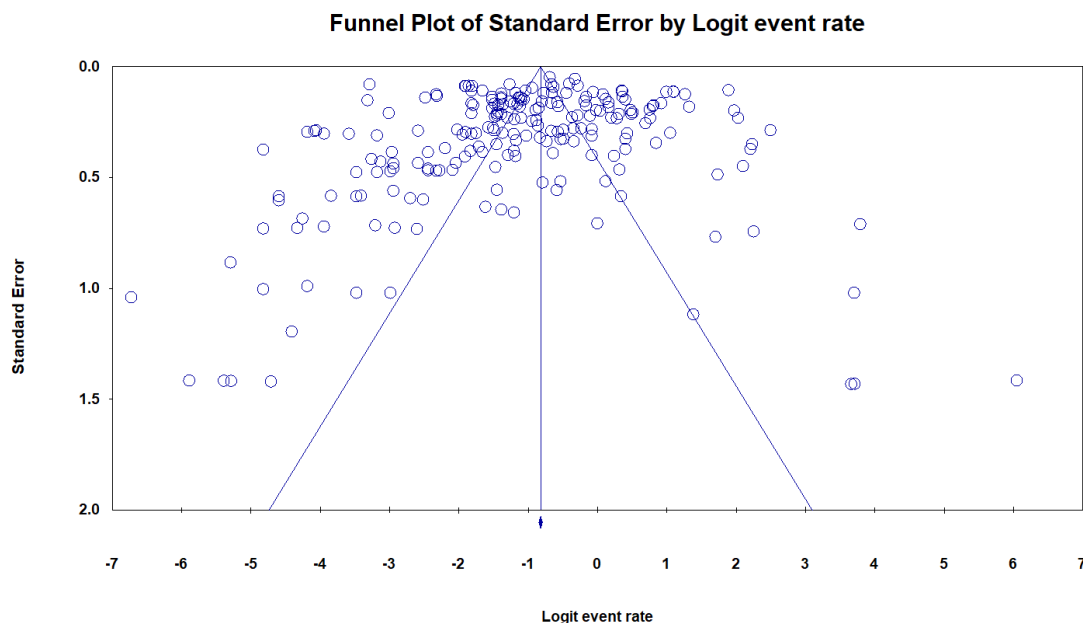
## Meta Analysis



## Meta Analysis

شکل ۳. فراوانی ژنوتیپ D در ایران





شکل ۴. نمودار کیفی ۲۱۸ مطالعه وارد شده جهت بررسی شیوع ژنوتیپ A ویروس هپاتیت ب در جهان. بر اساس نتایج Begg and Mazumdar's rank correlation سوگیری انتشار معناداری مشاهده نشد.

## بحث

نتایج این مقاله، ژنوتیپ C ویروس هپاتیت ب شایع‌ترین ژنوتیپ در جنوب آسیا و غرب اقیانوس آرام است. این مناطق مناطق هاپیواندمیک بوده و برنامه واکسیناسیون گسترده در کشورهای جنوب آسیا مثل تایوان انجام شده است.<sup>۱۶</sup> پس در این مناطق ژنوتیپ C ویروس هپاتیت ب بیشتر شایع است. علاوه بر این، تغییر سروتایپ ژنوتیپ A و C ویروس هپاتیت ب کمتر از سایر ژنوتیپ‌هایی است که میزان بالاتری از تبدیل هپاتیت مزمن به سیروز و هپاتوسلولار کارسینوما را نشان داده‌اند.<sup>۱۷</sup> بنابراین در مناطق با میزان شیوع بالاتر ژنوتیپ C روال پیگیری تست‌های عملکردی کبد باید پیشنهاد گردد. این مطالعه محدودیت‌هایی چون نوع مطالعه انتخابی (مطالعات مشاهده‌ای)، تفاوت چشمگیر بین اندازه نمونه مطالعات مشمول و ناهمگونی قابل ملاحظه بین نتایج مطالعات مختلف داشت.

## نتیجه‌گیری

نتیجه مقاله حاضر نشان داد، به‌طور جهانی، ژنوتیپ D و C بیشترین فراوانی را داشته و ژنوتیپ H کمترین فراوانی را داشت. به‌علاوه شایع‌ترین ژنوتیپ در منطقه آفریقا ژنوتیپ E، در منطقه آمریکا ژنوتیپ A، در جنوب آسیا ژنوتیپ B و C، در اروپا و منطقه شرق مدیترانه ژنوتیپ D و در غرب اقیانوس آرام ژنوتیپ C

با توجه به نقش مهم ژنوتیپ‌های HBV در پیش‌آگهی و پاسخ به درمان بیماری، بررسی ژنوتیپ‌های HBV در مناطق مختلف حائز اهمیت است. در این مطالعه، فراوانی ژنوتیپ‌های HBV در مناطق مختلف تقسیم‌بندی شده توسط WHO مطالعه و بررسی شد. نتایج این فراتحلیل نشان داد میان ژنوتیپ‌های HBV، ژنوتیپ D بیشترین فراوانی را داشته و بعد از آن ژنوتیپ C بیشترین فراوانی و ژنوتیپ H کمترین فراوانی را داشتند. شایع‌ترین ژنوتیپ در آفریقا، ژنوتیپ E، در آمریکا ژنوتیپ A، در جنوب آسیا ژنوتیپ‌های B و C، در اروپا و مدیترانه شرقی ژنوتیپ D و در نهایت در منطقه غربی اقیانوس آرام ژنوتیپ C بود.

با توجه به یافته مطالعات قبلی، بار ویروسی HBV ژنوتیپ B و C در مقایسه با ژنوتیپ‌های A و D بیشتر است<sup>۱۴-۱۲</sup> سطح DNA بین سلولی HBV معیار مهمی از آسیب هپاتوسلولار (سلول‌های کبدی) است. بنابراین آسیب سلولی ژنوتیپ C بالا می‌باشد. به‌علاوه مطالعه قبلی که در تایوان انجام شده بود نشان داده بود نوزادان ایمن شده برای ژنوتیپ C توسط مادران مبتلا به بار ویروسی بالا HBV با ژنوتیپ C نسبت به نوزادان ایمن شده با مادران مبتلا به ژنوتیپ B، بیشتر در مقابله با عفونت مقاوم هستند.<sup>۱۵</sup> با در نظر گرفتن این یافته‌ها می‌توان درباره تأثیر واکسیناسیون در تغییر توزیع ژنوتیپ HBV بحث کرد. با توجه به

می‌باشد. از دید بالینی، یافته‌های این مطالعه می‌تواند در پیش‌بینی پروگنوز بیماری در هر منطقه استفاده شود.

### قدردانی

نویسندگان این مقاله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز که پروپوزال مربوط به مطالعه را تصویب نموده‌اند تشکر و قدردانی بعمل می‌آورند.

### مشارکت پدیدآوران

کوثر باقرنژاد: جستجوی الکترونیک منابع، جمع‌آوری، تحلیل داده‌ها، تهیه پیش‌نویس، نقد و بررسی مقالات و نقد و بررسی داده‌ها از جهت محتوای فکری. دارا رحمانپور: جمع‌آوری، تحلیل داده‌ها. محمدحسین صومی: ایده‌پردازی، طراحی اثر و تحلیل داده‌ها. مرتضی قوجازاده: ایده‌پردازی، طراحی اثر و نقد و بررسی داده‌ها از جهت محتوای فکری، تحلیل یا تفسیر داده‌ها. مسعود شیرمحمدی: جمع‌آوری، تحلیل داده‌ها. لیلا رستمی‌زاده: جمع‌آوری، تحلیل داده‌ها. هانیه صالحی پورمهر: تحلیل یا تفسیر داده‌ها، نقد و بررسی مقالات و نقد و بررسی داده‌ها از جهت محتوای فکری. امیررضا ناصری: جمع‌آوری، تحلیل داده‌ها، تهیه پیش‌نویس.

### منابع مالی

نویسندگان این مقاله از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز که پروپوزال مربوط به مطالعه را تصویب نموده‌اند تشکر و قدردانی بعمل می‌آورند.

### دسترس‌پذیری داده‌ها

همه داده‌های ایجادشده در این مطالعه در ضمیمه تکمیلی آن گنجانده شده است.

### ملاحظات اخلاقی

کمیته محترم اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز پروپوزال مربوط به مقاله حاضر را تصویب نموده است (کد اخلاقی: IR.TBZMED.REC.1401.659)

### تعارض منافع

این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

### References

- Kim DH, Kang HS, Kim KH. Roles of hepatocyte nuclear factors in hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(31):7017. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7017
- Alberts CJ, Clifford GM, Georges D, Negro F, Lesi OA, Hutin YJ, et al. Worldwide prevalence of hepatitis B virus and hepatitis C virus among patients with cirrhosis at country, region, and global levels: a systematic review. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2022;7(8):724-35. doi: 10.1016/s2468-1253(22)00050-4
- Chen CJ, Wang LY, Yu MW. Towards control of hepatitis B in the Asia-Pacific region. *Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Asia-Pacific region*. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(S2):E3-6. doi: 10.1046/j.1440-1746.2000.02124.x
- Ou P, Ouoba S, Hussain MR, Ko K, Nagashima S, Sugiyama A, et al. Prevalence and genotype distribution of viral hepatitis B in Cambodia between 1990 and 2020: a systematic review and meta-analysis. *Archives of Public Health*. 2022;80(1):1. doi: 10.1186/s13690-022-00880-9
- Kumar R. Review on hepatitis B virus precore/core promoter mutations and their correlation with genotypes and liver disease severity. *World Journal of Hepatology*. 2022;14(4):708. doi: 10.4254/wjh.v14.i4.708
- Taherkhani R, Farshadpour F. Prevalence, genotype distribution and mutations of hepatitis B virus and the associated risk factors among pregnant women residing in the northern shores of Persian Gulf, Iran. *PloS one*. 2022;17(3):e0265063. doi: 10.1371/journal.pone.0265063
- World Health Organization Fact Sheet on Hepatitis B. Last update: July 2017 [cited 05 Oct 2017]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. 2017.
- Hadziyannis SJ. Erratum to: "Natural history of chronic hepatitis B in Euro-Mediterranean and African Countries"[*J Hepatol* 2011; 55: 183–191]. *Journal of Hepatology*. 2013;58(5):1062. doi: 10.1016/j.jhep.2013.01.010
- Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World journal of*

- gastroenterology: WJG. 2014;20(18):5427. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5427.
10. Liu CJ, Kao JH. Global perspective on the natural history of chronic hepatitis B: role of hepatitis B virus genotypes A to J. *Semin Liver Dis.* 2013;33(2):97-102. doi: 10.1055/s-0033-1345716
11. Schaefer S. Hepatitis B virus taxonomy and hepatitis B virus genotypes. *World journal of gastroenterology: WJG.* 2007;13(1):14. doi: 10.3748/wjg.v13.i1.14
12. Pujol F, Jaspe RC, Loureiro CL, Chemin I. Hepatitis B virus American genotypes: Pathogenic variants?. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology.* 2020;44(6):825-35. doi: 10.1016/j.clinre.2020.04.018
13. Ligat DG, Schuster C, Baumert TF. HBV core variants, liver fibrosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md.).* 2019;69(1):5. doi: 10.1002/hep.30231
14. Lim CS, Sozzi V, Littlejohn M, Yuen LK, Warner N, Betz-Stablein B, et al. Quantitative analysis of the splice variants expressed by the major hepatitis B virus genotypes. *Microbial genomics.* 2021;7(1): mgen000492. doi: 10.1099/mgen.0.000492
15. Wen WH, Chen HL, Ni YH, Hsu HY, Kao JH, Hu FC, et al. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization. *Hepatology.* 2011;53(2):429-36. doi: 10.1002/hep.24061
16. Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2011;26:123-30. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06541.x
17. Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, Milia MG, Simiele M, De Nicolo A, et al. Sequential therapy with entecavir and PEG-INF in patients affected by chronic hepatitis B and high levels of HBV-DNA with non-D genotypes. *Journal of Viral Hepatitis.* 2013;20(4):e11-9. doi: 10.1111/jvh.12018