۱۲۹۹۸۸

دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست‌شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست‌شناسی - میکروبیولوژی

بررسی فراوانی ویروس SEN در استان گیلان

استاد راهنما:

دکتر مجید بوذری

پژوهشگر:

عباس کریمی راسته‌کناری

۱۳۸۸/۱۰/۲۷

شهریور ماه ۱۳۸۸

۱۲۹۹۸۸

کلیه حقوق مادی مترتب بـر نتـایج مطالعـات،
ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع
این پایان نامه متعلق به دانشگاه اصفهان است.

شیوه نگارش پایان نامه
رعایت شده است.
تحصیلات تکمیلی دانشگاه اصفهان

دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست‌شناسی

پایان نامه‌ی کارشناسی ارشد رشته‌ی زیست‌شناسی- میکروبیولوژی

عباس کریمی راسته‌کناری تحت عنوان

بررسی فراوانی ویروس SEN در استان گیلان

در تاریخ ۱۳۸۸/۶/۱۶ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر مجید بوذری با مرتبه‌ی علمی استادیار امضاء

۳- استاد داور داخل گروه دکتر محمد ربانی با مرتبه‌ی علمی دانشیار امضاء

۴- استاد داور خارج از گروه دکتر محمد رضا محزونیه با مرتبه‌ی علمی دانشیار امضاء

امضای مدیر گروه

دکتر سید مجید قادریان

خدایا" در هر نفس تو را شکر می‌گزارم

تو را ستایش می‌کنم

و به تو عشق می‌ورزم

و تو مرا یاری می‌رسانی

امروز در انتهای راه چندین سال تلاش و مقاومت و به‌دنبال شب‌ها و روزهای دوران تحصیل و خاطرات تلخ و شیرین آن به آغازی دیگر پای می‌نهم با هدفی والاتر و مسئولیتی عظیم‌تر. در این سال‌ها هیچ تلاشی نکردم مگر به لطف و رحمتت و هیچ اندوخته‌ای ندارم مگر آن‌چه تو به من عطا نمودی. اینک نیز می‌خواهم که هم‌چنان یاریگر و همراهم باشی که از این پس مسئولیتی بس سنگین‌تر در انتظارم است، دینی که باید ادا کنم.

شایسته است سپاسگزاری خود را تقدیم استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر مجید بوذری نمایم که با راهنمایی‌های دقیق و عالمانه‌شان سبب پربارتر شدن این پژوهش شدند و اخلاق و منش ایشان که سیمای محققان نمونه در زمینه علم و اخلاق می‌باشد. خداوند بی‌همتا را شاکرم که توفیق شاگردی چنین استاد بزرگواری را به من عطا فرمود.

از برادرانم: امیر و آرش و خواهرانم: حمیرا و زهره تشکر می کنم.

از جناب آقای دکتر ربانی به عنوان داور داخل گروه و جناب آقای دکتر محزونیه به عنوان داور خارج گروه، که زحمت مطالعه و ارزیابی این پایان نامه را تقبل فرمودند و از راهنمایی‌های ارزنده ایشان بهره‌مند شدم، نهایت تقدیر و تشکر را می‌نمایم.

از تمام اساتید گروه زیست شناسی دانشگاه اصفهان به ویژه اساتید بخش میکروبیولوژی که در طول مدت تحصیل خود در دانشگاه اصفهان از وجود پر برکت آن‌ها در تعلیم و تربیت خود بهره‌مند شدم جناب آقایان دکتر مجید بوذری، دکتر محمد ربانی، دکتر ناصر گلبانگ، دکتر ایرج نحوی، دکتر رسول روغنیان، سرکار خانم دکتر گیتی امتیازی و سرکار خانم دکتر روحا کسری کرمانشاهی کمال امتنان و تشکر را دارم.

از جناب آقای دکتر افراه و آقای مهندس شهرام فتاحی فر که ما را در تهیه نمونه های سرم یاری نمودند، کمال تشکر را دارم. از تمام کارکنان سازمان انتقال خون استان گیلان و آزمایشگاه بیمارستان رازی و آزمایشگاه پاتوبیولوژی دکتر افراه در شهر رشت تشکر می کنم.

خدایا زیستنی به من بیاموز که در انتهای آن بر بی ثمری لحظه ای که به بطالت گذشته است سوگوار نباشم خدایا می خواهم آن را خود انتخاب کنم اما آنگونه که تو دوست می‌داری.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

خدای را بسی شاکرم که از روی کرم پدر و مادری فداکار نصیبم ساخته تا در سایه

درخت پربار وجودشان بیاسایم و از ریشه آنها شاخ و برگ گیرم و از سایه وجودشان

در راه کسب علم و دانش تلاش نمایم.

والدینی که بودنشان تاج افتخاری است بر سرم و نامشان دلیلی است بر بودنم چرا

که این دو وجود پس از پروردگار مایه هستی ام بوده اند دستم را گرفتند و راه رفتن

را در این وادی زندگی پر از فراز و نشیب آموختند.

آموزگارانی که برایم زندگی؛ بودن و انسان بودن را معنا کردند

حال این برگ سبزی است تحفه درویش تقدیم آنان....

چکیده:

در روز بیستم ماه جولای سال ۱۹۹۹، ویروس جدیدی در سرم یک بیمار آلوده به HIV که همچنین دارای هپاتیت با منشا نامعلوم بود در کشور ایتالیا شناسایی و از روی مخفف نام همین بیمار، ویروس SEN نامگذاری شد. ویروس SEN از طریق خون منتقل می شود و همچنین دارای دزوکسی ریبونوکلئیک اسید تک رشته‌ای با تقریبا ۳۸۰۰ نوکلئوتید و اندازه‌ی حدود ۲۶ نانومتر و سه قالب خواندن باز می‌باشد. از میان ۹ ژنوتیپ ویروس SEN، ژنوتیپ‌های D و H فراوانی بیشتری در افراد آلوده به هپاتیت با منشا نامعلوم نسبت به افراد سالم دارند. شیوع جهانی این ویروس با میزان شیوع مختلف در نواحی جغرافیایی متفاوت گزارش شده است. دامنه‌ی وسیعی از آلودگی به ویروس SEN در افراد استفاده کننده از تزریقات داخل وریدی، بیماران هموفیلی و تالاسمی، بیماران همودیالیزی، افراد آلوده به ویروس HIV و افراد دارای انواع مختلف بیماری‌های کبدی گزارش شده است. در این بررسی فراوانی عفونت‌های ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN در ۴ گروه اهداکنندگان خون سالم، بیماران تالاسمی و افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C بررسی شد. همچنین برای مشخص کردن نقش احتمالی ویروس SEN در ارتباط با بیماری کبدی، آنزیم‌های آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز کبدی و بعضی از شاخص‌های خونی بیماران تالاسمی اندازه‌گیری شد. روش PCR داخلی برای شناسایی ناحیه کوتاهی از اولین قالب خواندن باز ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN در تعداد ۳۲۰ نمونه سرم بررسی شد. در بررسی‌های آماری از تست‌های t، آنالیز و واریانس، توکی و فیشر با استفاده از نرم‌افزارهای GraphPad و SPSS استفاده شد. همچنین در بررسی‌های ژنتیکی از نرم‌افزارهای MEGA 4.1، Chromas و Sequin استفاده شد. هشت محصول PCR به صورت تصادفی از چهار گروه مورد بررسی، انتخاب و برای تعیین توالی نوکلئوتیدی به شرکت Geneservice فرستاده شد. ردیف کردن توالی‌های متعدد با استفاده از ClustalW در نرم‌افزار MEGA انجام شد. شماره‌های دسترسی GQ179968،GQ179969،GQ179970 و GQ179971 برای توالی‌های SENV-D و شماره‌های دسترسی GQ179972،GQ452051،GQ452052 و GQ452053 برای توالی‌های SENV-H در بانک ژن ثبت گردید. مطابق با روش WU-Blast2 و درخت فیلوژنتیکی، شباهت بالایی بین توالی‌های ما و بعضی از سویه‌های TTV مشاهده شد. همچنین شباهت بالایی میان توالی‌های SENV-D و SENV-H مشاهده شد. اختلاف معنی‌داری در میانگین سطح آنزیم‌های کبدی در بیماران تالاسمی، افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C نسبت به افراد سالم مشاهده شد ($P<0.05$). اختلاف معنی‌داری در میانگین سطح آنزیم‌های کبدی بین اشخاص آلوده و آلوده نشده به ویروس SEN در چهار گروه مورد بررسی مشاهده نشد ($P>0.05$). البته لازم به ذکر است که ۲۶ نفر از بیماران تالاسمی میزان آنزیم‌های کبدی بالاتر از حد طبیعی داشتند. فراوانی ویروس SEN در افراد سالم (۹۰/۸٪)، بیماران تالاسمی (۹۸٪) و افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B (۹۴٪) و هپاتیت C (۹۶٪) شناسایی شد. فراوانی ژنوتیپ D ویروس SEN و افرادی که حداقل به یک ژنوتیپ ویروس SEN آلوده هستند و افرادی که همزمان آلوده به دو ژنوتیپ ویروس SEN آلوده هستند، به طور

معنی‌داری در بیماران تالاسمی بیشتر از از اهداکنندگان خون سالم بود ($P<0.05$). در میان اهداکنندگان خون سالم، فراوانی افراد آلوده به SENV-H بیشتر از SENV-D بود ($P<0.05$). چهل درصد از افراد سالم، ۴۶٪ و ۵۴٪ از افراد آلوده به هپاتیت B و C آلوده به ویروس SEN در گروه‌های با میانگین سنی زیر ۳۰ سال قرار داشتند که این میزان در بیماران تالاسمی ۹۱٪ بود ($P<0.001$). بیماران آلوده به SENV-D و افراد همزمان آلوده به هر دو ژنوتیپ D و H ویروس SEN میانگین وزن هموگلوبین بیشتری در هر گلبول قرمز نسبت به بیماران تالاسمی آلوده نشده به SENV-D، داشتند ($P<0.05$). در میان افراد سالم، مردان آلوده به SENV-H بطور معنی‌داری بیشتر از مردان آلوده SENV-D بودند ($P<0.001$). مطابق با این نتایج، تاثیر عفونت ویروس SEN روی زمان مرگ و میر بیماران تالاسمی مجهول باقی می‌ماند. شباهت ژنومی بالای بین توالی‌های نوکلئوتیدی ما و توالی‌های بعضی از سویه‌های ویروس TT ممکن است ما را به نقطه نظر تاریخچه تکاملی ویروس SEN در ارتباط با TTV رهنمود سازد. میزان بالای عفونت همزمان به دو ژنوتیپ D و H ویروس SEN نشان داد که این دو ژنوتیپ تاثیر منفی بر علیه یکدیگر ندارند. فراوانی بالای عفونت ویروس SEN در میان بیماران تالاسمی و افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C احتمالا بر روش انتقال مشترک از طریق خون این ویروس دلالت دارد. فراوانی بالای عفونت ویروس SEN در افراد سالم احتمالا بر روش‌های دیگری به غیر از روش اصلی انتقال خون این ویروس، دلالت دارد. در نهایت با شناسایی فراوانی ۹۰/۸٪ عفونت به ویروس SEN در افراد سالم به همراه شباهت بالای نوکلئوتیدی بین توالی‌های ما در چهار گروه مورد بررسی، می‌توانیم پیشنهاد دهیم که افراد سالم به عنوان بخشی از منبع انتقال ویروس SEN به بیماران تالاسمی و احتمالا گروه‌های دیگر جامعه عمل می‌کنند.

کلمات کلیدی: ژنوتیپ D ویروس SEN، ژنوتیپ H ویروس SEN، PCR داخلی، وزن هموگلوبین در هر گلبول قرمز، آلانین آمینو ترانسفراز، آسپارتات آمینو ترانسفراز

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: کلیات

۱-۱- مقدمه ۱

۱-۲- خصوصیات کلی و رده‌بندی ویروس SEN ۲

۱-۳- خصوصیات ژنومی ویروس SEN ۳

۱-۴- همانند سازی ۷

۱-۵- روش‌های شناسایی ویروس SEN ۸

۱-۶-شناسایی ویروس SEN در کبد انسان ۹

۱-۷-اپیدمیولوژی ۹

۱-۷-۱- عفونت ویروس SEN در بیماران مبتلا به انواع مختلف بیماری های کبدی ۹

۱-۷-۲- ویروس SEN و سرطان سلول‌های کبدی ۱۰

۱-۷-۳-ارتباط ویروس SEN و هپاتیت وابسته به انتقال خون ۱۰

۱-۷-۴-عفونت همزمان ویروس SEN و HCV/HBV ۱۱

۱-۷-۵-ارتباط ویروس SEN با بیماران دریافت کننده پیوند کبدی ۱۱

۱-۷-۶-ارتباط ویروس SEN با بیماران HIV مثبت ۱۳

۱-۷-۷-عفونت ویروس SEN در بیماران همودیالیزی ۱۳

۱-۸- روش های انتقال عفونت ویروس SEN ۱۴

۱-۹-مدت پایداری عفونت ویروس SEN در انسان ۱۶

۱-۱۰- روش‌های تحقیقی درمان عفونت ویروس SEN در انسان ۱۷

۱-۱۱- راهبردهای آینده ۱۸

اهداف تحقیق ۲۰

عنوان | صفحه

فصل دوم: مواد و روش ها

۲-۱- مواد و وسایل به کار رفته ۲۱

۲-۱-۱- دستگاه های مورد استفاده ۲۱

۲-۱-۲- مواد به کار رفته ۲۲

۲-۱-۳- وسایل پلاستیکی ۲۳

۲-۲- روش ضدعفونی نمودن محلول ها، وسایل و محیط آزمایشگاهی ۲۳

۲-۳- تهیه نمونه‌های سرم ۲۴

۲-۴- سنجش آنزیم های کبدی ۲۴

۲ -۴-۱-اندازه‌گیری سطح آنزیم AST(GOT) ۲۵

۲-۴-۱-۱- روش کار ۲۶

۲-۴-۲- بررسی آنزیم ALT(GPT) ۲۷

۲-۴-۲-۱- روش کار ۲۸

۲-۵- استخراج DNA ۲۸

۲-۵-۱- مواد مورد استفاده ۲۸

۲-۵-۱-۱- روش تهیه NaCl ۰/۲ مولار ۲۹

۲-۵-۱-۲- روش تهیه SDS ۰/۲۵ درصد ۲۹

۲-۵-۱-۳- روش تهیه پروتئیناز K (۱۰ mg /ml) ۲۹

۲-۵-۱-۴- روش تهیه استات سدیم ۳ مولار (PH ۵/۲) ۳۰

۲-۵-۱-۵- روش تهیه تریس – بیس (Tris-Base) ۳۰

۲-۵-۱-۶- روش تهیه دی سدیم اتیلن دی آمین تترا استات (Na_2EDTA) ۳۰

۲-۵-۱-۷- روش تهیه TE ۳۱

۲-۵-۲- روش استخراج DNA از سرم ۳۱

عنوان | صفحه

۲-۵-۳- تعیین خلوص DNA استخراج شده ۳۳
۲-۶- تکثیر DNA (PCR) ۳۳
۲-۶-۱- مواد مورد استفاده ۳۳
۲-۶-۱-۱- روش آماده کردن پرایمرها ۳۴
۲-۶-۲- روش انجام PCR ۳۴
۲-۷- الکتروفورز و مشاهده محصول PCR ۳۵
۲-۷-۱- مواد مورد استفاده ۳۵
۲-۷-۱-۱- روش تهیه‌ی محلول اتیدیوم بروماید ۳۵
۲-۷-۱-۲- روش تهیه‌ی TBE ۳۶
۲-۷-۱-۳- روش تهیه‌ی ژل آگارز ۳۶
۲-۷-۱-۴- لودینگ بافر ۳۷
۲-۸-۱-۵- مارکر DNA ۳۷
۲-۷-۲- روش انجام الکتروفورز ۳۸
۲-۸- استخراج DNA از ژل ۳۸
۲-۸-۱- مواد مورد استفاده برای خالص سازی و استخراج DNA از ژل آگارز ۳۸
۲-۸-۱-۱- روش تهیه‌ی بافر شستشو (Washing buffer) ۳۹
۲-۸-۱-۲- روش تهیه‌ی TAE ۳۹
۲-۸-۲- روش استخراج DNA از ژل آگارز ۳۹
۲-۹- تعیین توالی نوکلئوتیدی محصولات PCR ۴۱
۲-۱۰- تجزیه و تحلیل تکاملی و فیلوژنتیکی ۴۱
۲-۱۱- تجزیه وتحلیل آماری ۴۱

عنوان صفحه

فصل سوم: نتایج

۳-۱- مشخصات و اطلاعات مربوط به نمونه‌های سرم ۴۳

۳-۲- نتایج PCR و ژل الکتروفورز ۴۴

۳-۳- نتایج حاصل از مقایسه کلی جنسیت، سن و آنزیم های کبدی در بیماران تالاسمی و گروه کنترل ۴۴

۳ -۴- ارتباط بین ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN، سن و جنسیت افراد در گروه اهداکنندگان خون سالم ۴۵

۳-۵- ارتباط بین ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN، سن و جنسیت افراد در بیماران تالاسمی ۴۶

۳-۶- فراوانی آلودگی به ویروس SEN در اهداکنندگان خون سالم و بیماران تالاسمی ۴۶

۳-۷- مقایسه سطوح آنزیم های کبدی ALT و AST در اهداکنندگان خون سالم و بیماران تالاسمی ... ۴۷

۳-۸- بررسی تعدادی از فاکتورهای خونی در بیماران تالاسمی ۵۱

۳-۹- مقایسه جنسیت، میانگین سن و سه شاخص خونی بیماران تالاسمی بین بیماران با و بدون عفونت ویروس SEN ۵۲

۳-۱۰- مقایسه تعداد افراد آلوده و آلوده نشده به ویروس SEN در سه عامل شمارش گلبول‌های سفید خون، شمارش پلاکت و میانگین غلظت هموگلوبین در یک گلبول قرمز در بیماران تالاسمی ۵۳

۳-۱۱- مقایسه تعداد افراد با و بدون آلودگی به ویروس SEN در بین گروه های سنی مختلف در بیماران تالاسمی و اهداکنندگان خون سالم ۵۵

۳-۱۲- نتایج حاصل از مقایسه کلی جنسیت، سن و آنزیم های کبدی در اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت B و گروه کنترل ۵۷

۳-۱۳- ارتباط بین ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN، سن و جنسیت افراد در اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت B ۵۷

۳-۱۴- فراوانی آلودگی به ویروس SEN در اهداکنندگان خون سالم و افراد هپاتیت B مثبت ۵۸

عنوان صفحه

۳-۱۵- مقایسه سطوح آنزیم های کبدی ALT و AST در اهداکنندگان خون سالم و اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت B ۵۸

۳-۱۶- مقایسه تعداد افراد با و بدون آلودگی به ویروس SEN در بین گروه های سنی مختلف در اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت B و اهداکنندگان خون سالم..... ۶۱

۳-۱۷- نتایج حاصل از مقایسه کلی جنسیت، سن و آنزیم های کبدی در اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت C و گروه کنترل..... ۶۳

۳-۱۸- ارتباط بین ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN، سن و جنسیت افراد در اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت C..... ۶۴

۳-۱۹- فراوانی آلودگی به ویروس SEN در اهداکنندگان خون سالم و افراد هپاتیت C مثبت..... ۶۴

۳-۲۰- مقایسه سطوح آنزیم های کبدی ALT و AST در اهداکنندگان خون سالم و اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت ۶۵

۳-۲۱- مقایسه تعداد افراد با و بدون آلودگی به ویروس SEN در بین گروه های سنی مختلف در اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت C و اهداکنندگان خون سالم..... ۶۸

۳-۲۲- ثبت توالی‌های تکثیر شده در بانک ژن و بررسی شباهت توالی‌های بدست آمده با سایر توالی‌های موجود در بانک ژن جهانی ۶۹

۳-۲۳- ردیف کردن چندین توالی با نرم افزار Clustal W و رسم نمودار فیلوژنتیکی با استفاده از نرم‌افزار MEGA..... ۷۰

فصل چهارم: بحث

۴-۱--۱- فراوانی ویروس SEN در اهداکنندگان خون استان گیلان و مقایسه آن با مناطق دیگر دنیا..... ۷۳

۴-۲ -PCR داخلی ۷۵

۴-۳- بررسی ارتباط احتمالی ویروس SEN با ویروس های HBV و HCV ۷۵

عنوان | صفحه

۴-۵- بررسی اثر سینرژیسم ویروس SEN با ویروس های HBV و HCV ۷۶

۴-۶- شباهت های ژنتیکی با ویروس TT ۷۸

۴-۷- ارتباط احتمالی بین فراوانی ژنوتیپ D ویروس SEN با درمان توسط انترفرون ۷۸

۴-۸- ارتباط قابل ملاحظه ژنوتیپ D ویروس SEN با بیماران تالاسمی ۷۸

۴-۹- آنزیم های آلانین آمینوترانسفراز و آسپارتات آمینوترانسفراز در بیماران تالاسمی ۷۸

۴-۱۰- شیوع ویروس SEN در جمعیت استان گیلان ۷۹

پیشنهادات ۸۰

منابع و مآخذ ۸۱

فهرست شکل‌ها

عنوان صفحه

شکل۱-۱) نقشه ژنوم فرضی ژنوتیپ های SENV-D و SENV-H ..... ۳....

شکل ۱-۲) مقایسه ردیف اسید آمینه توالی‌های کامل ORF1 چهارده سویه از خانواده ویروس‌های مرتبط با TTV ۶

۱-۳) نمودار فیلوژنتیکی ۲۱ سویه بر اساس توالی‌های کامل A (ORF1-3 و B) ORF1..... ۷

شکل ۳-۲) تصویر قطعه‌ای از محصول PCR توالی‌های ژنوتیپ‌های D1 و H1 ویروس SEN با استفاده از نرم‌افزار۲ Chromas..... ۴۴....

شکل ۳-۳) ردیف شدن توالی‌های SENV-D1, 2 , 3 ,4 در مقابل توالی اصلی ..... ۷۰...

شکل ۳-۴) ردیف شدن توالی‌های SENV-H1, 2 , 3 ,4 در مقابل توالی اصلی ..... ۷۱...

شکل ۳-۵) نمودار فیلوژنتیکی توالی‌های بدست آمده در این بررسی در مقابل توالی‌های موجود در بانک ژن ..... ۷۲...

فهرست جدول‌ها

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۱) مقایسه درصد شباهت توالی‌های نوکلئوتیدی و اسید آمینه ORF1 هشت سویه ویروس SEN و سویه‌های دیگر خانواده ویروس‌های مرتبط با TTV ۴

جدول ۱-۲) مقایسه خصوصیات پروتئین‌های کد شده توسط توالی‌های ORF1 برای ۸ سویه ویروس SEN ۴

جدول ۲-۱) مشخصات پرایمرهای مورد استفاده ۳۳

جدول ۲-۲) غلظت مواد مورد استفاده در PCR ۳۴

جدول ۳-۱) مقایسه مشخصات پاراکلینیکی بین بیماران تالاسمی و گروه کنترل ۴۵

جدول ۳-۲) مقایسه سن و جنسیت با آلودگی به ویروس SEN در افراد سالم ۴۶

جدول ۳-۳) مقایسه سن و جنسیت با آلودگی به ویروس SEN در بیماران تالاسمی ۴۶

جدول ۳-۴) فراوانی افراد آلوده به SENV در بیماران تالاسمی و اهداکنندگان خون سالم ۴۷

جدول ۳-۵) مقایسه سطوح آنزیم های کبدی ALT در اهداکنندگان سالم و بیماران تالاسمی ۴۸

جدول ۳-۶) مقایسه سطوح آنزیم های کبدی AST در اهداکنندگان سالم و بیماران تالاسمی ۵۰

جدول ۳-۷) اطلاعات هماتولوژیکی بیماران تالاسمی ۵۲

جدول ۳-۸) مقایسه مشخصات پاراکلینیکی بیماران تالاسمی با و بدون عفونت ویروس SEN ۵۳

جدول ۳-۹) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN در تعداد گلبول‌های سفید خون در هر میلیمترمکعب خون ۵۴

جدول ۳-۱۰) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت ژنوتیپ‌های D و H ویروسSEN در تعداد پلاکت‌ها در هر میلیمترمکعب خون ۵۴

عنوان صفحه

جدول ۳-۱۱) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت ژنوتیپ‌های D و H ویروس SEN در میانگین غلظت هموگلوبین در یک گلبول قرمز ۵۵

جدول ۳-۱۲) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت SENV در رده‌های سنی مختلف ۵۵

جدول ۳-۱۳) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت SENV-D در رده‌های سنی مختلف ۵۶

جدول ۳-۱۴) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت SENV-H در رده‌های سنی مختلف ۵۶

جدول ۳-۱۵) مقایسه مشخصات پاراکلینیکی بین افراد هپاتیت B مثبت و گروه کنترل ۵۷

جدول ۳-۱۶) مقایسه سن و جنسیت اشخاص آلوده به ویروس هپاتیت B و SENV ۵۷

جدول ۳-۱۷) فراوانی افراد آلوده به SENV در افراد آلوده به ویروس هپاتیت B و گروه کنترل ۵۸

جدول ۳-۱۸) مقایسه سطوح آنزیم های کبدی ALT در اهداکنندگان سالم و اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت B ۵۹

جدول ۳-۱۹) مقایسه سطوح آنزیم های کبدی AST در اهداکنندگان سالم و اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت B..... ۶۰

جدول ۳-۲۰) تعداد افراد با و بدون عفونت SENV در رده‌های سنی مختلف ۶۲

جدول ۳-۲۱) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت SENV-D در رده‌های سنی مختلف ۶۲

جدول ۳-۲۲) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت SENV-H در رده‌های سنی مختلف ۶۳

جدول ۳-۲۳) مقایسه مشخصات پاراکلینیکی بین افراد هپاتیت C مثبت و گروه کنترل ۶۳

جدول ۳-۲۴) مقایسه عوامل سن و جنسیت در افراد آلوده به هر دو ویروس HCV وSENV ۶۴

جدول ۳-۲۵) فراوانی افراد آلوده به SENV در اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت C و گروه کنترل ۶۴

عنوان صفحه

جدول ۳-۲۶) مقایسه سطوح آنزیم های کبدی ALT در اهداکنندگان سالم و اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت C.....۶۵

جدول ۳-۲۷) مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی AST در اهداکنندگان سالم و اهداکنندگان خون آلوده به ویروس هپاتیت C.....۶۷

جدول ۳-۲۸) تعداد افراد با و بدون عفونت SENV در رده‌های سنی مختلف ۶۸

جدول ۳-۲۹) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت SENV-D در رده‌های سنی مختلف ۶۹

جدول ۳-۳۰) مقایسه تعداد افراد با و بدون عفونت SENV-H در رده‌های سنی مختلف ۶۹

فصل اول
کلیات

۱-۱. مقدمه

تا قبل از شناسایی ویروس های جدید ایجاد کننده هپاتیت، ۸۰٪ از هپاتیت های ویروسی توسط پنج ویروس هپاتیت A تا E ایجاد می‌شد. از میان ۲۰٪ از افرادی که با تست های انجام شده برای شناسایی این پنج ویروس منفی می‌شوند، ۱۰٪ بیماران مبتلا به هپاتیت ایجاد شده از طریق انتقال خون هستند که بر وجود ویروس های دیگری که منجر به ایجاد بیماری کبدی می‌شود، تاکید می‌کند (Simons et al., 1995; Simons et al., 1995; Nishizawa et al., 1997).

از زمانیکه اعلام شد که عامل ۲۰٪ از بیماری های کبدی عواملی غیر از ویروس‌های هپاتیت A تا E هستند، تلاش های فراوانی برای شناسایی این عوامل انجام شده است که از این میان ویروس‌هایی به نام GBV-C/HGV[1] و TTV[2] به عنوان عوامل احتمالی چنین بیماری‌های کبدی پیشنهاد شدند و با شناسایی ویروس SEN ، این ویروس نیز به عنوان یک عامل احتمالی دیگر این بیماری‌های کبدی پیشنهاد شد (Umemura et al. 2001; Yoshida, 2002).

در روز بیستم ماه جولای سال ۱۹۹۹، محققان در مرکز تحقیقات بیومولکولی DiaSorin در کشور ایتالیا، یک ویروس جدید را در سرم یک بیمار آلوده به HIV-1[3] شناسایی کردند و از روی مخفف نام همین اولین بیمار، این ویروس را SEN virus نامگذاری کردند (Primi et al., 2000).

۱-۲. خصوصیات کلی و رده‌بندی ویروس SEN

در حال حاضر مطابق با طبقه‌بندی کمیته بین المللی رده‌بندی ویروس ها (ICTV)[4]، جنس Anellovirus شش عضو دارد که شامل Anellovirus PRA1، Anellovirus PRA4، SENV، Small Anellovirus، Torque teno mimi virus و TTV-like mimi virus می‌باشند (Umemura et al., 2001; Biagini et al., 2007).

اگرچه ویروس SEN از نظر ساختاری به TTV شبیه است ولی کمتر از ۵۵٪ در توالی نوکلئوتیدی و ۳۷٪ در توالی آمینواسیدی با پروتوتایپ TTV (TA278) شباهت دارد. در حال حاضر SENV در جنس شناور Anellovirus طبقه‌بندی شده است. این خانواده شامل ویروس‌های TTV، TTV-like mini virus (TLMV)، SANBAN، TUS01، PMV و YONBAN می‌باشد (Tanaka et al., 2001). تجزیه وتحلیل فیلوژنتیکی SENV وجود ۹ ژنوتیپ مختلف از A تا I را نشان داده است که هر ژنوتیپ با اختلاف در توالی نوکلئوتیدی به اندازه حداقل ۲۵٪، متفاوت است (Umemura et al., 2000a,b; Tanaka et al., 2001). طبقه بندی گونه های مرتبط با ویروس TTV با استفاده از فاصله های تکاملی داخل ناحیه کوتاه N22 نیز پیشنهاد شده است. فاصله بین 0-0.34 برای تشخیص سویه‌های TTV، بین 0.34-0.8 برای تشخیص ژنوتیپ ها و فاصله بین 0.71-1.32 برای تشخیص گونه‌های مختلف ویروس در نظر گرفته می شود. البته این

---

[1] GB virus C/ Hepatitis G virus
[2] TT virus
[3] Human Immunodificiency virus
[4] International Committee on Taxonomy of Viruses