Archive of SID



# تعیین میزان شیوع (TTV)[1] با روش مولکولی Seminested -PCR در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز

مهناز بابااحمدی*[1]، طاهره زندیه**، علی‌اکبر پور فتح الله**،
حمید گله‌داری***، محمدعلی عصاره‌زادگان +، سید جلال امام++،
محمد علی جلالی فر+++، خدامراد زندیان++++

**چکیده**

**هدف:** بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در معرض خطر بالایی از ابتلاء به عفونتهای ویروس منتقله از طریق خون می‌باشند. اخیراً نوعی ویروس تک رشته‌ای، حلقوی و DNAدار به نام TTV (TT ویروس )گزارش شده که به نظر می‌رسد در ایجاد هپاتیت‌های بعد از انتقال خون نقش داشته باشد.

**روش بررسی:** در این مطالعه،۲۵۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور با هدف تعیین میزان شیوع TTV به عنوان دریافت‌کنندگان مکرر خون مورد بررسی قرار گرفتند.روش مورد استفاده در این پژوهش Seminested – PCR بوده که با استفاده از پرایمرهای خارجی NGO61و NGO59 و پرایمر داخلی NGO63 قطعه‌ای به طول ۲۷۱ جفت باز از ناحیه مرکزی $ORF_1$ ژنوم ویروس تکثیر گردید.

**یافته ها:** نتایج حاصله نشان داد که نتیجه آزمایش ۱٤۳ نفر (۵۷/۲درصد) از ۲۵۰ بیمار و ٥٤ نفر ( ۲۰درصد ) از ۲۵۰ نفر گروه شاهد( اهداء کنندگان خون که از نظر شاخص‌های سرولوژیک anti – HCV, HIV -- Ab, HBs – Ag منفی بودند) از نظر حضور ژنوم TTV در نمونه پلاسمای آنها به روش SeminestedPCR مثبت گردید، نتیجه آزمایش ٥٤ نفر، از ۲۵۰ نفر (۲۰درصد) با استفاده از آزمون آماری کای‌دو نتایج آزمایش این دو گروه از ارتباط معنی‌دار برخوردار بود (P=0). همچنین بین نتایج مثبت و منفی آزمایش TTV – PCR بیماران با تعداد دفعات دریافت خون و سن ارتباط معنی‌داری بدست آمد (به ترتیب$p = 0.04$ , $p = 0.01$ ) ولی بین جنسیت بیماران و میزان شیوع TTV ارتباط معنی‌داری مشاهده نگردید.

* کارشناسی ارشد هماتولوژی دانشکده پزشکی- دانشگاه تربیت مدرس عضو مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
** مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون تهران
*** استادیار گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید چمران اهواز
+ گروه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
++ استادیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
+++ سازمان انتقال خون اهواز
++++ استاد گروه خون و سرطان کودکان و عضو مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۱ـ نویسنده مسؤول

1-Transfusion Transmitted Virus(Torque Teno Virus)

دریافت مقاله: ۱۳۸۳/۲/٦ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸٤/۱/۲۸ اعلام قبولی: ۱۳۸٤/٦/۱

www.SID.ir

Archive of SID

**نتیجه‌گیری**: از نتایج بدست آمده می‌توان چنین استنباط نمود که TTV میزان شیوع بالایی در بین بیماران تالاسمی که به کرات خون دریافت می‌کنند و همچنین اهداء کنندگان سالم خون دارد. علاوه بر این نتایج نشان می‌دهد که احتمالاً راه تزریق. تنها راه انتقال این ویروس در جامعه انسانی نبوده و تحقیقات نشان داده که راههای انتقال دیگری نظیر راه مدفوع ـ دهانی را نیز می‌توان برای این ویروس در نظر گرفت.
**کلید واژگان**: ویروس TT، تالاسمی ماژور، TTV پی سی آر.

## مقدمه

امروزه با غربالگری اهداءکنندگان خون برای HBsAg و antiHCV به طور چشمگیری از خطر ابتلاء به هپاتیت‌های بعد از انتقال خون کاسته شده است ولی بهرحال هنوز عامل ۲ تا ۳ درصد از هپاتیت‌های بعد از انتقال خون هیچیک از عوامل ویروسی شناخته شده A تا E نبوده است (۳-۱).

در سالهای اخیر، تحقیقات زیادی برای شناسایی این عوامل ناشناخته صورت گرفته است. نتیجه این تحقیقات در سال ۱۹۹۷ منجر به شناسایی ویروس جدیدی در سرم یک بیمار ژاپنی مبتلا به هپاتیت بعد از انتقال خون توسط Nishizawa گردید. نام این ویروس با اقتباس از حروف اول نام بیمار مذکور[1] نامیده شد و از آنجائیکه تصور می‌شد این ویروس از طریق خون منتقل شده است. ویروس منتقله از طریق خون[2] به این ویروس اطلاق گردید (۷-۴).

این ویروس DNAدار، حلقوی و تک رشته با قطر ۳۲-۳۰ نانومتر بوده و از نظر خصوصیات بیوفیزیکی و مولکولی بیشتر مشابه خانواده سیرکوویروسها (Circoviridae) می‌باشد ولی به طور کامل با آنها مطابقت ندارد.(۸،۷). عده‌ای از محققین معتقد هستند که بهتر است آن را متعلق به یک خانواده جدید به نام سیرکینوویریده[3] بدانیم (۹).

ویروس TTV بسیار هتروژن بوده و به پنج گروه بزرگ فیلوژنتیک ($G_1 \rightarrow G_5$) و ۲۹ ژنوتایپ قابل تقسیم می‌باشد (۱۱-۹).

TTV در بیمارانی که در معرض خطر عفونت با بقیه ویروس‌های منتقله از طریق خون می‌باشند مانند هموفیلی‌ها تالاسمی‌های ماژور، آنمی‌آپلاستیک، همودیالیزیها، دریافت کنندگان داروهای درونی رگی به میزان بالایی وجود دارد (۱۲).

بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به دلیل ترانسفیوژنهای مکرر در معرض خطر بالای ابتلاء به عفونتهای ویروسی می‌باشند. همچنین در بیماران هموفیلی که به کرات تحت ترانسفیوژن فرآورده‌های خونی قرار می‌گیرند، ژنوتایپ‌های مختلف ویروس شناسایی شده که نشان دهندهٔ عفونتهای مکرر با ژنوتاپ‌های مختلف TTV می‌باشد (۱۳).حضور میزان بالایی از عفونت TTV در افراد گیرندهٔ خون و فرآورده‌های خونی این مسئله بحث انگیز را مطرح می‌کند که حتی فرآورده‌های خونی که با روش‌های معمول ویروس کشی تهیه می‌شوند می‌توانند فرم فعال ویروس را منتقل کنند (۵ و ۳).

به طور کلی گزارشات بسیاری از مناطق مختلف دنیا، مبنی بر حضور این ویروس در افراد سالم جامعه داده شده است ولی شیوع بالای عفونت TTV نباید اینگونه تفسیر شود که این ویروس نقشی در آسیب‌زایی در انسان ندارد، شاید ژنوتایپ‌های خاصی از ویروس مثل ژنوتایپ گروه یک ($G_1$) نقش پاتوژنیکی بیشتری از بقیه ژنوتایپ‌ها داشته باشد و این احتمال نیز وجود دارد که در بسیاری از حاملین بدون علامت، ویروس براثر عوامل مستعد کننده به شکل فعال و بیماریزا درآید (۶ و ۵).

هدف ما از این پژوهش، تعیین میزان فراوانی ویروس در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز، به عنوان دریافت کنندگان مکرر خون و همچنین

1- Torque Teno Virus (TTV)
2- Transfusion Transmitted Virus
3- Circinoviridae

www.SID.ir

Archive of SID


ارتباط حضور ویروس با زمینه کلینیکی بیماران مثل سن، جنس و تعداد دفعات دریافت خون می‌باشد.

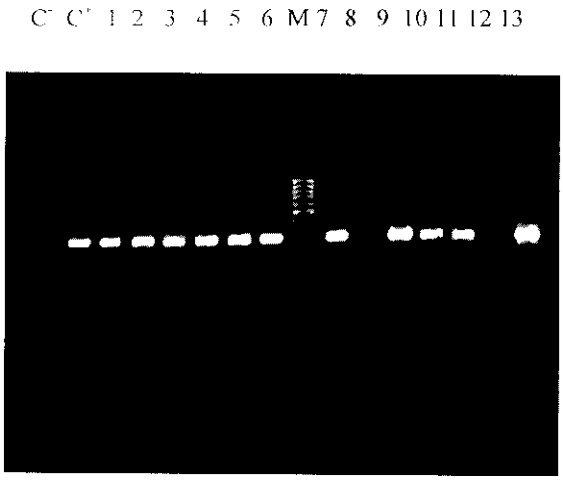
## روش کار

نمونه پلاسمای ۲۵۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور، مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز جمع‌آوری گردید. روش بیماریابی از نوع غیر احتمالی آسان بوده و از هر بیمار مقدار ۵ میلی‌لیتر خون وریدی در شرایط استریل، در یک لوله خلاء حاوی ضد انعقاد EDTA جمع‌آوری گردید، بلافاصله پس از جدا کردن پلاسما، پلاسمای جمع‌آوری شده در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش نگهداری گردید. محدودهٔ سنی بیماران بین ۱ تا ۳۲ سال بوده که از این تعداد ۱۳۰ نفر مرد و ۱۲۰ نفر زن بودند. لازم به ذکر است نوع مطالعه از نوع توصیفی-مقطعی بوده ودر فاصله زمانی دی ماه تا بهمن ماه سال ۱۳۸۱ نمونه گیری انجام شده است. همچنین فرم رضایت پیش از نمونه گیری توسط والدین بیمار تکمیل گردید.

DNA ی ویروس از نمونه پلاسما با استفاده از کیت آلمان استخراج گردید[1]. سپس مرحله تکثیر قطعه مورد هدف در دو مرحله انجام گردید که مرحله اول با استفاده از پرایمرهای NGO59 Seminested , NGO61 و مرحله دوم PCR با پرایمرهای NG061 و NG063 انجام شد. برنامهٔ داده شده به دستگاه ترموسایکلر شامل سه مرحله بود، مرحله اول ۹ دقیقه در ۹۵ درجه سانتیگراد در یک سیکل، مرحله دوم شامل سه قسمت بود ۹٤ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۵۸ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ٤۵ ثانیه که در طی ۳۰ سیکل تکرار می‌شد، و بالاخره مرحله سوم ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۷ دقیقه در یک سیکل بود. مرحله دوم PCR شامل همین مراحل بود با این تفاوت که تعداد سیکل‌ها به ۲۵ سیکل کاهش یافت. اندازه محصولات تکثیر شده در مرحله اول (base pairs (bp ۲۸٦ و در مرحلهٔ دوم bp ۲۷۱ بود، محصولات بدست آمده از مرحله دوم با ژل آگارز ۲درصد و رنگ‌آمیزی با ایتیدیوم بروماید مورد بررسی قرار گرفته شد.

## نتایج

آزمایش TTV-PCR در ۲۵۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور انجام گرفت، نتیجه آزمایش ۱٤۳ نفر (۵۷/۲درصد) از بیماران مثبت و ۱۰۷ نفر (٤۲/۸درصد) منفی بودند (جدول شماره یک) و (شکل شماره یک)




سایز مارکر M: 100 bp — کنترل منفی : $C^-$

نمونه منفی بیمار Lane 8 ,12 — کنترل مثبت $C^+$

نمونه مثبت بیمار: Lane 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 13

**شکل ۱:** نتایج آزمایش PCR در بیماران مورد مطالعه

1- Roche Diagnostics High Pure Viral Nucliec Acid Kit



www.SID.ir

Archive of SID

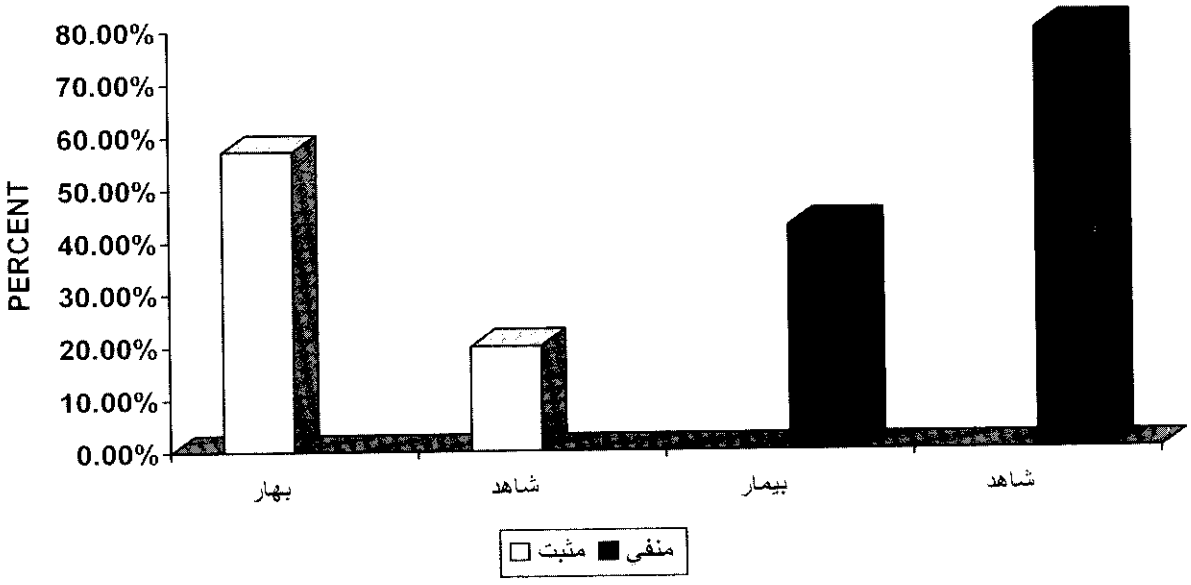
جدول ۱: نتایج آزمایش TTV-PCR در جمعیت بیماران مورد مطالعه

| TTV-PCR | تعداد | درصد |
|---|---|---|
| مثبت | ۱٤۳ | ۵۷/۲درصد |
| منفی | ۱۰۷ | ٤۲/۸درصد |
| تعداد کل | ۲۵۰ | ۱۰۰درصد |

همچنین آزمایش TTV-PCR در ۲۵۰ اهداء کننده خون به عنوان گروه شاهد انجام شد و نتیجه آزمایش ٥٤ نفر (۲۰ درصد) مثبت و ۱۹٦ نفر (۸۰درصد) منفی بود. (جدول ۲)

با توجه به آزمون آماری $\chi^2$ ارتباط معنی‌داری بین نتایج آزمایش گروه شاهد و بیمار وجود دارد (P=0) (شکل ۱)

شکل ۱: مقایسه نتایج آزمایش TTV – PCR در گروه بیمار و شاهد




جدول ۲: نتایج ازمایش TTV-PCR در گروه شاهد

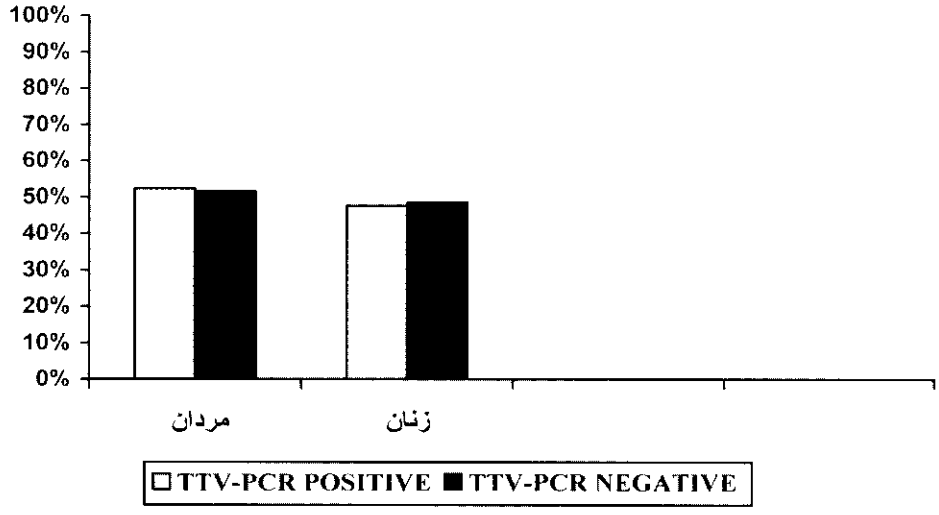
| TTV-PCR | تعداد | درصد |
|---|---|---|
| مثبت | ٥٤ | ۲۰درصد |
| منفی | ۱۹٦ | ۸۰درصد |
| تعداد کل | ۲۵۰ | ۱۰۰درصد |

همچنین در این پژوهش ارتباط نتایج آزمایش TTV-PCR با زمینه کلینیکی بیماران شامل جنس (شکل ۲) سن (شکل ۳) و تعداد دفعات دریافت خون (شکل ٤) مورد بررسی قرار گرفت که در مورد متغیرهای سن و تعداد دفعات دریافت خون با نتایج آزمایش TTV-PCR ارتباط معنی‌داری مشاهده گردید (به ترتیب $P = 0.01$ و $P = 0.04$) ولی با جنسیت بیماران ارتباط معنی‌داری بدست نیامد.

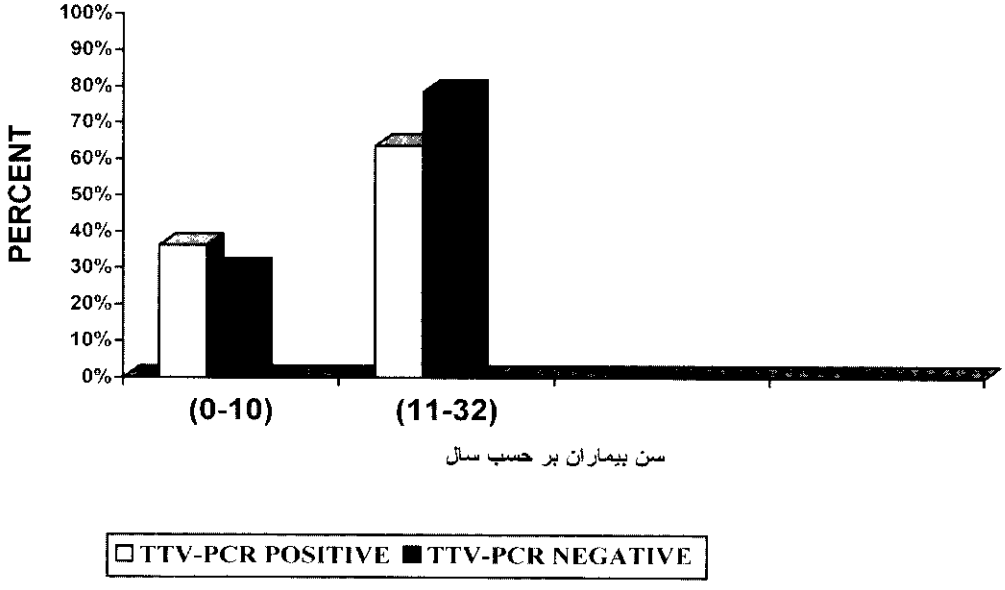

www.SID.ir

Archive of SID


**نمودار ۲:** توزیع فراوانی نتایج آزمایش TTV – PCR بیماران بر اساس جنس




**شکل ۳:** توزیع فراوانی نتایج آزمایش TTV- PCR بیماران بر اساس سن

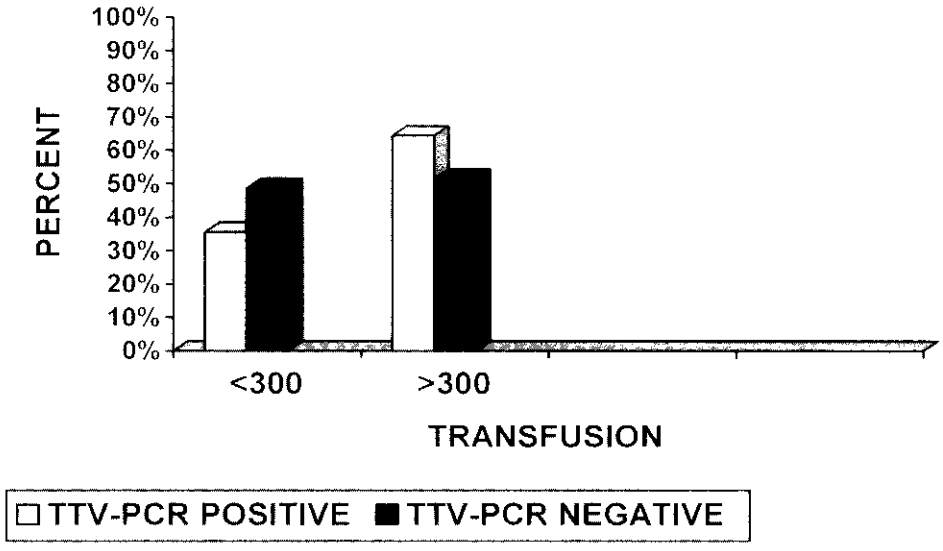





www.SID.ir

Archive of SID

**شکل چهار:** توزیع فراوانی نتایج آزمایش TTV-PCR بیماران با تعداد دفعات دریافت خون




## بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، دویست و پنجاه نفر از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور از نظر حضور یا عدم حضور ژنوم TTV در پلاسما مورد آزمایش قرار گرفتند. بررسی به عمل آمده نشان داد که در ۱۴۳ نفر (۵۷/۲درصد) از این بیماران به عنوان دریافت کنندگان مکرر خون حامل این ویروس در خون خود بودند. همچنین در این مطالعه ۲۵۰ نفر از افراد اهداء کننده به عنوان افراد سالم جامعه مورد آزمایش قرار گرفتند که در ۵۴ نفر (۲۰درصد) از این جمعیت آزمایش TTV-PCR مثبت گردید. آمار منتشر شده در مورد میزان شیوع TTV در بین بیماران و افراد سالم کشورهای مختلف، حکایت از انتشار جهانی این ویروس در اقشار مختلف دارد.

در کشور ترکیه مطالعه انجام شده توسط Erensoy و همکاران (۱۴) در مبتلایان به تالاسمی ماژور نشان داد که ۶۰درصد از جمعیت مورد مطالعه مبتلا به ویرمی پلاسمایی TTV بوده‌اند.

همچنین در کشور ایتالیا مطالعه انجام شده توسط Kondili و همکاران (۱۵)، ۷۳درصد ابتلاء را در کودکان مبتلا به تالاسمی ماژور نشان می‌دهد. در همین کشور، گروه مطالعاتی دیگری به سرپرستی Sampietro (۱۶) در مبتلایان به تالاسمی ماژور شیوع این ویروس را ۶۹/۱ درصد گزارش دادند.

علاوه بر بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، در سایر بیماریها نیز شیوع این ویروس مورد بررسی قرار گرفته است به عنوان مثال Utsunomia و همکاران (۱۷) روی همودیالیزیهای کشور ژاپن تحقیقی را انجام دادند و توانستند این ویروس را در ۵۱/۳درصد از این افراد شناسایی نمایند. همچنین بر روی هموفیلی‌ها به عنوان افراد از نظر ابتلاء به عفونتهای منتقله از طریق فراورده‌های خونی در کشور ژاپن توسط Takayama و

1- High risk


www.SID.ir

Archive of SID


همکاران (۱۸) مطالعه‌ای صورت گرفت و میزان شیوع بین ۷۵ ـ ٦٥درصد گزارش شد.

در کشور آلمان Schroter و همکاران (۱۹)میزان شیوع ۲۰ ـ ۱٦درصد را در افراد پرخطر از نظر ابتلاء به عفونتهای منتقله از طریق خون گزارش دادند. گروه تحقیقاتی دیگری از کشور مجارستان به سرپرستی Takacs (۲۰) میزان شیوع این ویروس را در افراد مبتلا به هپاتیت با علت ناشناخته ٥۰/٤درصد اعلام کردند.

Chiaki و همکاران (۲۱) نیز در افراد حامل هپاتیت B، شیوع TTV را مورد بررسی قرار داده و میزان شیوع ٦۹/٥ درصد را به دست آوردند.

شایان توجه است که در همه گزارشات مذکور از پرایمرهای Okamoto و تکنیک Seminested به کار گرفته شده در مطالعه حاضر، استفاده شده زیرا همانطور که قبلاً گفته شد به علت تنوع ژنتیکی بسیار زیاد ویروس استفاده از پرایمرهای متفاوت، منجر به شناسایی ژنوتایپ‌های مختلف ویروس می‌شود بنابراین جهت مقایسه میزان شیوع باید اختصاصیت و حساسیت پرایمرها و روش به کار گرفته شده یکسان باشد. با مقایسه گزارشات، مشخص می‌شود که میزان شیوع در کشور ما ( ٥۷/۲درصد) به میزان شیوع TTV جمعیت تالاسمی‌های کشور ترکیه (٦۱درصد) و همودیالیزیهای ژاپن (٥۱/۳ درصد) بسیار نزدیک بوده، ضمن اینکه اختلاف زیادی نیز با کشورهای ایتالیا (٦۹/۱درصد) و مجارستان (٥۰/٤ درصد) نداشته است، هر چند که میزان شیوع در جمعیت تالاسمی ماژور در ایران با هموفیلی‌های ژاپن (۷٥ ـ ٦٥ درصد) و کودکان تالاسمی ایتالیا (۷۳درصد) اختلاف بیشتری نشان داده است.

بهرحال با توجه به نتایج بدست آمده از تحقیقات مختلف می‌توان چنین استنباط نمود که بیش از نیمی از بیماران که به عللی بطور مکرر خون یا فرآورده‌های خونی دریافت می‌کنند و یا سابقه‌ای از انتقال خون داشته‌اند حامل DNA ی ویروس TTV در خون خود می‌باشند. بدین ترتیب می‌توان نتیجه‌گیری کرد که یکی از راههای مهم انتشار این ویروس، انتقال از طریق خون یا مشتقات خونی می‌باشد. که البته این مورد عامل نامیدن این ویروس به نام ویروس منتقله از طریق خون(Transfusion Transmitted virus) در ابتدای کشف ویروس بود.

بنابر مطالب گفته شده بررسی میزان فراوانی افراد حامل این ویروس در جمعیت اهداء کنندگان خون در جوامع مختلف امری منطقی و ضروری به نظر می‌رسد.

میزان شیوع TTV در بین اهداءکنندگان سالم خون در کشور ما، همانطور که قبلاً اشاره شد ۲۰درصد می‌باشد. در کشورهای دیگر نیز با همین دسته پرایمرها و با روش Seminested، آمار متفاوتی از میزان شیوع این ویروس در جمعیت اهداءکنندگان گزارش شده است. ۱۰درصد در اروپا(۲۲)، ۳٤درصد در کشور ژاپن (۲۳)، ٦۲ ـ ۱۰درصد در آمریکای جنوبی (۲٤)، ۲۲درصد در ایتالیا (۲٥)، ۱۸/٥ درصد در مجارستان (۲۰) و بالاخره ۱درصد در آمریکای شمالی (۲۳).

همانطور که ملاحظه می‌گردد این ویروس در مناطق مختلف دنیا شایع می‌باشد، از این میان آمار منتشر شده از کشور ایتالیا (درصد۲۲) و مجارستان (۱۸/٥درصد) به کشور ما نزدیک بوده است در حالیکه با اروپا و آمریکای شمالی و ژاپن اختلاف بیشتری دارد. بهر حال شیوع بالای ویرمی بین افراد سالم جامعه که هیچ سابقه‌ای از انتقال خون نداشته‌اند می‌تواند بیانگر انتقال این ویروس از طریق راههای غیر تزریقی نیز باشد یعنی علاوه بر راه تزریق، راههای دیگری برای انتشار این ویروس در افراد سالم جامعه وجود دارد با توجه به اینکه Okamoto و همکاران (۲٦) توانستند DNA ی این ویروس را از مدفوع بیمار عفونت یافته با همین ویروس ایزوله نمایند شاید بتوان راه مدفوع ـ دهانی نظیر آنچه که در مورد ویروس هپاتیت A وجود دارد به عنوان یکی از راههای انتقال این ویروس نیز در نظر گرفت.

یادآوری این نکته اهمیت زیادی دارد که شاید تاکنون هیچیک از مطالعات اپیدمیولوژیک انجام گرفته قادر به تخمین میزان شیوع واقعی این ویروس نباشد به دلیل عدم



www.SID.ir

Archive of SID

درک کامل پاسخ‌های ایمنی ایجاد شده بواسطه حضور ویروس در بدن میزبان، تاکنون آنتی بادی برای این ویروس شناسایی نشده که بتواند در یک روش سرولوژیک کاربردی و آسان برای شناسایی عفونت‌های گذشته با این ویروس به کار گرفته شود. مطالعات صورت گرفته با تکنیک PCR، براساس شناسایی ویرمی‌بوده و فقط قادر به تشخیص عفونت‌های در زمان حال می‌باشد.

دیگر اینکه پرایمرهایی که در حال حاضر برای شناسایی این ویروس مورد استفاده قرار می‌گیرند فقط تعدادی از ژنوتایپ‌های TTV را شناسایی کرده و با معرفی پرایمرهای بهینه شده و یا استفاده از پروتکل‌های مختلف PCR، شاهد افزایش شدیدی در میزان شیوع ویرمی با TTVخواهیم بود. [۲۷]

## منابع


1-Ott C , Duret L , Chemin I , Trepo C , Mandrand B , Pradel FK , Use of a TT Virus ORF1 recombinant protein to detect anti TT virus antibodies in human sera.J Gen Virol 2000;81: 2949 –58 .

2-Matsubara H , Minchitaka K , Horiike N , Yano M , Fazle Akbar S M , Torisu M , Onji M . Existence of TT virus DNA in extracellular body fluids from normal healty Japanese subjects. Inter Virol 1999;43:16-9.

3-Chen B , Rumi M G , Colombo M , Lin y , Ramaswamy L , Luna J , et al . TT virus is present in a high frequency of Italian hemophilic patients transfused with plasma derived clotting factor concentracts. Blood . 1990 ; 94 (12) : 4333 –6.

4-Niel C , and Lamp E. High detection rates of TTV – like mini virus seqences in sera from Brazilian blood donors. J Med Virol 2001; 62 : 199-205.

5-Xuewen D , Terunuma H , Handema R , Sakamoto N , Kitamura T , et al . Higher prevalenc and viral load of TT virus in saliva than in the corresponding serum. J Med Virol 2000 ; 62 : 531 –7.

6-Koto T , Mizokam M , Orito T , Nakano T , Tanoka Y , et al . High prevalence of TT virus infection in Japanese patients with liver disease and in blood donors. J Hepatol 1999; 31 : 221 – 7.

7-Vasconcelos H , Menezes M , and Niel C , TT virus infection in children and adults who visited a general hospital in the south of Brazil for routine procedure. Mem Inst Oswaldo Cruz 2001; 96(4) : 519 –22 .

8-Leary T P , Erker C , Chalmers ML , Desai SM , Mushahwar I K . Optimizd PCR assay for the detection of TT virus . J Virol Methods 1999; 82 : 109 – 112 .

9-Suzuki F , Chayama K , Tsubota A , Akuta N , Someya T . Pathogenic significance and organic virus levels in patients infected with TT virus . Intervirol 2001 ; 44 : 291 – 97 .

10-Okamura A , Yoshioka M , Kikuta H , Kubota M , Ma X , et al. Detection of TT virus sequences in children with liver disease of unknown etiology. J Med Virol 2000; 62 : 4.

11-Okamoto H , Nishizawa T , Takhashi M , Asabe M , Tsuda F , et al . Heterogeneous distrobution of TT virus of distinct genotypes in multiple tissues from infected humans . Virology 2001: 358. 368.

12-Luo K , Hiang W , He H , Yang S , Wang Y . Experimental infection of nonenveloped DNA Virus (TTV) in rhesus monkey. J Med Virol 2000 ; 61 : 129 – 64.



www.SID.ir

Archive of SID


13-Kondili LA , Pisani G , Beneduce F , Morace G , Gentili G , et al . Prevalence of TT virus in healthy children and thalassemic Pediatric and young adult patients. J Pediatr Gastroenterol 2001; 35 (5) :629 – 32.

14-Lefrere JJ , Roudot TF , Lefrere F , Kahfer A , Mariotti M , et al . Natural history of the TT virus infection through follow – up of TTV DNA- positive multiple – transfused Patients. Blood 1999; 95 : 347 – 51.

15-Toyoda H , Fukuda Y , Nakono I , and Katano Y . TT virus genotype changes frequntly in multiply transfused patients with hemophillia but rarley in patients with chronic hepatitis C and in healthy subjects. Transfusion 2001; 41:1130 – 35.

16- Sampietro M , Tavazzi D , Martinez F , Cerino M , Zatelli S , et al . TT virus infection in adult B – thalassemia major patieants . Heamatologia , 2000 (Abestract)

17- Utsunomiya S , Yoshioka K , Wakita T , Seno H , Takagi K , et al. TT virus infection in hemodialysis patients . J . Gastroenterol 1999; 94 (12).

18- Takayama S , Yamazaki S , Matsuo S , and Sugis S . Multiple infection of TT virus (TTV) with different genotypes in Japanese hemophiliacs Biochem Biophys Res Commun 1999; 256 : 208 – 211.

19-Schroter M ,Feucht HH , Zollner B , Knodler B , Schafer P , et al . Prevalence of TTV viremia among healty subjects and individuals at risk for parenterally transmitted disease in Germany . Hepatol Res 1999; 13 : 205 –11.

20-Takacs M , Balog K , Toth G , Balogh Z , Szomor K , et al . TT virus in Hungary : Sequence heterogeneity and mixed infections . Immunol Med Microbiol 2003; 35 : 153 –7.

21-Suzki C , Ishii M , Niitsuma H , Cervantes G , Hong S , et al . Genoepidemiology of TT virus infection in hepatitis B virus carriers with high sensitivty PCR . Hepatol Res 2000 ;17 : 12 –8.

22- Masia G , Ingianni A , Demelia L , Faa G , Manconi PE , et al . TT virus infection in Italy prevalence and genotypes in healty subjects , viral liver diseases and asymtomatic infection by parenterally transmitted viruses. J Virol Hepatitis 2001; 8 : 384 –90.

23- Charlton M , Adjei P , Poterucha J , Zein N , Moore B , et al . TT virus infection in North American blood donors . patients with fulminant hepatic failure , and cryptogenic cirrhosis Hepatology 1998; 28 : 839 – 842.

24- Niel C , Oliveria D , Ross JM , Gomes SA , Roggendorf M , and Viazov S . High prevalence of TT virus infection in Brazilian blood donors . J Med Virol 1999; 57 : 259 –63.

25-Kondili LA , Pisani G , Beneduce F , Morace G , Gentili G , et al . Prevalence of TT virus in healthy children and thalassemic Pediatric and young adult patients. J. Pediatr. Gastroenterol 2001; 35 (5) : 629 – 32.

26- Nishiguchia S , Enomoto M , Shiomi S , Tanaka M , Fnkuda K , et al . TT virus infection patients with chronic liver disease of unknown etiology. J Med Virol 2000; 62 : 392 –8.

27-Bendinelli M , Pistello M , Maggi F , Fornai C , Freere G , et al . Molecular properties , biology , and clinical implications of TT virus , a recently identified wide spread infections agent of humans. American Societyfor microbiology , 2001.



www.SID.ir