بررسی شیوع **TTV** در بیماران همودیالیزی مزمن شهر تبریز در سال۱۳۸۴

دکتر لطیف گچکار[۱*]، دکتر مریم خردپژوه[۲]، دکتر مهناز طارمی[۳]، دکتر منوچهر خوش باطن [۴]، سهراب آقا بزرگی[۵]، دکتر بهروز نقیلی[۶]

۱.متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری ـ دانشیار مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۲.پزشک عمومی ـ محقق دایره تحقیقات بیماریهای ناشی از غذا ـ مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۳.متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری ـ سرپرست دایره تحقیقات بیماریهای ناشی از غذا ـ مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۴.متخصص بیماریهای داخلی ـ استادیار دانشگاه علوم پزشکی تبریز
۵. فوق لیسانس میکروبیولوژی
۶. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری ـ استاد مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی تبریز

چکیده

سابقه و هدف: *TTV ویروس بدون پوشش با DNA تک رشته‌ای است که می‌توان آن را یکی از علل هپاتیت به دنبال انتقال خون دانست. این مطالعه با هدف تعیین شیوع این ویروس در بیماران همودیالیزی مزمن شهرستان تبریز در سال ۱۳۸۴ انجام گرفت.*

مواد و روش‌ها: *این بررسی به صورت مقطعی (Cross-Sectional) در فروردین ماه ۱۳۸۴ روی کلیه بیماران همودیالیزی مزمن شهر تبریز و در سه مرکز همودیالیز آن اجرا شد. بعد از اخذ رضایت از بیماران و تکمیل فرمهای اطلاعاتی شامل شاخص‌های جمعیت شناختی و سابقه پزشکی، نمونه‌های خونی بیماران با استفاده از روش semi-nested PCR از نظر TTV مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌ها با استفاده از آماره‌های توصیفی، مربع کای و T، با قبول مرز معنی‌داری روی $p < ۰/۰۵$، تجزیه و تحلیل شد.*

یافته‌ها: *شیوع کلی سرمی TTV در ۳۲۴ بیمار مورد مطالعه، ۹/۳٪ (۱۲/۵٪-۶/۱٪: CI ۹۵٪) محاسبه شد. ۱۵ مورد (۴/۶٪) از ۳۲۴ بیمار دارای هپاتیت B (HBS آنتی‌ژن مثبت) و ۶۶ مورد (۲۰/۴٪) از ۳۲۴ بیمار دارای آنتی‌بادی ضد HCV بودند. مثبت بودن آزمایش سرمی برای TTV، با سن ارتباط معنی‌داری داشت ($p < ۰/۰۱۸$). هیچ ارتباط معنی‌داری بین سایر متغیرهای دموگرافیک، عفونت‌های ویروسی منتقله از خون، دفعات انتقال خون و سابقه پیوند کلیه با مثبت بودن TTV وجود نداشت.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *در این مطالعه شیوع TTV به دست آمده در بیماران همودیالیزی نسبت به سایر مطالعات انجام شده در کشورهای دیگر پایین‌تر بود. تفاوت میزان شیوعTTV در مناطق مختلف، معیارهای متفاوت ورود بیماران، راههای انتقالTTV و تفاوت در پرایمرهای استفاده شده جهت تشخیص، می‌تواند بیان کننده علت وجود اختلاف در نتایج بدست آمده باشد.*

واژگان‌کلیدی: ***TTV، شیوع سرمی، همودیالیز، تبریز، ایران***

دریافت مقاله: خرداد هشتاد و چهار پذیرش برای چاپ: مرداد هشتاد و چهار

* آدرس برای مکاتبه: تهران،خیابان اوین،خیابان تابناک ـ مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی وگرمسیری ـ دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. تلفن و نمابر :۲۴۰۰۲۰۷

latifgachkar@yahoo.com

مقدمه

TTV (Transfusion Transmitted Virus)، ویروس بدون پوشش با DNA تک رشته‌ای است که می‌توان آن را از خانواده پاروویروسها (۱) یا سیرکو ویروس‌ها (۲) دانست. با وجود این یافته‌های جدید مولکولی مطرح کننده این است که این ویروس متعلق به خانواده‌ای جدید است(۳).

در فرد عفونی شده مقدار DNA این ویروس در بافت کبدی ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از سرم بوده و این مقدار به موازات بالا رفتن ترانسفرازها افزایش می‌یابد. بر این اساس TTV به عنوان ویروس هپاتوتروپیک شناخته شده است (۵،۴). از طرفی، چون در بسیاری از بیماران مبتلا به هپاتیت حاد و شماری از مبتلایان به بیماری مزمن کبدی علت شناخته شده‌ای برای

Archive of SID

www.SID.ir

توجیه بیماری به دست نمی‌آید لذا احتمال دخالت TTV و یا ارگانیسم‌های هپاتوتروفیک ناشناخته‌ای باید مورد نظر قرار گیرد (۶). ویروسTT ، در سال ۱۹۹۷ در ۳ بیمار از ۵ بیماری که به دنبال دریافت خون دچار افزایش آنزیم‌های کبدی, بدون وجود علایم بالینی هپاتیت, شده بودند و همچنین از نظر همه ویروس‌های شناخته شده عامل هپاتیت منفی بودند، کشف شد (۱).

در مناطق با شیوع بالا احتمال درگیری افراد با این ویروس در سال‌های اولیه زندگی گزارش شده است. در تحقیقی از ژاپن فراوانی این ویروس در کودکان مراجعه کننده به یک مرکز طبی ۵٪ اعلام شده است (۷). در گزارشی از کنگو ۵۸٪ زنان و ۵۴٪ کودکان مراجعه کننده به یک درمانگاه حامل TTV بودند (۸). شیوع بالایی از این ویروس در بیمارانی که در معرض تزریقات متعدد خون بوده‌اند، مشاهده شده است. گزارشاتی از شیوع بالای عفونت با این ویروس در هموفیلی‌ها (۷۵٪)، معتادان تزریقی (۲۲٪) و بیماران بتا تالاسمی وابسته به انتقال خون (۸۴٪) تایید کننده این مطلب است (۱۲-۱۰).

بیماران همودیالیزی مزمن، در معرض خطر مواجهه با عفونت‌های ویروسی منتقله از طریق خون هستند. گزارشات ضد و نقیضی در زمینه میزان شیوع ویروس TT در این افراد در دسترس است. ۵۱/۳٪ بیماران همودیالیزی ژاپن، ۶۶٪ بیماران همودیالیزی در مصر، ۶۷/۷٪ بیماران همودیالیزی یونانی، ۶۸٪ بیماران همودیالیزی در دانمارک، ۵۴/۱٪ بیماران همودیالیزی در تایوان دارای عفونت با ویروس TTV بودند (۱۷-۱۳). اما این شیوع در فرانسه بسیار کمتر و تنها ۲٪ گزارش شده است (۱۸). همچنین در ۱۸/۸٪ بیماران همودیالیزی آلمانی و ۱۶٪ بیماران همودیالیزی در اسپانیا عفونت با این ویروس گزارش شده است (۲۰،۱۹).

مطالعات اندکی در این زمینه در ایران انجام شده است؛ در گزارشی از ابراهیمی دریانی۷ نفر از ۳۷ بیمار تحت همودیالیز دارایanti-HCV دارای TTV-DNA بودند (۲۱) و در گزارشی دیگری از بخش همودیالیز بیمارستان اکباتان همدان، در ۸ نفر از ۵۵ بیمار مورد مطالعه TTV-DNA به دست آمد (۲۲).

با توجه به مطالب فوق و از آنجائی که لزوم انجام مطالعات با تعداد بیشتری از بیماران ضروری به نظر می‌رسد، این مطالعه با هدف تعیین شیوع عفونت با Transfusion Transmitted Virus در بیماران همودیالیزی مزمن شهر تبریز در سال فروردین ۱۳۸۴ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی، طی یک ماه، بر روی بیماران همودیالیزی در سه مرکز همودیالیز در شهر تبریز انجام شد. اطلاعات مورد نیاز نمونه‌ها با استفاده از پرسش‌نامه جمع‌آوری گردید. پرسشنامه‌ها که در برگیرنده متغیرهای جمعیت شناختی بودند، توسط مصاحبه حضوری (فرد به فرد) کامل شدند. اطلاعات در مورد سابقه زردی، سابقه انتقال خون، مدت همودیالیز و علت نارسایی کلیوی از پرونده پزشکی بیماران کسب شد.

از هر فرد قبل از همودیالیز ۵ سی سی خون گرفته شد. سرم نمونه‌ها بلافاصله جدا شد سپس در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد فریز شده و با رعایت زنجیره سرد از تبریز به مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری تهران منتقل شدند. نمونه‌ها از نظر وجود TTV 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 را با ۴۰۰ میکرولیتر محلول lyse مخلوط کرده و ۲۰ ثانیه ورتکس شد. ۳۰۰ میکرو لیتر از محلول precipitation به آن اضافه کرده و آن گاه پس از ۱۰ مرتبه invert کردن به مدت ۲۰ دقیقه تحت دمای ۲۰- درجه سانتیگراد قرار داده و بعد از آن ۱۰ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ شد. سپس ۱ میلی لیتر از wash buffer را به رسوب باقیمانده اضافه و مخلوط شد. آن گاه ۵ دقیقه با دور ۱۲۰۰۰ سانتریفوژ کرده و محلول رویی دور ریخته شد. لوله را به مدت ۵ دقیقه تحت دمای ۶۵ درجه سانتیگراد قرار داده تا رسوب کاملاً خشک شود. آن گاه رسوب باقیمانده با اضافه کردن ۳۰ میکرو لیتر solvent buffer حل شد.

DNA استخراج شده را به مدت ۱ ثانیه در ۹۵ درجه سانتیگراد گرم و سپس سریعاً سرد شد. ۵ میکرولیتر DNA را جهت اولین دور PCR به ۲۵ میکرولیتر مخلوط PCR، شامل PCR بافر، 0.2 µl Mgcl2، 0.3 unit Taq polymerase و 0.5µl از پرایمرهایNG059 و NG063 اضافه شد.

Archive of SID

www.SID.ir

پرایمرهای اختصاصی که برای PCR مورد استفاده قرار گرفتند عبارتند از:

NG059: 5'-ACAGACAGAGGAGAAGGCAACATG-3'
NG061: 5'-GGCAACATGTTATG GATAGACTGG-3'
NG063: 5'-CTGGCATTTTACCATTTCCAAAGTT-3'

برنامه PCR به صورت ابتدا ۱ دقیقه در ۹۵ درجه سانتیگراد و متعاقب آن ۳۵ سیکل (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 نگهداشته شد.

جهت انجام PCR از دستگاه Eppendorf, Mastercycler® gradient 5331,Germany استفاده شد. دومین دور PCR همانند اولین دور با استفاده از پرایمرهای NG061 و NG063 به صورت ۲۵ سیکل (۳۰ ثانیه ۹۴ درجه سانتیگراد، ۴۵ ثانیه ۶۰ درجه سانتیگراد، ۴۵ ثانیه ۷۲ درجه سانتیگرد) ودر نهایت ۵ دقیقه در ۷۲ درجه سانتیگراد انجام گرفت. سپس محصول PCR پس از رنگ آمیزی با اتیدیم بروماید بر روی ژل آگارز ۲٪ مشاهده گردید.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS 11.5 انجام شد و درصد فراوانی متغیرهای مورد مطالعه در افراد با و بدون TTV تعیین شد. برای تعیین اختلاف بین افراد با و بدون TTV از نظر متغیرهای مـورد مطالعه از آزمون‌های مربع کای (یا دقیق فیشر) و T استفاده شد و سطح معنی‌داری بر روی $p< ۰/۰۵$ قرار داده شد.

یافته‌ها

تمام بیماران همودیالیزی مزمن در سه مرکز همودیالیز در شهر تبریز در فروردین ۱۳۸۴ مورد مطالعه قرار گرفتند. در این تحقیق ۳۲۴ بیمار شامل ۱۹۰ مرد و ۱۳۵ زن تحت همودیالیز مزمن با میانگین سنی (± یک انحراف معیار)، ۱۵/۱±۵۳/۵ سال از ۳ بیمارستان امام (۹۱ نفر)، سینا (۹۷ نفر) و امیر المومنین (۱۳۶ نفر) از نظر وجود TTV مورد بررسی قرار گرفتند.

متوسط طول مدت همودیالیز ۳۷/۷ ماه (از ۱ تا ۲۶۱ ماه) بود. تکنیک همودیالیز رایج به صورت ۴-۳ ساعت سه بار در هفته بود. علل نارسایی مزمن کلیه بیماران شامل ۱۱۳ مورد گلومرولونفریت مزمن، ۷۳ مورد نفروپاتی دیابتی، ۲۸ مورد آنژیواسکلروزیس، ۲۲ مورد کلیه پلی‌کیستیک، ۵ مورد نفریت بینابینی مزمن، ۸۳ مورد ناشناخته و دیگر اتیولوژی‌ها بودند. هیچ کدام از بیماران سابقه اعتیاد تزریقی نداشتند و در معاینه نیز آثاری از این موضوع یافت نشد. از بین ۳۲۴ بیمار همودیالیزی مزمن، TTV در ۳۰ (۹/۳٪) مورد (۱۲/۵٪-۶/۱٪ : CI ۹۵٪) یافت شد. میانگین سنی در بیماران TTV مثبت ۱۳/۷±۴۷/۳ سال و بیماران فاقد آن ۱۵/۱±۵۴/۱ سال بود ($p < ۰/۰۱۸$).

۱۵ مورد از ۳۲۴ بیمار (۴/۶٪) عفونت پایدار هپاتیتB (HBSآنتی‌ژن مثبت) و ۶۶ مورد (۲۰/۴٪) آنتی‌بادیanti-HCV داشتند. در ۲۴ نفر (۷/۴٪) از ۳۲۴ بیمار همودیالیزی مزمن آنتی‌بادی ضدهپاتیت E وجود داشت. توزیع بیماران همودیالیزی بر اساس نتیجه TTV و شاخص‌های دموگرافیک و بالینی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

۱۱۱ بیمار(۳۴/۳٪) از ۳۲۴ بیمار همودیالیزی مزمن در ۶ ماه گذشته حداقل یک بار سابقه انتقال خون داشتند. در بیماران TTV مثبت، نفر (۴۳/۳٪) و در بیماران TTV منفی، ۹۸ نفر (۳۳/۳٪) سابقه انتقال خون داشتند (اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود). ۶ ببمار (۲۰٪) از بیماران TTV مثبت و ۲۸ بیمار (۹/۵٪) از بیماران TTV منفی سابقه پیوند کلیه داشتند (NS). از بیماران با و بدون TTV به ترتیب (۶/۷٪) ۲ و (۳/۵٪) ۱۰ نفر دارای ALT بالا بودند (NS). در بیماران TTV مثبت دارای ALT بالا، یک نفر و در بیماران TTV منفی دارای ALT بالا، ۳ نفر آنتی‌بادی بر علیه هپاتیت C داشتند (NS). تفاوت معنی‌داری بین بیماران دارای عفونت TTV با جنس، HEV Ig G ، HCV Ig G ، HBs Ag، HBC Ig M، دفعات انتقال خون و سابقه پیوند کلیه وجود نداشت.

بحث

مطالعات انجام شده در مورد اپیدمیولوژی TTV در بیماران همودیالیزی کم و با یافته‌های متفاوتی همراه است. تفاوت میزان شیوع TTV در مناطق مختلف، معیارهای متفاوت ورود بیماران، راههای انتقال TTV و تفاوت در پرایمرهای استفاده شده جهت تشخیص می‌تواند بیان کننده علت وجود اختلاف در نتایج بدست آمده باشد.

Archive of SID

www.SID.ir

میزان شیوع TTV در بیماران همودیالیزی در سه مرکز همودیالیزی شهرستان تبریز در طی مطالعه ما، ۹/۳٪ بدست

جدول ۱- توزیع بیماران همودیالیزی براساس نتیجه TTV و شاخص‌های جمعیت شناختی و یافته های بالینی، تبریز ۱۳۸۴

مشخصات	TTV DNA		P
	مثبت (تعداد=۳۰)	منفی (تعداد=۲۹۴)	
سن (سال)	۱۵/۱±۵۴/۱	۱۳/۷±۴۷/۳	۰/۰۱۸
جنس (مرد/ زن)	۱۲۶/۱۶۸	۸/۲۲	NS*
مدت‌همودیالیز(برحسب ماه)	۳۷/۴±۳۷/۵	۳۹/۶±۳۹/۶	NS
فراوانی‌آنتی‌بادی‌ضدهپاتیت C	(٪۱۳/۳)۴	(٪۲۱/۱)۶۲	NS
فراوانی HBs Ag	(٪۶/۶)۲	(٪۵۴/۲)۱۳	NS
فراوانی HEV Ig G	(٪۶/۷)۲	(٪۷/۲)۲۱	NS
ALT	۹/۱±۹/۸	۱۰/۹±۱۵/۴	NS
AST	۹/۵ ±۱۰/۳	۱۱/۳ ± ۱۶/۳	NS

*NS: Not Significant

آمد. که این میزان از شیوع به دست آمده در مطالعات سایر کشورها کمتر می‌باشد؛ به عنوان مثال در ۵۹/۶٪ بیماران همودیالیزی ژاپن، در ۱۸/۸٪ بیماران آلمانی، ۱۶٪ بیماران همودیالیزی در اسپانیا، ۶۶٪ بیماران همودیالیزی در مصر، ۶۷/۷٪ در بیماران یونانی، ۶۸٪ در بیماران همودیالیزی در دانمارک، ۵۴/۱٪ در بیماران همودیالیزی در تایوان ویروس TTV یافت شده است(۲۰-۱۳).

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 نرمال بر آورد کند(۲۴،۲۳).

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 نیز مطرح شده است (۲۵). از طرفی با توجه به آلودگی قابل توجه افراد در خطر بالا برای بیماری‌های منتقله از طریق تماس جنسی به TTV (۲۶) نقش راههای انتقالی دیگری برای عفونی شدن با TTV تقویت می‌شود (۲۷). 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 هم زمان آنان به ویروس هپاتیت C ارتباط داده شده است (۲۸). ولی در بررسی حاضر چنین ارتباطی یافت نشد. در این بررسی به رغم دیگر مطالعات میانگین سنی بیماران دارای TTV به طور معنی‌داری از میانگین سنی بیماران بدون درگیری با این ویروس پایین‌تر بود (۱۶). با وجود این ، امکان مبتلا شدن افراد در سالهای اولیه زندگی در مناطقی که شیوع این ویروس بالا است، نیز مطرح شده است (۸،۷).

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها

این مطالعه مقطعی، شیوع پایینی از TTV را در بیماران همودیالیزی شهر تبریز نشان داد. تفاوت میزان شیوع TTV در مناطق مختلف، معیارهای متفاوت ورود بیماران، راههای انتقال TTV و تفاوت در پرایمرهای استفاده شده جهت تشخیص می‌تواند بیان کننده علت وجود اختلاف در نتایج بدست آمده در مطالعه ما با سایر مطالعات باشد. در این مطالعه هیچ ارتباطی بین TTV با سایر ویروسهای منتقله از طریق خونی و همچنین سطح آنزیم‌های کبدی 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.

تشکر و قدردانی

نگارندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از بیماران مراکز دیالیزی شهر تبریز به خاطر همکاری در اجرای طرح، از زحمات فراوان سرکار خانم دکتر طاهره شهنازی به خاطر همکاری در انجام بخشی از آزمایشات 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 می‌نمایند.

Archive of SID

www.SID.ir

REFERENCES

1. 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 1998; 10:1-16.

2. Takahashi K, Ohta Y, Mishiro S. Partial ~ 2.4-kb sequences of TT virus (TTV) genome from eight Japanese isolates: diagnostic and phylogenetic implications. Hepatol Res 1998; 12:111–20.

3. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Birkenmeyer LG et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: Evidence for a new virus family infecting humans. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 3177–82.

4. Pinho JR, Takahashi DA, Fava AL, Goncales NS, Carrilho FJ, Stucchi RS et al. Transfusion-transmitted virus (TTV) in Brazil. Preliminary report. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1998 Sep-Oct; 40(5): 335-6.

5. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, Kanfer A, Mariotti M, Lerable J et al. Natural history of the TT virus infection through follow-up of TTV DNA-positive multiple-transfused patients. Blood. 2000 Jan 1; 95(1): 347-51.

6. Hada, T, Cheng, J, fukui, K, et al. Detection of TTV DNA in sera of patients with chronic liver diseases and interferon efficacy. Hepatology 1998; 28:A8.

7. Bonis, PS.TT virus. J Am Soc Nephrol. 1999 Aug; 10(8): 1828-32.

8. Goto K, Sugiyama K, Terabe K, Mizutani F, Wada Y. Detection rates of TT virus among children who visited a general hospital in Japan. J Med Virol. 1999 Apr; 57(4): 405-7.

9. Davidson F, MacDonald D, Mokili JL, Prescott LE, Graham S, Simmonds P. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. J Infect Dis. 1999 May; 179(5): 1070-6.

10.Irving WL, Ball JK, Berridge S, Curran R, Grabowska AM, Jameson CL et al. TT virus infection in patients with hepatitis C: frequency, persistence, and sequence heterogeneity [Abstract]. J Infect Dis. 1999 Jul; 180(1): 27-34.

11.Takayama S, Miura T, Matsuo S, Taki M, Sugii S. Prevalence and persistence of a novel DNA TT virus (TTV) infection in Japanese haemophiliacs [Abstract]. Br J Haematol. 1999 Mar; 104(3): 626-9.

12.Prati D, Lin YH, De Mattei C, Liu JK, Farma E, Ramaswamy L et al. A prospective study on TT virus infection in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia [Abstract]. Blood. 1999 Mar 1; 93(5): 1502-5.

13.Utsunomiya S, Yoshioka K, Wakita T, Seno H, Takagi K, Ishigami M et al. TT virus infection in hemodialysis patients [Abstract]. Am J Gastroenterol. 1999 Dec; 94(12): 3567-70.

14.Gad A, Tanaka E, Orii K, Rokuhara A, Nooman Z, El-Hamid Serwah A et al. Clinical significance of T.T. virus infection in maintenance hemodialysis patients of an endemic area for hepatitis C infection [Abstract]. Hepatol Res. 2002 Jan; 22(1): 13-19.

15.Katsoulidou A, Paraskevis D, Anastassopoulou CG, Chryssou SE, Sypsa V, Boletis J et al. Prevalence and genotypic distribution of TT virus in Athens, Greece [Abstract]. J Med Virol. 2001 Oct; 65(2): 423-9.

16.Boysen T, Christensen JK, Madsen CD, Eugen-Olsen J, Christensen LS, Moller-Sorensen H et al. Presence and significance of TT virus in Danish patients on maintenance hemodialysis [Abstract]. Scand J Urol Nephrol. 2003; 37(3): 259-64.

17.Dai CY, Yu ML, Chuang WL, Sung MH, Lin ZY, Chen SC, et al. Epidemiology and clinical significance of chronic hepatitis-related viruses infection in hemodialysis patients from Taiwan [Abstract]. Nephron. 2002 Feb; 90(2): 148-53.

Archive of SID

www.SID.ir

18.Halfon P, Bourliere M, Feryn JM, Khiri H, Chanas M, Salvadori JM et al. Prevalence of transmitted transfusion virus (TTV) in populations at different risk for hepatitis virus: Hemodialysis, chronic hepatitis C and cryptogenetic hepatitis patients [Abstract]. J Hepatol. 1999 Mar; 30(3): 552.

19.Schroter M, Feucht HH, Zollner B, Schafer P, Laufs R. Prevalence of a novel DNA virus (TTV) among patients on maintenance hemodialysis [Abstract]. Nephron. 2001 Feb; 87(2): 139-42.

20.Lopez-Alcorocho JM, Barril G, Ortiz-Movilla N, Traver JA, Bartolome J, Sanz P et al. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, GB virus C/hepatitis G and TT viruses in predialysis and hemodialysis patients [Abstract]. J Med Virol. 2001 Feb; 63(2): 103-7.

21.Ebrahimi Daryani N, Elahian Z, Lesan pezeshki M et al; Prevalance of Transfusion Transmitted Virus in Hepatitis C virus positive hemodialysis patients and its role in ALT increase, Medical Journal 1380(6); 11-15.

22.Alizadeh A, Ranjbar M,Farhadi M, et al, Prevalance of transfusion transmitted virus(TTV) in patients on hemodialysis, Iranian Journal of Infectious Diseases and Tropical Medicine 1381;16(7):49-55.

23.Viazov S, Ross RS, Niel C, de Oliveira JM, Varenholz C, Da Villa G et al. Sequence variability in the putative coding region of TT virus: evidence for two rather than several major types. J Gen Virol. 1998 Dec; 79 (Pt 12): 3085-9.

24.Okamoto H, Kato N, Iizuka H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. 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 Virol. 1999 Mar; 57(3): 252-8.

25.Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, Fukuda M, Tsuda F, Miyakawa Y et al; Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. J Med Virol. 1998 Oct;56(2):128-32.

26. MacDonald DM, Scott GR, Clutterbuck D, Simmonds P. Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes, and homosexual men. J Infect Dis1999; 179: 686–689.

27.Tanaka H, Okamoto H, Luengrojanakul P, Chainuvati T, Tsuda F, Tanaka T et al. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand. J Med Virol. 1998 Nov; 56(3): 234-8.

28. Yuki N, Kato M, Masuzawa M, Ishida H, Inoue T, Tabata T et al. Clinical implications of coinfection with a novel DNA virus (TTV) hepatitis C virus carriers on maintenance hemodialysis. J Med Virol. 1999 Dec; 59(4): 431-6.

Archive of SID

www.SID.ir