فراوانی و ژنوتایپ ویروس هپاتیت G در بیماران الوده به ویروس نقص ایمنی انسانی

آمیتیس رمضانی[۱] *،سهیلا حکمت[۲]، سارا جم[۳] ، روح الله وهاب پور[۴]،گلناز بهرام علی[۴]، آرزو آقاخانی[۵]، علی اسلامی فر[۵]، محمد بنی فضل[۶] ، لطیف گچکار[۷]، و مینو محرز[۸]

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار انستیتو پاستور ایران
۲. دامپزشک، انستیتو پاستور ایران
۳. پزشک عمومی،مرکز تحقیقات ایدز، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴. فوق لیسانس، انستیتو پاستور ایران
۵. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران
۶. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
۷. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
۸. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد مرکز تحقیقات ایدز، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشانی برای مکاتبه:** تهران ،خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران،گروه تحقیقات بالینی، تلفن:۰۲۱۶۶۹۶۸۸۵۲، نمابر: ۰۲۱۶۶۴۶۵۱۴۷ ، iiccom@iiccom.com

دریافت مقاله: اسفند هشتاد و شش **پذیرش برای چاپ: خرداد هشتاد و هفت**

چکیده

سابقه و هدف: *الودگی با ویروس هپاتیت G (HGV) در بیماران مبتلا به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) با توجه به راه مشترک انتقال این دو ویروس شایع می باشد. به علاوه الودگی با HGV ممکن است سیربالینی HIV را تغییر دهد.هدف از این مطالعه تعیین فراوانی و ژنوتیپ ویروس هپاتیت G در بیماران الوده به HIV می باشد.*

روش کار: *۱۰۶ بیمار HIV مثبت در این مطالعه وارد شدند. HGV-RNA در سرم آنان به روش reverse transcriptase-nested polymerase chain reaction مورد بررسی قرار گرفت. در کلیه بیماران تعداد سلول های CD4 ، anti-HBsAg , anti-HBs، anti-HCV ، ALT و HIV viral load اندازه گیری شد. ژنوتیپ HGV بوسیله سکوانسینگ در نمونه ها تعیین گردید و درخت فیلوژنتیک ترسیم شد.*

یافته ها: *شیوع HGV-RNA در این بیماران ۱۱/۳۲٪ بود. Co-infection هپاتیت G با هپاتیت C ۵۸/۳۳٪ و با هپاتیت B ۸/۳۳٪ بود. بین بیماران HGV-RNA مثبت و منفی از نظر سن،جنس، HIV Viral load، راه انتقال ویروس HIV، میانگین سلول های CD4 ، عفونت هم زمان با ویروس هپاتیت C و هپاتیت B اختلاف معنی داری مشاهده نگردید. ژنوتیپ HGV در کلیه نمونه ها ۲ و ساب تایپ ۲a گزارش شد.*

نتیجه گیری: *این مطالعه نشان داد الودگی با HGV در بیماران HIV مثبت نسبتا شایع است. شیوع HGV-RNA در معتادین به مواد مخدر تزریقی (IDUs) بسیار بیشتر از مبتلایان از راه جنسی می باشد. ژنوتیپ HGV در ایران مشابه ژنوتیپ این ویروس در سایر کشورهای منطقه است.*

واژگان کلیدی : ***ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)، ویروس هپاتیت G (HGV)، ژنوتیپ***

مقدمه

ویروس هپاتیت G از خانواده فلاوی ویروسها بوده و ۲۶٪ هومولوژی با ویروس هپاتیت دارد(۱). این ویروس از علل post transfusion hepatitis می باشد. شایع ترین راه انتقال ویروس فوق از طریق تزریق خون یا سایر راههای تزریقی است. گروه های در معرض خطر، معتادین به مواد مخدر تزریقی, بیماران HIV مثبت، گیرندگان خون و بیماران مبتلا به تالاسمی, دیالیزی ها و هموفیلی ها که خون و فراورده های آن را به طور مکرر دریافت می کنند می باشند(۲).

در مطالعات مختلف شیوع عفونت HGV در بیماران HIV مثبت متفاوت می باشد. Puig-Basagoiti و همکارانش این میزان را ۱۴٪ گزارش کرده اند (۳). در مطالعه دیگری که توسط Lauو همکاران بر روی مردان هموسکسوال HIV مثبت انجام شد شیوع ویروس ۳۷٪ گزارش گردید(۴).

Archive of SID
www.SID.ir

بررسی های متعددی بر روی تاثیر عفونت هم زمان با HGV در بیماران HIV مثبت انجام شده است و به نظر می رسد عفونت هم زمان با ویروس هپاتیت G با کاهش مرگ و میر در بیماران HIV مثبت توام باشد و حضور HGV سبب مهار تکثیر ویروس HIV گردد(۵) . بیماران با سابقه عفونت هپاتیت G یا عفونت اخیر HGV دارای تعداد CD4 بالاتر و میزان بقای بدون ایدز (AIDS free survival) مطلوب تری هستند (۶) و حمل RNA ویروس HGV به نظر می رسد با پیشرفت اهسته تر بیماری HIV توام باشد(۷). می توان این عفونت را به عنوان یک مارکر که سبب پاسخ مطلوب بیماران HIV مثبت می گردد در نظر داشت(۵). HGV بر اساس توزیع جغرافیایی به ۵ ژنوتیپ اصلی تقسیم می شود. ژنوتیپ ۱ عمدتا درغرب افریقا ، ژنوتیپ ۲ در اروپا و امریکا ، ژنوتیپ ۳ در بخش هایی از اسیا ، ژنوتیپ ۴ در اسیای جنوب شرقی و ژنوتیپ ۵ در افریقای جنوبی مشاهده می گردد(۱۲-۸). هدف از این مطالعه تعیین غراوانی و ژنوتیپ ویروس هپاتیت G در بیماران الوده به HIV می باشد.

روش کار

این مطالعه مقطعی بر روی ۱۰۶ بیمار HIV مثبت مراجعه کننده به مرکز تحقیقات ایدز بیمارستان امام خمینی (ره) انجام گرفت. پس ازاخذ رضایت نامه و تکمیل فرم اطلاعاتی شامل مشخصات دموگرافیک از بیماران نمونه خون گرفته شد. AntiHBs ، HBsAg, AntiHBc توسط روش الایزا با استفاده از کیت های (Hepanostika, bioMerieux, Boxtel, Netherlands) بررسی شدند. ALT بیماران نیز اندازه گیری شد. برای انجام RT-PCR RNA از ۲۰۰ میکرولیتر سرم ، توسط کیت (High pure Viral Nucleic Acid kit (Roche Diagnostics Gmbh, Mannheim, Germany) استخراج شد ، سپس cDNA توسط کیت 1st strand cDNA synthesis kit (Roche Diagnostics Gmbh, Mannheim, Germany) از روی RNA تهیه شد . cDNA با استفاده از روش RT-PCR شامل مرحله اولیه denaturation (۹۴ درجه ۴ دقیقه) و متعاقب ان ۴۰ سیکل denaturation (۹۴ درجه ۳۵ ثانیه) ،annealing (۵۶ درجه ۴۵ ثانیه) وextension (۷۲ درجه ۴۵ ثانیه) تکثیر گردید. محصول RT-PCR با روش nested PCR (۹۴ درجه ۴ دقیقه و ۳۰ سیکل ۹۴ درجه ۳۰ ثانیه، ۵۷ درجه ۳۰ ثانیه و ۷۲ درجه ۳۰ ثانیه) با استفاده از Taq polymerase(Roche Diagnostics Gmbh, Mannheim, Germany) مجددا تکثیر(amplify) شد.پرایمرهای استفاده شده در RT-PCR/Nested PCR شامل موارد زیر بود:

G1 (outer; forward), 5´-AAAGGTGGTGGATGGGTGATGAC-3´,
G2 (outer; reverse), 5´-GCCACCCGCCCTCACCC-3´,
G3 (inner; forward), 5´-TTGGTGGTAGGTCGTAAATCCCG- 3´,
G4 (inner; reverse), 5´-AGCTGGGTGGCCCCATGC-3´,

پرایمرهای داخلی یک قطعه ۳۳۳ bp در ناحیه 5'UTR ویروس HGV (باز۱۳۴ تا ۴۶۷)را تکثیر نمودند. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵٪ حاوی اتیدیوم بروماید الکتروفورز شد و در زیر نور U.V مورد ارزیابی قرار گرفت . محصولات PCR توسط کیت تخلیص محصول PCR (Roche Diagnostics Gmbh, Mannheim, Germany)خالص شدند و برای تعیین توالی (سکوانسینگ) مورد استفاده قرار گرفتند. سکانس های بدست امده بعد از ویرایش(edit) توسط Bioedit و بررسی مقایسه ای (Aligned) توسط نرم افزار مربوطه (CLUSTAL W) مورد مطالعه قرار گرفت. انالیز فیلوژنیک با استفاده از نرم افزارMega4 انجام شد. فواصل ژنتیکی توسط روش Kimura 2- matrix parameter با برنامه Neighbor براورد شد و درخت فیلوژنتیک با استفاده از روشneighbor-joining با برنامه Neighbor ترسیم شد. برای اثبات اعتبار درخت فیلوژنیک bootstrap Resampling ۱۰۰۰ بار انجام گرفت. شکل ۱ درخت فیلوژنتیک ترسیم شده با استفاده از روشneighbor-joining با برنامه Neighbor از ایزوله های HGV جدا شده از بیماران HIV مثبت را نشان می دهد.تعیین HIV Viral load با استفاده از کیت High pure viral RNA kit(Roche) استخراج HIV-RNA انجام شد. سپس cDNA با استفاده از کیت(ABI) Reverse Transcription تهیه شد. در مرحله بعدی تعیین ویرال لود نمونه ها با روش real time PCR با استفاده از کیت Quantification of HIV-1(Primer Design Ltd, Millbrook Technology campus, Southampton, UK) انجام گرفت.یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS 11.5 و آزمونهای اماری t و chi-square (یا تست دقیق فیشر) تجزیه و تحلیل شد و مرز معنی داری اختلافات روی $P<0.05$ قرار داده شد. داده ها به صورت means ± standard deviations و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند.

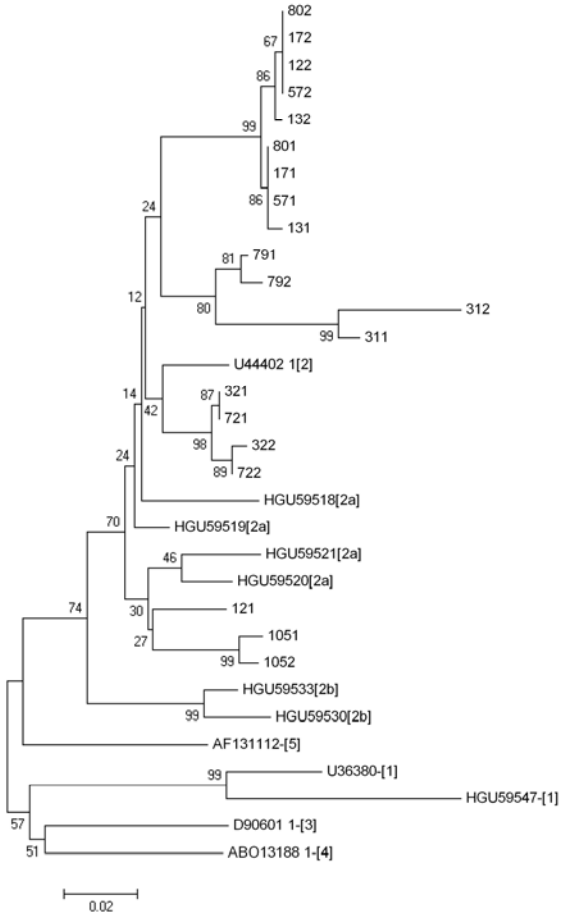
یافته ها

۱۰۶ بیمار(۷۹ مرد و ۲۷ زن با میانگین سنی ۹/۶± ۳۶/۶سال) در این مطالعه وارد شدند. میانگین سلول های CD4 بیماران $cells/mm^3$ (۹۴۰-۲)۱۸۱/۰۷±۳۴۹/۰۸ بود. میزان عفونت هم زمانHIV با ویروس هپاتیت C ۶۷٪ و با ویروس هپاتیت B ۳/۸٪ بود. میانگین HIV Viral load بیماران $\log_{10}$ ۱/۹۷±۲/۰۳ و انزیم کبدی ALT, IU/L ۲۰/۱± ۳۲/۴ بود.شایع ترین راه احتمالی انتقال HIV در بیماران تزریق مواد مخدر۵۲/۸٪ ، انتقال از همسر الوده۲۴/۵٪ ، هتروسکسوال ۳/۸٪ ، خون و محصولات ان ۴/۸٪، از مادر الوده ۳/۸٪،خالکوبی ۱٪، تزریق مواد مخدر و هتروسکسوال ۵/۶٪ و ناشناخته ۳/۷٪ تعیین گردید. فراوانی HGV-RNA در این مطالعه ۱۱/۳۲٪ و Co-infection هپاتیت G با هپاتیت C ۵۸/۳۳٪ و با هپاتیت B ۸/۳۳٪ بود. ۶۶/۷٪ از بیماران HGV مثبت CD4 برابر یا بیش از ۲۰۰ و ۳۳/۳٪ انها CD4کمتر از ۲۰۰ سلول در میلی متر مکعب داشتند. بین بیماران HGV-RNA مثبت و منفی از نظر سن، جنس، HIV Viral load، راه انتقال ویروس HIV، میانگین تعداد سلول هایCD4 ، عفونت هم زمان با ویروس هپاتیتC و هپاتیت B اختلاف معنی داری مشاهده نگردید(جدول ۱). از سوی دیگر شیوع HGV-RNA در معتادین به مواد مخدر تزریقی (IDUs) بسیار بیشتر از مبتلایان از راه جنسی بود(به ترتیب ۱۳/۵٪ در برابر ۶/۷٪).در بیماران دارای عفونت هم زمان HGV و HCV در مقایسه با مبتلایان به عفونت HGV به تنهایی، اختلاف معنی داری از نظر راه انتقال HIV ملاحظه گردید به گونه ای که در گروه اول روشIDU به طور معنی داری از سایر روش ها بیشتر بود($P < ۰/۰۲$). ژنوتیپ HGV در کلیه نمونه ها ۲ و ساب تایپ ۲a گزارش شد. درخت فیلوژنتیک نمونه های بررسی شده در شکل ۱ نشان داده شده است.

Archive of SID

www.SID.ir

شکل ۱. درخت فیلوژنتیک نمونه های 5'-UTR HGV با استفاده از روش neighbor-joining



جدول ۱. توزیع بیماران با و بدون عفونت HGVبر اساس شاخص های دموگرافیک و یافته های بالینی

	HCV مثبت (۱۲ نفر)	HGV منفی (۹۴ نفر)
سن (سال)	۱۱/۱ -/+ ۳۹/۳	۹/۴ -/+ ۳۶/۳
مرد-زن	۱-۱۱	۶۸-۲۶
تعداد CD4 (سلول در میلی متر مکعب)	۱۱۰ -/+ ۲۷۲/۵	۱۸۶/۴ -/+۳۵۹
Log Viral load	۱/۹۹ -/+ ۲/۲۴	۲/۰۵ -/+ ۱/۹۴
ALT	۲۰/۱ -/+ ۳۲/۴	۳۰/۸ -/+ ۳۶/۷
HBsAg مثبت	۱ (۸/۳)	۳ (۳/۲)
HBsAb	۵ (۴۱/۷)	۳۴ (۳۶/۲٪)
HCVAb	۷ (۵۷/۳)	۶۴ (۶۸/۱)
دریافت داروهای ضد رتروویرال	۳ (۲۵)	۴۱ (۴۳/۶)
عوامل خطر برای HIV		
اعتیاد به مواد مخدر تزریقی	۷ (۵۸/۴)	۴۷ (۵۰)
همجنس باز	۱ (۸/۳)	۴ (۴/۳)
شوهر عفونی شده	۱ (۸/۳)	۲۶ (۲۷/۶)
دریافت خون	۱ (۸/۳)	۴ (۴/۳)
انتقال عمودی	۰ (۰)	۴ (۴/۲۵)
خال کوبی	۰ (۰)	۱ (۱/۰۳)
معتاد تزریقی و همجنس باز	۰ (۰)	۶ (۶/۴)
نامعلوم	۲ (۱۶/۷)	۲ (۲/۱۲)

بحث

HGV ویروس منتقله از راه خون و راه جنسی می باشد لذا شیوع ان در افراد HIV مثبت بالا است(۱۴،۱۳). عفونتHGV در افراد سالم از نظر ایمنی(۱۳،۱۵) و حتی افراد دارای نقص ایمنی (۱۶) از نظر بالینی خوش خیم می باشد. ویروس هپاتیت G می تواند هپاتیت خفیف توام با استئاتوز در بعضی بیماران ایجاد کند و در بیوپسی کبد این بیماران التهاب در اطراف ورید پورت گزارش شده است(۲). بعضی مطالعات نشان داده که حمل RNA ویروس HGV با پیشرفت اهسته تر بیماری HIV توام می باشد(۷).

ناتارینی نشان داد ویرمی HGV ممکن است از نظر ایمونولوژیک با پیشرفت عفونتHIV به ایدز تداخل نماید و این عمل را با حفظ و نگهداری سیتوکاین های سلول T helper انجام می دهد و بدین صورت سبب کاهش سرعت پیشرفت ویروس HIV می گردد(۱۷).

میزان شیوعHGV-RNA در بیماران HIV مثبت جوامع مختلف متغیر می باشد. در یک مطالعه شیوع HGV-RNA در بیماران ایتالیایی HIV مثبت ۴۱٪ گزارش شده است(۱۸). مطالعه ای دیگر در اسپانیا این میزان را ۱۸٪ براورد کرده است(۱۹). در حالیکه بررسی دیگری دربارسلون HGV RNA را در ۱۴٪ بیماران HIV مثبت گزارش نمود(۳).

در مطالعه ای که توسط Schwarze-Zander انجام گرفت میزان عفونت هم زمان HIV و HGV ۳۰/۸٪ گزارش شد(۲۰). دربررسی Massud و همکاران در ارژانتین این میزان ۱۳/۵٪ گزارش شد(۲۱).

Wachtler شیوعHGV-RNA را در مردان HIV مثبت هموسکسوال۲۷٪ گزارش کرد(۲۲). در بررسی که توسط Rey از فرانسه بر روی بیماران HIV مثبت انجام شد ۴۱٪ بیماران دارای HGV-RNA بودند. وی اعتیاد به مواد مخدر تزریقی و هموسکسوالیتی را راه های اصلی انتقال ویروس HGV مطرح کرد. در این مطالعه شیوع HGV با عفونت هم زمان با ویروس هپاتیت B مرتبط بود. مهمترین فاکتورهای خطر برای انتقال ویروس ،تزریق مواد مخدر(IDU) و هموسکسوالیتی مطرح گردید. شیوع HGV RNA با عفونت همزمان با HBV رابطه معنی داری داشت در حالیکه انتی بادی Anti E2 بیشتر با سن بالا و تعداد پایین تر CD4 مرتبط بود(۲۳).

Hollingsworth، Ibanez، Bonacini در مطالعات خود ارتباط معنی داری بین تعداد سلول های CD4 و عفونت HGVدر بیماران HIV مثبت گزارش نمودند (۱۹،۲۴،۲۵). در حالیکه Lau، Woolley و Goubau این ارتباط را مشاهده نکردند(۲۷،۲۶،۴) .

در بررسی که توسط Bonacini بر روی ۱۵۷ سرم بیمارالوده به HIV با روش RT PCR انجام شد شیوع HGV RNA ۲۲٪ براورد شد. و این میزان در بیماران HIV مثبت الوده به ویروس هپاتیت B نسبت به بیماران دارای الودگی هم زمان با ویروس هپاتیت C یا بیماران فاقد الودگی همزمان با سایر ویروس های هپاتیت بیشتر می باشد. در این مطالعه همچنین گزارش شد که رفتار هموسکسوال علاوه بر تزریق مواد مخدر (IDU) و ترانسفیوژن محصولات خونی یک فاکتور خطر برای اکتساب عفونت HGV می باشد(۲۵). استر نشان داد ۳۳/۳٪ بیماران HIV مثبت دارای RNA ویروس هپاتیت G می باشند. ولی رابطه معنی داری بین عفونتHGV و تعداد CD4 بیماران و Viral load در این بیماران یافت نشد(۲۸).

Archive of
www.SID.ir

در این مطالعه که بر روی بیماران HIV مثبت شهر تهران انجام شد شیوع HGV RNA ۱۱/۳۲٪ براورد گردید که با مطالعات Puig-Basagoiti (۳) و Massud (۲۱) هم خوانی دارد. این بررسی نشان داد الودگی با HGV در بیماران HIV مثبت نسبتا شایع می باشد.در این مطالعه بین عفونت HGV در بیماران HIV مثبت با میانگین تعداد سلول های CD4 و HIV Viral load ارتباط معنی داری مشاهده نشد که مطالعات استر، Lau ، Woolley و Goubau را تایید می نماید(۲۸-۲۶،۴)

در مطالعه ما ژنوتیپ HGV در کلیه نمونه ها۲ و ساب تایپ 2a گزارش شد که ژنوتیپ غالب در منطقه خاور میانه(۳۱-۲۹) می باشد. مطالعات مختلف نشان داده اند که ژنوتیپ HGV غالب در غنا ژنوتیپ ۱ ، در آمریکا، اسپانیا ، مصر ، نپال، تایلند، میانمار،کامبوج، امارات متحده عربی، پاکستان، عربستان صعودی و ترکیه ژنوتیپ ۲، در فیلیپین، بولیوی و ژاپن ژنوتیپ ۳، در ویتنام ژنوتیپ ۴ و در افریقای جنوبی ژنوتیپ ۵ می باشد(۳۱-۲۹،۲۴-۱۲، ۸-).

اختلافات در شیوع عفونت HGV ممکن است به مسائل اپیدمیولوژیک ، تعداد نمونه های مورد مطالعه ،مشخصات دموگرافیک ، مدت زمان ابتلا به HIV، فاکتورهای جغرافیایی و سایر عوامل مرتبط باشد. مطالعات بعدی برای مشخص ساختن اهمیت بالینی عفونت همزمان HGV در بیماران HIV مثبت توصیه می گردد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از انستیتو پاستور ایران و مرکز تحقیقات ایدز، دانشگاه علوم پزشکی تهران به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می نمایند.

REFERENCES

1. Stransky J. The discovery of hepatitis G virus cas Lek cesk 1996 Feb 14; 135(4): 99-101.
2. Björkman P, Sundström G, Veress B, Widell A. Assessment of liver disease and biochemical and immunological markers in Swedish blood donors with isolated GB virus C/hepatitis G virus viremia. Vox song. 2000; 78(3)143-8.
3. Puig-Basagoiti F, Cabana M, Guilera M, Gimenez-Barcons M, Sirera G, Tural C, et al. Prevalence and route of transmission of infection with a novel DNA virus (TTV), hepatitis C virus, and hepatitis G virus in patients infected with HIV. J Acquir Immune Defic Syndr. 2000 Jan 1;23(1):89-94
4. Lau DT, Miller KD, Detmer J, Kolberg J, Herpin B, Metcalf JA, et al. Hepatitis G virus and human immunodeficiency virus coinfection: response to interferon-alpha therapy. J Infect Dis. 1999 Oct;180(4):1334-7
5. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber JC, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. N Engl J Med. 2001 Sep 6;345(10):715-24
6. Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. Multicenter Hemophilia Cohort Study. Ann Intern Med. 2000 Jun 20;132(12):959-63
7. Lefrere JJ, Ferec C, Roudot-Thoraval F, Loiseau P, Cantaloube JF, Biagini P, et al. GBV-C/hepatitis G virus (HGV) RNA load in immunodeficient individuals and in immunocompetent individuals. J Med Virol. 1999 Sep;59(1):32-7
8. Tucker TJ, Smuts HE. Review of the epidemiology, molecular characterization and tropism of the hepatitis G virus/GBV-C. Clin Lab. 2001;47(5-6):239-48
9. Fukushi S, Kurihara C, Ishiyama N, Okamura H, Hoshino FB, Oya A, et al. Nucleotide sequence of the 5' noncoding region of hepatitis G virus isolated from Japanese patients: comparison with reported isolates. Biochem Biophys Res Commun. 1996 Sep 13;226(2):314-8

Archive of SID
www.SID.ir

10. Mukaide M, Mizokami M, Orito E, Ohba K, Nakano T, Ueda R,et al. Three different GB virus C/hepatitis G virus genotypes. Phylogenetic analysis and a genotyping assay based on restriction fragment length polymorphism. FEBS Lett. 1997 Apr 21;407(1):51-8.

11. Naito H, Win KM, Abe K. Identification of a novel genotype of hepatitis G virus in Southeast Asia. J Clin Microbiol. 1999 Apr;37(4):1217-20

12. Hattori J, Ibe S, Nagai H, Wada K, Morishita T, Sato K, et al. Prevalence of infection and genotypes of GBV-C/HGV among homosexual men. Microbiol Immunol. 2003;47(10):759-63

13. Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, Petit JC, Lerable J, Thauvin M, Mariotti M. Prevalence of GBV-C/hepatitis G virus (HGV) RNA and of anti-E2 antibody in individuals at high risk of blood-borne or sexually-transmitted viruses: evidence of sexual and parenteral transmission. Transfusion 1999; 39:83–94.

14. Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Meissner D, Stoll M, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus–infected patients? J Infect Dis 1998; 177:1723–6.

15. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW, Kim JP. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. N Engl J Med 1997; 336:747–54

16. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, Yamazaki C, Okuda K, Meguro T,et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1996; 334:1485–90

17. Nunnari G, Nigro L, Palermo F, Attanasio M, Berger A, Doerr HW, et al. Slower Progression of HIV-1 Infection in Persons with GB Virus C Co-Infection Correlates with an Intact T-Helper 1 Cytokine Profile. Ann Intern Med. 2003; 139:26-30.

18. Rendina D, Vigorita E, Bonavolta R D'Onofrio M, Iura A, Pietronigro MT, et al. HCV and GBV-c/HGV infection in HIV positive patients in southern Italy. Eur J Epidemiol. 2001;17(9):801-7

19. Ibanez A, Gimenez-Barcons M, Tajahuerce AT, Tural C, Sirera G, Clotet B, et al. Prevalence and genotypes of GB virus C/hepatitis G virus (GBV-C/HGV) and hepatitis C virus among patients infected with human immunodeficiency virus: evidence of GBV-C/HGV sexual transmission. J Med Virol. 1998 Aug;55(4):293-9

20. Schwarze-Zander C, Blackard JT, Zheng H, Addo MM, Lin W, Robbins GK, et al. GB virus C (GBV-C) infection in hepatitis C virus (HCV)/HIV-coinfected patients receiving HCV treatment: importance of the GBV-C genotype. J Infect Dis. 2006 Aug 15; 194(4):410-9. Epub 2006 Jul 12

21. Massud I, Corti M, de Tezanos Pinto M, Perez Bianco R, Picchio G,Bare P. Prevalence of hepatitis G virus infection in a cohort of hemophilic HIV positive patients. Medicina (B Aires). 2002;62(2):173-5

22. Wachtler M, Hofmann A, Muller G Frosner G, Nitschko H, Karwat M,et al. Prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA and anti-E2 glycoprotein antibodies in homosexual men with HIV coinfection Infection. 2000 Sep; 28(5):297-300.

23. Rey D, Vidinic-Moularde J, Meyer P, Schmitt C, Fritsch S, Lang JM, Stoll-Keller F. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA and antibodies in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2000 Sep;19(9):721-4

24. Hollingsworth RC, Jameson CL, Minton JE, Crowe M, Curran R, Rowe T, et al. GBV-C/HGV co-infection in HIV-1-positive men: frequent detection of viral RNA in blood plasma but absence from seminal fluid plasma. J Med Virol.1998Dec;56(4): 321-6

Archive of SID

www.SID.ir

25. Bonacini M,Qian D, Govindarajan S, Valinluck B. Prevalence of hepatitis G virus RNA in the sera of patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1998 Sep 1;19(1):40-3

26. Woolley I., Valdez H., Walker C., Landay A., Zdunek D, Hess G, et al. Hepatitis G virus RNA is common among AIDS patients' plasma but is not associated with abnormal liver function tests or other clinical syndromes.J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. 1998; 19:408–412.

27. Goubau P, Liu H.F, Goderniaux E, Burtonboy G. Influence of CD4+ lymphocyte counts on GB virus C/ hepatitis G virus carriership in HIV-positive individuals. J. Med. Virol. 1999; 57: 367–369.

28. Aster V, Konig J, Stankova M, Rozsypal H, Prochazka B. Prevalence of GBV-C/HGV (HGV) in HIV-infected patients and potential influence of co-infection on the course of the disease. Klin Mikrobiol Infekc Lek. 2005 Dec; 11(6):199-1203.

29. Ozdarendeli A, Toroman ZA, Kalkan A, Kilic SS, Ozden M, Doymaz MZ. Prevalence and genotypes of hepatitis G virus among hemodialysis patients in Eastern Anatolia, Turkey. Med Princ Pract. 2005 Mar-Apr;14(2):102-6

30. Al-Ahdal MN, Rezeig MA, Kessie G, Chaudhry F, Al-Shammary FJ. GB virus C/hepatitis G virus infection in Saudi Arabian blood donors and patients with cryptogenic hepatitis. Arch Virol. 2000;145(1):73-84

31. Abu Odeh RO, Al-Moslih MI, Al-Jokhdar MW, Ezzeddine SA. Detection and genotyping of GBV-C virus in the United Arab Emirates. J Med Virol. 2005 Aug;76(4):534-40

Archive of SID

www.SID.ir