Archive of SID

پژوهنده( مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال ۱۰، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۸۴، صفحات ۳۶۷ تا ۳۷۱

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۴/۳/۲۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۴/۱۰/۷

# بررسی فراوانی سرمی TTV-DNA در اهداکنندگان خون شهر تبریز در سال ۱۳۸۴

دکتر منوچهر خوش باطن[۱]، دکترمریم خردپژوه[۲*]، دکتر لطیف گچکار[۳]، دکتر مهناز طارمی[۴]، دکتر بهروز نقیلی[۵]، سهراب آقابزرگی[۶]، دکتر طاهره شهنازی[۷]

## چکیده

**سابقه و هدف:** *TTV ویروس بدون پوشش با DNA تک رشته‌ای است که نیشازاوا در سال ۱۹۹۷ آن را مسؤول هپاتیت ناشی از انتقال خون اعلام کرد. با توجه به ناقص بودن اطلاعات در ایران مطالعه حاضر جهت تعیین سرواپیدمیولوژی عفونت TTV در اهداکنندگان خون شهر تبریز انجام شد.*

**مواد و روش‌ها:** *این بررسی به صورت مقطعی در اسفند۱۳۸۳و فروردین ۱۳۸۴ در اهدا کنندگان خون در شهر تبریز اجرا شد. بعد از اخذ مشخصات فردی، سابقه پزشکی از افراد و انجام آزمایش‌های معمول سازمان انتقال خون، بررسی TTV به روش semi-nested PCR انجام شد.*

**یافته‌ها:** *از ۴۰۷ فرد (۳۹۹ مرد و ۸ زن)، ۱۱ (۲/۷٪) نفر دارای TTV بودند (۴/۳٪-۱/۱٪ :CI ۹۵٪) میانگین سنی گروه دارای TTV، ۹/۹±۳۱/۸ سال و گروه فاقد آن ۹/۷±۳۱/۴ سال بود. میانگین میزان ALT گروه دارای TTV ۵/۶±۱۷/۵ و گروه فاقد آن ۶/۹±۱۸/۶ میلیگرم در دسی‌لیتر بود. ۳۱ نفر(۷/۶٪) از نظر HEV IgG ۵ نفر(۱/۲٪) از نظر HBsAg و ۲ نفر (۰/۵٪) از نظر HCV Ab مثبت بودند. هیچ ارتباط معنی‌داری بین متغیرهای جمعیت شناختی و سایر عفونت‌های ویروسی منتقله از راه خون با مثبت بودن TTV وجود نداشت.*

**نتیجه‌گیری:** *در این مطالعه شیوع TTV در اهداکنندگان خون نسبت به سایر مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر پایین‌تر بود. تفاوت میزان شیوع TTV در مناطق مختلف، راه‌های مختلف انتقال TTV و تفاوت در پرایمرهای استفاده شده، می‌تواند بیان کننده علت وجود اختلاف در نتایج به دست آمده باشد.*

**واژگان کلیدی :** ***TTV ، شیوع سرمی، اهدا کنندگان خون، تبریز، ایران***

## مقدمه

ویروس TT را نیشازاوا در ۱۹۹۷ در ژاپن کشف کرد. این ویروس در سه بیمار سبب افزایش آنزیم‌های کبدی به دنبال انتقال خون، بدون وجود علایم بالینی هپاتیت شده بود(۱). این ویروس تشابهات ژنتیکی با پاروویروس‌ها و سیرکو ویروس‌ها دارد(۲). اپیدمیولوژی و اثرات بالینی آن هنوز کاملاً شناخته شده نیست.

علایم هپاتیت ناشی از آن همانند سایر ویروس‌های ایجاد کننده هپاتیت است و آنزیم‌های کبدی می‌توانند افزایش یافته یا طبیعی باشند (۳). در فرد عفونی شده مقدار DNA این ویروس در بافت کبدی ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سرم است و این مقدار به موازات بالا رفتن ترانسفرازها افزایش می‌یابد. بر این اساس TTV به عنوان ویروس هپاتوتروپیک شناخته شده است (۴و۵). از طرف دیگر، چون در بسیاری از بیماران مبتلا به هپاتیت حاد و شماری از مبتلایان

۱. استادیار گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۲*. نویسنده مسؤول: محقق مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. آدرس برای مکاتبه: تهران، خیابان اوین، خیابان تابناک، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، نمابر:۲۲۴۰۲۶۳۹، E-mail:mkherad@hotmail.com
۳. دانشیار بیماریهای عفونی و گرمسیری، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
٤. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، سرپرست دایره تحقیقات بیماریهای ناشی از غذا، مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۵. استاد بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
٦. کارشناس ارشد میکروبیولوژی
۷. متخصص آسیب شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

www.SID.ir

Archive of SID

به بیماری مزمن کبدی علت شناخته شده‌ای برای توجیه بیماری به دست نمی‌آید، احتمال دخالت ارگانیسم‌های هپاتوتروفیک دیگری از جمله TTV باید مورد نظر قرار گیرد (۶). این ویروس در مدفوع و مایع صفراوی بیماران مبتلا یافت شده که مطرح کننده این است که این ویروس علاوه بر انتقال از طریق خون می‌تواند از راه گوارشی نیز منتقل شود (۷).

تاکنون مطالعات متعددی در سراسر دنیا در زمینه میزان شیوع و نقش عفونت TTV در افراد با بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های مزمن کبدی، هموفیلی و همچنین در میان گروههای جمعیتی مختلف مانند معتادان تزریقی، اهداکنندگان سالم خون و افراد سالم انجام شده است. وجود DNA این ویروس در افراد سالم از ۱ تا ۱۲ درصد گزارش شده است (۸). در تحقیقی از ژاپن فراوانی ویروس در کودکان مراجعه کننده به یک مرکز طبی ۵ درصد اعلام شده است (۹). در گزارشی از کنگو ۵۸ درصد زنان و ۵۴ درصد کودکان مراجعه کننده به یک درمانگاه حامل TTV بوده‌اند (۱۰). همچنین شواهدی از عفونت با این ویروس در ۱ تا ۱۰ درصد اهدا کنندگان خون آمریکا، ۲ درصد در اهداکنندگان خون انگلستان، ۱۲ تا ۱۴ درصد در اهداکنندگان خون ژاپن، ۱۴ درصد در کره، ۱۳ درصد در آلمان، ۶۲ درصد در برزیل، ۱۱ درصد در اسپانیا و ۱۰ درصد در کلمبیا نیز گزارش شده است (۸ و۱۸-۱۱). گزارش‌هایی از شیوع بالای عفونت با این ویروس در هموفیلی‌ها (۷۵٪)، معتادان تزریقی (۲۲٪) و بیماران بتاتالاسمی وابسته به انتقال خون (۸۴٪) منتشر شده است (۲۱-۱۹). این میزان تفاوت در شیوع به علت توزیع غیرهمگون جغرافیایی و تفاوت حساسیت پرایمرها است.

مطالعات محدودی در این زمینه در ایران انجام شده است. در گزارشی از ابراهیمی دریانی تعداد ۷ نفر از ۳۷ بیمار تحت همودیالیز anti-HCV مثبت دارای TTV-DNA بودند (۲۲). در گزارش دیگری از بخش همودیالیز بیمارستان اکباتان همدان در ۸ نفر از ۵۵ بیمار مورد مطالعه TTV-DNA به دست آمده‌است (۲۳). با توجه به مطالب فوق و از آنجا که مطالعات اندکی در این زمینه در ایران انجام شده است، این تحقیق با هدف تعیین فراوانی ویروس TT در اهداکنندگان خون شهر تبریز انجام شد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی طی یک دوره دو ماهه (اسفند۱۳۸۳ و فروردین ۱۳۸۴) بر روی ۴۰۷ فرد داوطلب اهدا خون در شهر تبریز انجام شد. پس از گرفتن شرح حال کامل در مورد مسایل پزشکی در گذشته و حال و معاینات کامل پزشکی از نظر اهدا خون، از آنها نمونه خون گرفته شد و آزمایش‌های معمول سازمان انتقال خون از نظر هپاتیت‌های B، C، HIV و سیفلیس انجام شد.

از هر فرد ۵ میلیمتر خون گرفته شد. سرم‌ها در دمای ۲۰°c- ذخیره شدند و با رعایت زنجیره سرد از تبریز به مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری تهران منتقل شدند. نمونه‌ها از نظر وجودTTV به روش semi-nested PCR مورد آزمایش قرار گرفتند.

استخراج DNA از سرم بیماران با استفاده از کیت DNP به روش زیر انجام گرفت:

ابتدا ۱۰۰ میکرولیتر سرم با ۴۰۰ میکرولیتر محلول lyse مخلوط و ۲۰ ثانیه ورتکس می‌شد. سیصد میکرولیتر از محلول پرسیپتیاسیون به آن اضافه می‌شد و آن گاه پس از ۱۰ مرتبه invert کردن به مدت ۲۰ دقیقه تحت دمای ۲۰- درجه سانتیگراد قرار می‌گرفت و بعد از آن ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ می‌شد. سپس ۱ میلی‌لیتر از wash buffer را به رسوب باقیمانده اضافه و مخلوط می‌کردیم. آن گاه ۵ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ می‌کردیم و محلول رویی را دور می‌ریختم. لوله را به مدت ۵ دقیقه تحت دمای ۶۵ درجه سانتیگراد قرار می‌دادیم تا رسوب کاملاً خشک شود. آن گاه رسوب باقیمانده با اضافه کردن ۳۰ میکرولیتر solvent buffer حل می‌شد. DNA استخراج شده به مدت ۱ ثانیه در ۹۵ درجه سانتیگراد گرم و سپس سریعاً سرد می‌شد. ۵ میکرولیتر DNA جهت اولین دور PCR به ۲۵ میکرولیتر مخلوط PCR، شامل PCR بافر، ۲ µl Mgcl، ۰/۲ unit Taq polymerase ۰/۳ و ۰/۵ µl از پرایمرهای NG۰۵۹ و NG۰۶۳ اضافه شد.

پرایمرهای اختصاصی که برای PCR مورد استفاده قرار گرفتند عبارت بودند از:

NG۰۵۹: 5'-ACAGACAGAGGAGAAGGCAACATG-3'
NG۰۶۱: 5'-GGCAACATGTTATG GATAGACTGG-3'
NG۰۶۳: 5'-CTGGCATTTTACCATTTCCAAAGTT-3'

برنامه PCR ابتدا به صورت ۱ دقیقه در ۹۵ درجه سانتیگراد و متعاقب آن ۳۵ دور (۳۰ ثانیه ۹۴ درجه سانتیگراد، ۴۵ ثانیه ۶۰ درجه سانتیگراد، ۴۵ ثانیه ۷۲ درجه سانتیگرد) انجام گرفت و در نهایت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد نگه داشته شد.

جهت انجام PCR از دستگاه Eppendorf, Mastercycler® Germany، ۵۳۳۱ gradient استفاده شد. دومین دور PCR همانند اولین دور با استفاده از پرایمرهای NG۰۶۱ و NG۰۶۳ به صورت

www.SID.ir

Archive of SID

۲۵ دور (۳۰ ثانیه ۹۴ درجه سانتیگراد، ۴۵ ثانیه ۶۰ درجه سانتیگراد، ۴۵ ثانیه ۷۲ درجه سانتیگرد) و در نهایت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد انجام گرفت. سپس محصول PCR پس از رنگ آمیزی با اتیدیم بروماید بر روی ژل آگارز ۲ درصد مشاهده شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۱/۵ انجام شد و درصد فراوانی متغیرهای مورد مطالعه در افراد با و بدون TTV تعیین شد. بررسی اختلاف بین افراد با و بدون TTV از نظر متغیرهای مورد مطالعه با آزمون‌های مجذور کای (یا دقیق فیشر) و تی مورد بررسی قرار گرفت و سطح معنی‌داری بر روی P<۰/۰۵ قرار داده شد.

## یافته‌ها

در این تحقیق ۴۰۷ فرد (۳۹۹ مرد و ۸ زن)، که به منظور اهدا خون به سازمان انتقال خون تبریز مراجعه کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سن این افراد ۹/۹±۳۱/۵ سال (حداقل ۱۶ و حداکثر ۷۸ سال) بود. ۳۸۱ نفر (۹۳/۶٪) ساکن شهر و ۲۶ نفر (۶/۴٪) ساکن روستا بودند. یازده نفر (۲/۷٪) آنان بی‌سواد بودند و ۸۹ نفر (۲۱/۹٪) سواد ابتدایی، ۲۱۲ نفر (۵۲/۱٪) سواد دبیرستانی و ۹۵ نفر (۲۳/۳٪) سواد دانشگاهی داشتند. ده نفر (۲/۵٪) از افراد مورد مطالعه کارگر، ۸۸ نفر(۲۱/۶٪) کارمند، ۲۱۶ نفر(۵۳/۱٪) دارای شغل آزاد و ۲۰ نفر (۵٪) بیکار بودند. هفتاد و سه نفر (۱۸٪) شغل خود را اعلام نکردند. منبع آب آشامیدنی ۴۰۵ نفر (۹۵/۵٪) از افراد فوق آب لوله‌کشی بود. میانگین تعداد خانوار افراد مورد مطالعه ۱/۷±۴/۶ نفر با نما و میانه ۴ نفر بود.

هیچ یک از افراد فوق سابقه وابستگی به مواد مخدر تزریقی نداشتند و در معاینه نیز آثاری از این موضوع یافت نشد. پنج نفر (۱/۲٪) سابقه ابتلا به زردی را ذکر می‌کردند. مقدار AST اندازه‌گیری شده در افراد فوق ۶/۳±۲۲/۱ میلیگرم در میلی‌لیتر و ALT ۶/۹±۱۸/۶ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود. تمام افراد مورد مطالعه از نظر HIV Ab منفی بودند. ۲۷ نفر (۶/۶٪) دارای سابقه واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B بودند (۹-۴/۲٪:CI ۹۵٪). از ۴۰۷ نفر مورد بررسی ۱۱ نفر (۲/۷٪) دارای TTV بودند(۴/۳-۱/۱٪:CI ۹۵٪). میانگین سنی گروه دارای TTV ، ۹/۷±۳۱/۸ سال و گروه فاقد آن ۹/۹±۳۱/۴ سال بود (اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود).

میانگین میزان ALT گروه دارای TTV، ۵/۶±۱۷/۴ و گروه فاقد آن ۶/۹±۱۸/۷ میلیگرم در دسی‌لیتر بود. میانگین میزان AST گروه دارای TTV، ۳/۶±۲۱/۵ و گروه فاقد آن ۶/۳±۲۲/۱ میلی‌گرم در دسی لیتر بود (اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار نبود). از ۴۰۷ نفر مورد بررسی ۳۱ نفر (۷/۶٪) دارای HEV Ab (IgG) بودند. پنج نفر (۱/۲٪) از نظر HbsAg (۳/۲-۰/۱٪:CI ۹۵٪) و ۲ نفر(۰/۵٪) از نظر HCV Ab مثبت بودند. افراد با و بدون TTV از نظر سایر مشخصات بررسی شده اختلاف معنی‌دار آماری با همدیگر نداشتند( جدول زیر).

***جدول توزیع اهدا کنندگان خون براساس نتیجه TTV و شاخص‌های جمعیت شناختی، تبریز ۱۳۸۴***

| مشخصات | TTV DNA | | P |
|---|---|---|---|
| | مثبت (تعداد=۱۱) | منفی (تعداد=۳۹۶) | |
| سن (سال) | ۹/۹±۳۱/۴ | ۹/۷±۳۱/۸ | NS* |
| جنس (مرد/ زن) | ۸/۳۸۸ | ۰/۱۱ | NS |
| فراوانی‌آنتی‌بادی‌ضدهپاتیتC | (۰٪)۰ | (۰/۵٪)۲ | NS |
| فراوانی HBs Ag | (۰٪)۰ | (۱/۲۶٪)۵ | NS |
| فراوانی HEV Ig G | (۶/۷٪)۲ | (۷/۲٪)۲۱ | NS |
| ALT | ۱۷/۴±۱۸/۷ | ۵/۶±۶/۹ | NS |
| AST | ۲۱/۵±۲۲/۱ | ۳/۶±۶/۳ | NS |

## بحث

وجود DNA ویروس TT در افراد سالم از ۱ تا ۱۲ درصد گزارش شده و مطالعات متعددی در سراسر دنیا در زمینه میزان شیوع و نقش عفونت TTV در بیماران با بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های مزمن کبدی، هموفیلی و همچنین در میان گروههای جمعیتی مختلف مانند معتادان تزریقی، اهداکنندگان سالم خون و افراد سالم انجام شده است (۸).

شیوع TTV در اهدا کنندگان خون در شهر تبریز در مطالعه حاضر ۲/۷ درصد بوده است. در مطالعاتی که در آمریکا و ژاپن با پرایمرهای مشابهی بر روی اهداکنندگان خون انجام شده میزان شیوع ۱۰ درصد به دست آمده است (۱۱و۱۳). با وجود این، در مطالعه دیگری در شمال آمریکا میزان شیوع این ویروس ۱ درصد گزارش شده است(۸).

در مقایسه با کشورهای منطقه ما، این یافته از شیوع به دست آمده در اهدا کنندگان خون در ترکیه (۵۱/۶٪) که با پرایمرهای مشابه مطالعه انجام شده‌بود، بسیار کمتر است(۲۴). میزان شیوع در سایر کشورهای آسیایی مانند چین ۱۴/۸ درصد(۲۵)، تایوان ۲۳/۴ درصد (۲۶)، هنگ کنگ با استفاده از پرایمرهایNG۰۶۳، NG۰۶۱،

www.SID.ir

Archive of SID

NG۰۵۹ ۵۳/۳ درصد و با پرایمرهای T۸۰۱/T۵۳۹ ۹۰ درصد گزارش شده است(۲۷).

میزان شیوع به‌دست آمده در مطالعه حاضر با سایر کشورها بسیار متفاوت است. از دلایل احتمالی برای این موضوع می‌توان به تفاوت توزیع این ویروس در مناطق مختلف جغرافیایی اشاره کرد. علاوه بر آن، وجود ژنوتیپ‌های متفاوت و شیوع متفاوت جغرافیایی این ژنوتیپ‌ها ممکن است شیوع واقعی این عفونت را کمتر از حد طبیعی بر آورد کند(۲۸).

TTV ارگانیسمی است که اساساً از طریق تزریق خون منتقل می‌شود ولی با توجه به حضور این ویروس در مدفوع افراد سالم و شیوع بالای عفونت ناشی از آن در این گونه افراد احتمال انتقال ویروس از طریق مدفوعی ـ دهانی مطرح شده است (۲۹). از طرف دیگر، با توجه به آلودگی قابل توجه افراد درخطر بالا برای بیماری‌های منتقله از طریق تماس جنسی به TTV (۳۰) نقش راههای انتقالی دیگر برای عفونی شدن با TTV تقویت می‌شود. در این بررسی افراد آلوده به TTV دارای مقادیر طبیعی از ALT بودند. سطوح غیر طبیعی از ALT در افراد عفونی شده با این ویروس به آلودگی همزمان آنان به ویروس هپاتیت C ارتباط داده شده است (۳۱) ولی در بررسی حاضر چنین ارتباطی یافت نشد.

## نتیجه‌گیری

این مطالعه مقطعی، شیوع پایینی از TTV را در اهداکنندگان خون شهر تبریز نشان داد. تفاوت میزان شیوع TTV در مناطق مختلف، راه‌های متفاوت انتقال TTV و تفاوت در پرایمرهای استفاده شده جهت تشخیص می‌تواند بیان کننده علت احتمالی اختلاف در نتایج به دست آمده در مطالعه ما با سایر مطالعات باشد. در این مطالعه هیچ ارتباطی بین TTV و سایر ویروس‌های منتقله از طریق خون وجود نداشت. با توجه به این که اهمیت این ویروس از نظر بالینی هنوز کاملاً شناخته نشده است، مطالعات بیشتری جهت بررسی بیشتر این موضوع مورد نیاز است.

تا زمانی که اطلاعات بیشتری در زمینه راه‌های انتقال ویروس TT به دست آید و نیز اطلاعات بیشتری جهت وضعیت واقعی عفونت با TTV در ایران وجود نداشته باشد، نمی‌توانیم غربال کردن همه اهداکنندگان خون را از نظر TTV توصیه کنیم. لذا برای مشخص شدن شیوع واقعی عفونت TTV و تعیین ژنوتیپ غالب آن در ایران انجام مطالعات دیگری در مناطق مختلف شهری و روستایی و روی جمعیت‌های مختلف و نمونه‌های بیشتر توصیه می‌شود.

## تشکر و قدردانی

نگارندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از اهداکنندگان خون شهر تبریز به خاطر همکاری در اجرای طرح، از همکاری صمیمانه آقای دکتر رحیم دهخدا سرپرست سازمان انتقال خون تبریز، از زحمات فراوان آقای اسماعیل ترابی به خاطر همکاری در انجام بخشی از آزمایش‌ها و همچنین از مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر پشتیبانی علمی و مالی از طرح اعلام می‌کنند.

## *REFERENCES*

1. Nishizawa T. Okamoto H. Konishi K. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in post transfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem Biophys Res Commun 1997; 241:292.
2. Forns X, Hegerich P, Darnell A. High prevalence of TT virus (TTV) infection in patients on maintenance hemodialysis: frequent mixed infections with different genotypes and lack of evidence of associated liver disease. J Med Virol. 1999; 59(3): 313-7.
3. Itoh K, Hirakawa K, Okamoto H. Infection by an unenveloped DNA virus associated with non-A to -G hepatitis in Japanese blood donors with or without elevated ALT levels. Transfusion 1999; 39(5): 522-6.
4. Pinho JR, Takahashi DA, Fava AL. Transfusion-transmitted virus (TTV) in Brazil. Preliminary report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1998; 40(5): 335-6.
5. Lefrere J J, Roudot-Thoraval F, Lefrere F. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. Blood. 2000; 95(1): 347-51.
6. Cheng J, Hada T, Liu W. Investigation of TTV by in situ hybridization in patients with chronic hepatitis. Hepatol Res. 2000; 18(1): 43-53.
7. Itoh M, Shimomura H, Fujioka S. High prevalence of TT virus in human bile juice samples: importance of secretion through bile into feces. Dig Dis Sci. 2001; 46(3): 457-62.
8. Charlton M, Adjei P, Poterucha J. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. Hepatology. 1998; 28(3): 839-42.

www.SID.ir

Archive of SID

9. Goto K, Sugiyama K, Terabe K. Detection rates of TT virus among children who visited a general hospital in Japan. J Med Virol. 1999; 57(4): 405-7.
10. Davidson F, MacDonald D, Mokili JL. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. J Infect Dis. 1999; 179(5): 1070-6.
11. Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. J Infect Dis. 1999; 179(5): 1242-4.
12. Simmonds P, Davidson F, Lycett C. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. Lancet. 1998; 352(9123): 191-5.
13. Okamoto, H. Nishizawa, T. Kato. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with post transfusion hepatitis of unknown etiology. Hepatol Res 1997; 10:1-16.
14. Nakano T, Park YM, Mizokami M. TT virus infection among blood donors and patients with non-B, non-C liver diseases in Korea. J Hepatol. 1999; 30(3): 389-93.
15. Viazov S, Ross RS, Varenholz C. Lack of evidence for an association between TTV infection and severe liver disease. J Clin Virol. 1998; 11(3): 183-7.
16. Niel C, de Oliveira JM, Ross RS. High prevalence of TT virus infection in Brazilian blood donors. : J Med Virol. 1999; 57(3): 259-63.
17. Gimenez-Barcons M, Forns X, Ampurdanes S. Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases. J Hepatol. 1999; 30(6): 1028-34.
18. Tanaka Y, Mizokami M, Orito E. A new genotype of TT virus (TTV) infection among Colombian native Indians. J Med Virol. 1999; 57(3): 264-8.
19. Takayama S, Miura T, Matsuo S. Prevalence and persistence of a novel DNA TT virus (TTV) infection in Japanese haemophiliacs. Br J Haematol. 1999; 104(3): 626-9.
20. Cao K, Mizokami M, Orito E. TT virus infection among IVDUs in south western China. Scand J Infect Dis. 1999; 31(1): 21-5.
21. Prati D, Lin YH, De Mattei C. A prospective study on TT virus infection in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia. Blood. 1999; 93(5): 1502-5.
22. Ebrahimi Daryani N, Elahian Z, Lesan pezeshki M. Prevalance of Transfusion Transmitted Virus in Hepatitis C virus positive hemodialysis patients and its role in ALT increase. Medical Journal 1380(6); 11-15.
23. Alizadeh A, Ranjbar M,Farhadi M, Khoshboo F. Prevalance of transfusion transmitted virus(TTV) in patients on hemodialysis. Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine 1381; 16(7): 49-55.
24. Erensoy S, Sayiner AA, Turkoglu S. TT virus infection and genotype distribution in blood donors and a group of patients from Turkey. Infection. 2002; 30(5): 299-302.
25. Yan J, Chen LL, Luo YH. High frequencies of HGV and TTV infections in blood donors in Hangzhou. World J Gastroenterol. 2001; 7(5): 637-641.
26. Dai CY, Yu ML, Chuang WL. The molecular epidemiology and clinical significance of TT virus (TTV) infection in healthy blood donors from southern Taiwan. Transfus Apheresis Sci. 2001; 24(1): 9-15.
27. Zhong S, Yeo W, Lin CK. Quantitative and genotypic analysis of TT virus infection in Chinese blood donors. Transfusion. 2001; 41(8): 1001-7.
28. Okamoto H, Kato N, Iizuka H. Distinct genotypes of a nonenveloped DNA virus associated with posttransfusion non A to G hepatitis (TT virus) in plasma and peripheral blood mononuclear cells. J Med Virol1999; 57: 252–258.
29. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. J Med Virol. 1998; 56(2): 128-32.
30. MacDonald DM, Scott GR, Clutterbuck D. Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes, and homosexual men. J Infect Dis1999; 179: 686–689.
31. Yuki N, Kato M, Masuzawa M. Clinical implications of coinfection with a novel DNA virus (TTV) hepatitis C virus carriers on maintenance hemodialysis. J Med Virol 1999; 59: 431–436.

www.SID.ir