

تاریخ: ۹۹/۶/۱۰

شماره: ۹۹/۳۵۸۶

کد اخلاق: ۹۷۰-۹۸۴

بسمه تعالی

صور جلسه دفاع از پایان نامه

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
تخصصات تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه آقای وهاب حسن زاده کارشناس ارشد، رشته ویروس شناسی پزشکی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان " تعیین فراوانی پاروویروس قیسی ۴ (PARV4) در بیماران مبتلا به HIV سال ۱۳۹۸ کرمان در ساعت ۱۰ روز شنبه مورخ ۹۹/۶/۱۰ با حضور اعضای محترم هیات داوران مشگلی از

امضا	نام و نام خانوادگی	سمت
	جناب آقای دکتر حمیدرضا ملایی	الف: استاد راهنما (اول)
	جناب آقای دکتر سید علیمحمد عرب زاده	ب: استاد راهنما (دوم)
	سرکار خانم دکتر الهام موسوی	ج: استاد مشاور
	_____	د: استاد مشاور (دوم)
	جناب آقای دکتر داود کلاتر	د: عضو هیات داوران (داخلی)
	جناب آقای دکتر مهرداد فرخ نیا	د: عضو هیات داوران (خارجی)
	جناب آقای دکتر داود کلاتر	ر: نماینده تحصیلات تکمیلی

شکل گزیده و قسم از پیش به شرح پوست با درجه بیسیار خوب و نمره ۱۷.۹۰ مورد تایید قرار گرفت.

مهر و امضا معاون آموزشی

دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده پزشکی الفنی بزرگ

PG8



دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی

پایان نامه مقطع کارشناسی ارشد ویروس شناسی

عنوان:

"تعیین فراوانی پاروویروس تیپ ۴ (PARV4) در بیماران مبتلا به HIV ، سال ۱۳۹۸ ،
کرمان"

توسط:

"وهاب حسن زاده"

اساتید راهنما:

"دکتر حمید رضا ملایی" | "دکتر سید علی محمد عرب زاده"

استاد مشاور:

"دکتر الهام موسوی"

سال تحصیلی (شهریور ۹۹)

شماره پایان نامه (۵۸۶)



**Kerman University
Of Medical Sciences**

Faculty of Medicine

In partial fulfilment of the requirement for the Degree MSc

Title:

**Determination frequency of parvovirus type 4 in patients with HIV; Kerman
2019**

By:

Vahab Hassanzadeh

Supervisors :

1-Hamid reza Mollaie (Ph. D) | 2-Sayed Ali Mohammad Arab Zadeh (Ph.D)

Advisor :

Elham Moussavi (Ph.D)

Date (**Aout/ 2020**)

Thesis No: (**586**)

چکیده

مقدمه و اهداف: پاروویروس تیپ ۴ (PARV4) یک ویروس DNA تک رشته ای در خانواده Parvoviridae و جنس تتراپاروویروس است، این ویروس از راه خون و فراورده های خونی دارای سلول و پلاسما منتقل می شود به طوری که اولین گزارش از شناسایی این ویروس در یک تزریق کننده مواد مخدر مبتلا به عفونت ویروسی هپاتیت B (HBV) بود، با توجه به اهمیت بالینی عفونتهای ویروسی در بیماران مبتلا به بیماریهای سرکوب کننده ایمنی از جمله آلودگی با HIV و نقش این ویروس با پاتوژن های خونی مانند HIV و HCV در عفونتهای همزمان در روند پیشرفت بیماری، مطالعه حاضر به بررسی فراوانی عفونت PARV4 و تاثیر آن بر یافته های آزمایشگاهی در بیماران مبتلا به HIV می پردازد.

روش ها: تعداد ۲۵۰ نمونه از افراد مبتلا به HIV مراجعه کننده به مرکز کنترل بیماریهای رفتاری، بین سال های ۹۷-۹۸ جهت شناسایی PARV4 DNA با استفاده از Real-Time PCR مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: از ۲۵۰ نمونه مورد مطالعه با میانگین و انحراف معیار سنی 38.28 ± 11.07 سال، تعداد ۲۰ نفر (۸٪) از نظر DNA PARV4 مثبت بودند که از این تعداد ۶ نفر زن (۲/۴٪) و ۱۴ مرد (۵/۶٪) بوده که ارتباط معنی داری با جنسیت افراد نداشت (P-value=0.189).

نتیجه گیری: ویروس های خانواده پاروویریده با استفاده از آنتی ژن P که در سطح سلول های پیش ساز گلبول های قرمز وجود دارد قادر به آلوده کردن آنها می شوند. همچنین این ویروس به دلیل نداشتن آنزیم های لازم جهت تکثیر، همانندسازی و رونویسی، فقط قادر است در سلولهای در حال تقسیم (پیش ساز) رشد و تکثیر نماید. اغلب افراد مبتلا به PARV4 از میزان شمارش RBC و هموگلوبین کمتری برخوردار هستند. در بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد HIV قرار دارند، پس از درمان HAART، تکثیر و رشد ویروس به دلیل افزایش فعالیت سلولهای ایمنی و افزایش قدرت سیستم ایمنی تحت کنترل در خواهد آمد،

و این نقش سیستم ایمنی کارآمد را در مهار این ویروس نشان می دهد در یک مطالعه به بررسی حضور پاروویروس B19 و تعیین آنمی در افراد مبتلا به HIV که سلول T CD4 و HIV load و هموگلوبین آنها سنجیده شده بود، نشان داده شد که هرچه شمار CD4 بیماران پایین تر باشد، آنمی بیماران و میزان هموگلوبین آنها و در نتیجه میزان RBC آنها نیز کمتر خواهد بود.

واژه های کلیدی: پاروویروس تیپ ۴ ، ویروس نقص سیستم ایمنی ، کرمان ، Real Time PCR

Abstract

Introduction and Objectives: Parvovirus type 4 (PARV4) is a single-stranded DNA virus in the family Parvoviridae and genus Tetraparvovirus, which is transmitted through blood and blood products containing cells and plasma, so that the first report of detection of this virus and the drug was infected with hepatitis B virus (HBV) Considering the clinical significance of viral infections in patients with immunosuppressive diseases including HIV infection and the role of this virus with blood pathogens such as HIV and HCV in concomitant infections in disease progression, the present study investigated the prevalence of PARV4 infection and its impact Discusses laboratory findings

Methods: A total of 250 HIV-infected individuals referred to the Behavioral Disease Control Center between 1997-98 were examined for PARV4 DNA detection using Real-Time PCR.

Conclusion: Parvoviridae viruses are able to infect red blood cell progenitors using the P antigen present on the surface. Also, due to the lack of enzymes necessary for replication, replication and transcription, this virus is only able to grow and multiply in dividing cells (precursors). Most people with PARV4 have lower RBCs and hemoglobin counts. In patients treated with anti-HIV drugs, after HAART treatment, the proliferation and growth of the virus will be controlled due to increased immune cell activity and increased immune system strength, indicating the role of an efficient immune system in controlling the virus. In one study, the presence of parvovirus B19 and the determination of anemia in HIV-infected people whose CD4 T cells and HIV load and hemoglobin were measured showed that the lower the patient's CD4 count, the lower the patients' anemia and their hemoglobin levels. As a result, their RBCs will be lower.

Keywords: Parvovirus type 4, Immune Deficiency Virus, Kerman, Real Time PCR

عنوان	فهرست مندرجات	صفحه
فهرست جداول	ح
فهرست نمودارها	ط
فهرست تصاویر	ی
فهرست کوتاه نوشته ها	ل
چکیده	

فصل اول: مقدمه و اهداف

۱-۱ مقدمه	۲
۱-۲ هدف کلی	۶
۱-۳ اهداف اختصاصی یا ویژه	۶
۱-۴ هدف کاربردی	۶
۱-۵ سؤالات پژوهش	۷

فصل دوم: بررسی متون

۲-۱ مقدمه	۹
۲-۲ تاریخچه	۹
۲-۳ خانواده پاروویروس ها	۱۰
۲-۴ ساختمان پاروویروس ها	۱۲
۲-۵ همانند سازی پاروویروس ها	۱۴
۲-۶ یافته های بالینی	۱۶
۲-۷ ایمنی	۱۶
۲-۷-۱ ایمنی سلولار	۱۶
۲-۷-۲ ایمنی هومورال	۱۷

۱۷.....	۲-۸ اپیدمیولوژی
۱۸.....	۲-۹ تشخیص آزمایشگاهی
۱۸.....	۲-۱۰ درمان و پیشگیری
۱۹.....	۲-۱۱ معرفی HIV

فصل سوم: مواد و روشها

۲۴.....	۳-۱ نوع مطالعه.
۲۴.....	۳-۲ مکان و زمان انجام آزمایش.
۲۴.....	۳-۳ جمع آوری نمونه و نگهداری آنها.
۲۴.....	۳-۴ ملاحظات اخلاقی
۲۵.....	۳-۵ تجهیزات مورد نیاز.
۲۶.....	۳-۶ متغیرها
۲۷.....	۳-۷ مراحل انجام استخراج DNA PARV4
۲۸.....	۳-۸ تکنیک Real-Time PCR جهت شناسایی PARV4
۲۸.....	۳-۸-۱ کلیات Real-Time PCR
۲۹.....	۳-۸-۲ مزایای روش Real-Time PCR
۲۹.....	۳-۸-۳ کنترل های Real Time PCR
۳۰.....	۳-۸-۴ انواع تکنیک های Real-Time PCR
۳۰.....	۳-۸-۵ Real Time PCR با استفاده از Hydrolysis probes
۳۱.....	۳-۸-۶ Real Time PCR با استفاده از Hybridization probes
۳۱.....	۳-۹ انجام آزمایش
۳۳.....	۳-۱۰ روش ژل الکتروفورز.
۳۴.....	۳-۱۱ روش تجزیه و تحلیل داده ها

فصل چهارم: یافته ها

- ۴-۱ شاخص های دموگرافیک ۳۶
- ۴-۲ گروه بندی ها ۳۷
 - ۴-۲-۱ گروه بندی سنی بیماران ۳۸
 - ۴-۲-۲ گروه بندی هموگلوبین و توزیع فراوانی گروه های مختلف آن ۳۹
 - ۴-۲-۳ گروه بندی و توزیع فراوانی گروه های مختلف HIV load ۴۰
 - ۴-۲-۴ گروه بندی و پراکندگی شاخص دموگرافیک RBC ۴۱
 - ۴-۲-۵ گروه بندی و پراکندگی شاخص دموگرافیک سلول های T CD4 ۴۲
- ۴-۳ نتایج حاصل از آزمایش Real Time PCR Parvo type4 ۴۳
 - ۴-۳-۱ نتایج کلی ۴۳
 - ۴-۳-۲ نتایج حاصل از آزمایش Real Time PCR PARV4 بر حسب جنسیت افراد شرکت کننده در مطالعه ۴۴
 - ۴-۳-۳ نتایج حاصل از آزمایش Real Time PCR PARV4 بر حسب سن افراد شرکت کننده در مطالعه ۴۵
 - ۴-۳-۴ نتایج حاصل از آزمایش Real Time PCR PARV4 بر حسب HIV load و فراوانی موارد مثبت در بارهای مختلف ویروسی ۴۶
 - ۴-۳-۵ نتایج حاصل از آزمایش Real Time PCR PARV4 بر حسب سلول T CD4 و فراوانی موارد مثبت در گروه های مختلف T CD4 ۴۷
 - ۴-۳-۶ نتایج حاصل از آزمایش Real Time PCR PARV4 بر حسب میزان هموگلوبین و فراوانی موارد مثبت در گروه های مختلف Hb ۴۸
 - ۴-۳-۷ نتایج حاصل از آزمایش Real Time PCR PARV4 بر حسب RBC و فراوانی موارد مثبت در گروه های مختلف RBC ۴۹

۵۰.....	۴-۳-۸ محاسبه برآورد خطر.....
۵۱.....	۴-۴ مقایسه نتایج حاصل از PCR با شاخصهای دموگرافیک.....
۵۴.....	۴-۵ بررسی فیلوژنی سکانس موارد مثبت پاروویروس ۴.....
۶۶.....	۴-۵-۱ رسم درخت فیلوژنیک.....
۶۶.....	۴-۵-۲ تفسیر نمودار.....
۶۷.....	۴-۵-۳ رسم جدول distance.....
۶۸.....	۴-۵-۴ تفسیر جدول ۴-۷.....

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۷۰.....	۵-۱ بحث.....
۷۳.....	۵-۲ نتیجه گیری.....
۷۴.....	۵-۳ پیشنهادات.....
۷۶.....	منابع.....
۸۴.....	پیوست ها.....

صفحه	فهرست جداول	عنوان
۲۵.....	جدول ۳-۱	دستگاه های مورد نیاز و شرکت سازنده آن ها
۲۵.....	جدول ۳-۲	وسایل و مواد مورد نیاز.....
۲۶.....	جدول ۳-۳	متغیرها.....
۳۲.....	جدول ۳-۴	جدول پروفایل دمایی SYBR GREEN REAL-TIME PCR
۳۶.....	جدول ۴-۱	فراوانی و درصد جنسیت افراد شرکت کننده.....
۳۷.....	جدول ۴-۲	شاخص های دموگرافیک افراد شرکت کننده در مطالعه.....
۴۳.....	جدول ۴-۳	فراوانی آلودگی به PARV4 در بیماران مبتلا به HIV در کرمان.....
۵۰.....	جدول ۴-۴	برآورد خطر جهت آزمون PCR در جنسیت های مختلف.....
	جدول ۴-۵	میانگین و انحراف معیار شاخص های مختلف دموگرافیک در آزمون ANOVA با ضریب
۵۲.....		اطمینان ۹۵٪.....
	جدول ۴-۶	بررسی ارتباط بین توزیع فراوانی متغیرهای دموگرافیک با نتایج PCR PARV4 در بیماران
۵۳.....		مبتلا به HIV.....
	جدول ۴-۷	DISTANCE حاصل از مقایسه سکانه های PARVO4
۶۷.....		

صفحه	فهرست نمودار ها	عنوان
۳۸.....		نمودار ۱-۴ گروه بندی و پراکندگی شاخص دموگرافیک سن
۳۹.....		نمودار ۲-۴ گروه بندی و پراکندگی شاخص دموگرافیک هموگلوبین
۴۰.....		نمودار ۳-۴ گروه بندی و پراکندگی شاخص دموگرافیک HIV load
۴۱.....		نمودار ۴-۴ گروه بندی و پراکندگی شاخص دموگرافیک RBC (RED BLOOD CELL)
۴۲.....		نمودار ۵-۴ گروه بندی و پراکندگی شاخص دموگرافیک سلول های T CD4
۴۴.....		نمودار ۶-۴ توزیع جنسیت افراد تحت مطالعه بر حسب نتایج حاصل از PCR در افراد تحت مطالعه
۴۵.....		نمودار ۷-۴ توزیع سنی افراد تحت مطالعه بر حسب نتایج حاصل از PCR در افراد تحت مطالعه
۴۶.....		نمودار ۸-۴ توزیع فراوانی HIV load بر حسب نتایج حاصل از PCR در افراد تحت مطالعه
۴۷.....		نمودار ۹-۴ توزیع فراوانی سلول های T CD4 بر حسب نتایج حاصل از PCR در افراد تحت مطالعه
۴۸.....		نمودار ۱۰-۴ توزیع فراوانی هموگلوبین بر حسب نتایج حاصل از PCR در افراد تحت مطالعه
۴۹.....		نمودار ۱۱-۴ توزیع فراوانی RBC بر حسب نتایج حاصل از PCR در افراد تحت مطالعه
۵۵.....		تصویر ۱-۴ نمونه گراف حاصل از سکانسینگ نمونه های مثبت از نظر PARV4

عنوان

فهرست تصاویر

صفحه

شکل ۱-۲ عفونی شدن سلول های ایمنی توسط ویروس HIV.....۲۲

عنوان

فهرست ضمائم و پیوست ها

صفحه

پیوست شماره یک: برگه اطلاعات ایمنی گوانیدین تیوسیانات ۸۴

منابع

1. Chen MY, Hung CC, Lee KL. Detection of human parvovirus 4 viremia in the follow-up blood samples from seropositive individuals suggests the existence of persistent viral replication or reactivation of latent viral infection. *Virology*. 2015;12:94.
2. Matthews PC, Sharp C, Simmonds P, Klenerman P. Human parvovirus 4 'PARV4' remains elusive despite a decade of study. *PLoS Res*. 2017;6:82.
3. Amirahmadi F, Sarvari J, Hosseini SY, Pirbonyeh N, Gorzin AA. Frequency of human parvovirus 4 (PARV4) viremia among HBV-infected patients and healthy donors in Shiraz, Iran. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(3):868-73.
4. Väisänen E, Lahtinen A, Eis-Hü binger A, Lappalainen M, Hedman K, Söderlund-Venermo M. A two-step real-time PCR assay for quantitation and genotyping of human parvovirus 4. *Journal of virological methods*. 2013;195.
5. Yu X, Zhang J, Hong L, Wang J, Yuan Z, Zhang X, et al. High prevalence of human parvovirus 4 infection in HBV and HCV infected individuals in shanghai. *PLoS One*. 2012;7(1):e29474.
6. Delwart E. Human parvovirus 4 in the blood supply and transmission by pooled plasma-derived clotting factors : does it matter? *Transfusion*. 2012;52(7):1398-403.
7. Patrikar S, Basannar DR, Bhatti VK, Kotwal A, Gupta RM, Grewal RS. Rate of decline in CD4 count in HIV patients not on antiretroviral therapy. *Med J Armed Forces India*. 2014;70(2):134-8.
8. Longhi E, Bestetti G, Acquaviva V, Foschi A, Piolini R, Meroni L, et al. Human parvovirus 4 in the bone marrow of Italian patients with AIDS. *Aids*. 2007;21(11):1481-3.

9. Rosenfeldt V, Norja P, Lindberg E, Jensen L, Hedman L, Väisänen E, et al. Low Prevalence of Parvovirus 4 in HIV-infected Children in Denmark. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(7):761-2.
10. Yang S-J, Hung C-C, Chang S-Y, Lee K-L, Chen M-Y. Immunoglobulin G and M antibodies to human parvovirus 4 (PARV4) are frequently detected in patients with HIV-1 infection. *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2011;51:64-7.
11. Sharp CP, Lail A, Donfield S, Simmons R, Leen C, Klenerman P, et al. High frequencies of exposure to the novel human parvovirus PARV4 in hemophiliacs and injection drug users, as detected by a serological assay for PARV4 antibodies. *The Journal of infectious diseases*. 2009;200(7):1119-25.
12. Sharp CP, Gregory WF, Hattingh L, Malik A, Adland E, Daniels S, et al. PARV4 prevalence, phylogeny, immunology and coinfection with HIV, HBV and HCV in a multicentre African cohort. *Wellcome open research*. 2017;2:26.
13. Rastegarpouyani H, Mohebbi SR, Hosseini SM, Azimzadeh P, Beyraghie S, Sharifian A, et al. Detection of Parvovirus 4 in Iranian patients with HBV, HCV, HIV mono-infection, HIV and HCV co-infection. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*. 2018;11(2):138-44.
14. Touinssi M, Reynaud-Gaubert M, Gomez C, Thomas P, Dussol B, Berland Y, et al. Parvovirus 4 in French in-patients : a study of hemodialysis and lung transplant cohorts. *J Med Virol*. 2011;83(4):717-20.

15. Matthews P, Sharp C, Malik A, Gregory W, Adland E, Jooste P, et al. Human Parvovirus 4 Infection among Mothers and Children in South Africa. *Emerging infectious diseases*. 2015;21:713-5.
16. Simmonds P, Manning A, Kenneil R, Carnie FW, Bell JE. Parenteral transmission of the novel human parvovirus PARV4. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(9):1386-8.
17. Simmons R, Sharp C, McClure CP, Rohrbach J, Kovari H, Frangou E, et al. Parvovirus 4 infection and clinical outcome in high-risk populations. *The Journal of infectious diseases*. 2012;205(12):1816-20.
18. Vogel H, Kornman M, Ledet SC, Rajagopalan L, Taber L, McClain K. Congenital parvovirus infection. *Pediatric pathology & laboratory medicine : journal of the Society for Pediatric Pathology, affiliated with the International Paediatric Pathology Association*. 1997;17(6):903-12.
19. J Y. PARV4 Co-Infection is Associated with Disease Progression in HBV Patients in Shanghai. *Journal of Medical Diagnostic Methods*. 2015;04.
20. Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *The Journal of infectious diseases*. 2006;194(9):1283-90.
21. Tolfvenstam T, Norbeck O, Ohrmalm L. No evidence of presence of parvovirus 4 in a Swedish cohort of severely immunocompromised children and adults. *PloS one*. 2012;7(9):e46430.
22. Norja P, Lassila R, Makris M. Parvovirus transmission by blood products - a cause for concern? *British journal of haematology*. 2012;159(4):385-93.

23. Qiu J, Soderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(1):43-113.
24. Cotmore SF, Tattersall P. Parvovirus diversity and DNA damage responses. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5(2):a012989.
25. Lou S, Xu B, Huang Q, Zhi N, Cheng F, Wong S, et al. Molecular characterization of the newly identified human parvovirus 4 in the family Parvoviridae. *Virology*. 2012;422(1):59-69.
26. Baylis SA, Tuke PW, Miyagawa E, Blümel J. Studies on the inactivation of human parvovirus 4. *Transfusion*. 2013;53(10 Pt 2):2585-92.
27. Li L, Cotmore SF, Tattersall P. Maintenance of the flip sequence orientation of the ears in the parvoviral left-end hairpin is a nonessential consequence of the critical asymmetry in the hairpin stem. *J Virol*. 2012;86(22):12187-97.
28. Tyson JJ, Chen KC, Lederman M, Bates RC. Analysis of the kinetic hairpin transfer model for parvoviral DNA replication. *Journal of theoretical biology*. 1990;144(2):155-69.
29. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. *Fenner and White's Medical Virology*: Academic Press; 2016.
30. Simmons R, Sharp C, Sims S, Kloverpris H, Goulder P, Simmonds P, et al. High frequency, sustained T cell responses to PARV4 suggest viral persistence in vivo. *Journal of Infectious Diseases*. 2011;203(10):1378-87.
31. Chen MY, Yang SJ, Hung CC. Placental transmission of human parvovirus 4 in newborns with hydrops, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(10):1954-6.

32. Sharp CP, Vermeulen M, Nébié Y, Djoko CF, LeBreton M, Tamoufe U, et al. Epidemiology of human parvovirus 4 infection in sub-Saharan Africa. *Emerging infectious diseases*. 2010;16(10):1605.
33. Vallerini D, Barozzi P, Quadrelli C, Bosco R, Potenza L, Riva G, et al. Parvoviruses in blood donors and transplant patients, Italy. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(1):185-6.
34. Brown KE. The expanding range of parvoviruses which infect humans. *Reviews in medical virology*. 2010;20(4):231-44.
35. Matthews PC, Malik A, Simmons R, Sharp C, Simmonds P, Klenerman P. PARV4: an emerging tetraparvovirus. *PLoS pathogens*. 2014;10(5):e1004036.
36. Lackner AA, Lederman MM, Rodriguez B. HIV pathogenesis: the host. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(9):a007005-a.
37. Hemelaar J. The origin and diversity of the HIV-1 pandemic. *Trends in molecular medicine*. 2012;18(3):182-92.
38. Loarca L, Fraietta J, Pirrone V, Szep Z, Wigdahl B. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection and Cancer. 2017.
39. Langer S, Sauter D. Unusual Fusion Proteins of HIV-1. *Front Microbiol*. 2017;7:2152-.
40. Sharp PM, Hahn BH. Origins of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2011;1(1):a006841.
41. Moir S, Chun T-W, Fauci AS. Pathogenic mechanisms of HIV disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2011;6:223-48.

42. Servant-Delmas A, Laperche S, Lionnet F, Sharp C, Simmonds P, Lefrère JJ. Human parvovirus 4 infection in low- and high-risk French individuals. *Transfusion*. 2014;54(3):744-5.
43. Asiyabi S, Nejati A, Shoja Z, Shahmahmoodi S, Jalilvand S, Farahmand M, et al. First report of human parvovirus 4 detection in Iran. *Journal of medical virology*. 2016;88(8):1314-8.
44. Nasir IA, Medugu JT, Dangana A. Human parvovirus B19-associated hematopathy in HIV disease: need for clinicopathological revisit. *J Biomed Res*. 2018;32(1):1-2.
45. Naides SJ, Howard EJ, Swack NS, True CA, Stapleton JT. Parvovirus B19 Infection in Human Immunodeficiency Virus Type 1-Infected Persons Failing or Intolerant to Zidovudine Therapy. *The Journal of Infectious Diseases*. 1993;168(1):101-5.
46. Aghakhani A, Mohraz M, Azadmanesh K, Moayedi-Nia S, Kazemimanesh M, Mamishi S, et al. No evidence of persistent parvovirus B19 viremia among Iranian patients with HIV after a 1-year follow-up. *Archives of virology*. 2016;161(5):1183-7.
47. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, Jenkins DW, Nienhuis AW, Young NS. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *The New England journal of medicine*. 1989;321(8):519-23.
48. Anderson LJ, Török TJ. Human Parvovirus B19. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(8):536-8.
49. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *American family physician*. 2007;75(3):373-6.

50. Pedranti MS, Rodriguez-Lombardi G, Bracciaforte R, Romano N, Lujan P, Ricchi B, et al. Parvovirus B19 in HIV+ adult patients with different CD4+ lymphocyte counts. *Journal of medical microbiology*. 2017;66(12):1715-21.
51. Mylonakis E, Dickinson BP, Mileno MD, Flanigan T, Schiffman FJ, Mega A, et al. Persistent parvovirus B19 related anemia of seven years' duration in an HIV-infected patient: complete remission associated with highly active antiretroviral therapy. *American journal of hematology*. 1999;60(2):164-6.
52. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M, Berry JM, Antunez-de-Mayolo J, Astrow A, et al. Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Annals of internal medicine*. 1990;113(12):926-33.
53. Koduri PR. Parvovirus B19-related anemia in HIV-infected patients. *AIDS patient care and STDs*. 2000;14(1):7-11.
54. van Elsacker-Niele AMW, Kroon FP, van der Ende ME, Salimans MMM, Spaan WJM, Kroes ACM. Prevalence of Parvovirus B19 Infection in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 1996;23(6):1255-60

