دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست‌شناسی، گرایش میکروبیولوژی

بررسی آلودگی به ویروس *Torque teno midi virus/Small anellovirus* (TTMDV/SAV) در سرم افراد سالم و افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C در استان لرستان

استاد راهنما:

دکتر مجید بوذری

پژوهشگر:

مریم فتح الهی

آبان ماه ۱۳۹۱

کلیه حقوق مادی مترتب بر نتایج مطالعات، ابتکارات و نوآوری‌های ناشی از تحقیق موضوع این پایان نامه متعلق به دانشگاه اصفهان است.

دانشگاه اصفهان

دانشکده علوم

گروه زیست شناسی

پایان نامه کارشناسی ارشد رشته زیست‌شناسی، گرایش میکروبیولوژی

خانم مریم فتح الهی تحت عنوان

بررسی آلودگی به ویروس *Torque teno midi virus/Small anellovirus* (TTMDV/SAV) در سرم افراد سالم و افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C در استان لرستان

در تاریخ ۹۱/۸/۲۱ توسط هیأت داوران زیر بررسی و با درجه عالی به تصویب نهایی رسید.

۱- استاد راهنمای پایان نامه دکتر مجید بوذری با مرتبه‌ی علمی دانشیار امضا

۲- استاد داور داخل گروه دکتر فاتح رحیمی با مرتبه‌ی علمی استادیار امضا

۳- استاد داور خارج از گروه دکتر محمدرضا محزونیه با مرتبه‌ی علمی دانشیار امضا

امضای مدیر گروه

خداوند

راسپاس می گویم که مرانواخت، چون ساز خاک گرفته‌ای که به سکوت خویش گردن نهاده بود

و خداوندا

بنده نوازی ات مرا به شوق آورد و به نوا رساند.

خداوند

راسپاس می گویم که در دلم عشق را نهاد، عشق پاک مثل عشق من به خدا.

خداوندا

تو را مکرر ستایش می کنم بی آنکه در این تکرار به ورطه ی ویران کننده ی عادت دچار شوم.

تقدیم به پدر و مادر عزیزم

به پاس عاطفه سرشار و گرمای امید بخش وجودتان

که فروغ نگاهتان، گرمی کلامتان و روشنی رویتان، سرمایه جاودانی زندگی‌ام است.

در برابر وجود گرمتان زانوی ادب بر زمین می زنم و

با دلی مملوء از عشق و محبت بر دستانتان بوسه می نهم که مهرتان مشوق راهم بود و اندرزتان

راهنمای راه و دعای خیرتان برکت حرکتم.

ثمره ی تلاشم را به شما تقدیم می کنم که هرچه دارم از وجود شماست و از شما آموختم

درس با عشق زیستن را.

چکیده

در سال ۲۰۰۵ برای اولین بار دو ژنوتیپ از یک ویروس جدید با DNA تک زنجیره‌ای حلقوی در سرم بیماران با سندرم عفونی ویروسی حاد کشف گردید. به دلیل کوچک بودن ژنوم آن در مقایسه با *Torque teno virus* (TTV) و *Torque teno mini virus* (TTMV) آن‌ها را SAV1 (*Small anellovirus 1*) و SAV2 (*Small anellovirus 2*) نامیدند و در جنس آنلوویروس از خانواده آنلوویریده قرار دادند. Ninomyia و همکاران دریافتند که TTMDV *(Torque teno midi virus)* حد واسط بین TTV و TTMV است و نشان دادند که SAV1 و SAV2 موتانت‌های حذفی از TTMDV هستند. بنابراین در مطالعات بعدی، این ویروس‌ها به صورت TTMDV/SAV نامگذاری شدند و در جنس سوم خانواده آنلوویریده (Gammatorquevirus) قرار گرفتند. TTMDV/SAV در سرم افراد آلوده به ویروس هپاتیت C و اهداء کنندگان خون سالم در ایتالیا و فرانسه، در موارد هپاتیت B، هپاتیت C، بیماری تنفسی حاد، بیماری کاوازاکی و پورپورا در کره و در موارد تومور رحم در ایران تشخیص داده شده است. توزیع جغرافیایی ویروس TTMDV/SAV به خوبی مشخص نشده است. چون این ویروس‌ها راه‌های انتقال مشترکی مانند انتقال خون دارند، امکان عفونت همزمان این ویروس با HCV و HBV وجود دارد. ولی تاکنون تأثیر عفونت TTMDV/SAV بر بیماران با هپاتیت B یا C مزمن مشخص نشده است. با در نظر گرفتن اینکه عامل حدود ۲۰-۱۰٪ از موارد ابتلا به هپاتیت شناخته نشده است و همچنین نقش احتمالی ویروس‌های دیگر این خانواده به عنوان عوامل مؤثر در هپاتیت مطالعه شده‌اند و به دلیل اینکه ویروس TTMDV/SAV از طریق فرآورده‌های خونی انتقال می‌یابد و می‌تواند انسان‌ها را آلوده کند، هدف از این مطالعه تعیین فراوانی TTMDV/SAV در سرم افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C، افراد HIV مثبت و افراد سالم در استان لرستان و تعیین ارتباط احتمالی بین این ویروس‌ها بود. نود و دو نمونه سرم افراد HIV مثبت، چهل نمونه سرم آلوده به ویروس هپاتیت C، چهار نمونه سرم آلوده به ویروس هپاتیت B و صد و ده نمونه سرم افراد سالم از آزمایشگاه‌های پاتوبیولوژی شهر خرم‌آباد جمع‌آوری شدند. سپس DNA نمونه‌ها با روش فنول، کلروفرم، ایزوآمیل الکل استخراج شد. برای تعیین ویروس TTMDV/SAV از روش PCR آشیانه‌ای با بکار بردن پرایمرهای SMAs و SMAr استفاده شد. محصولات مورد انتظار ۴۳۱/۴۴۱ bp در ژل الکتروفورز مشاهده شدند. توالی ژنوم هفت نمونه به دست آمده TTMDV/SAV تعیین توالی گردیدند، این توالی‌ها میزان بالایی از تنوع ژنتیکی (هومولوژی ۹۳-۷۰٪) را با توالی‌های بانک جهانی ژن نشان دادند. همچنین برای توضیح نقش احتمالی TTMDV/SAV در بیماری کبدی، آمینوترانسفرازهای سرم (AST و ALT) با استفاده از کیت زیست- شیمی ایران اندازه‌گیری شدند. از ۴۰ نمونه آلوده به ویروس هپاتیت C، ۴ نمونه آلوده به ویرس هپاتیت B، ۹۲ نمونه HIV و ۱۱۰ نمونه کنترل به ترتیب، ۳۲ (۸۰٪)، ۳ (۷۵٪)، ۷۵ (۸۱/۵٪) و ۱۶ (۱۴/۵٪) مورد از نظر حضور TTMDV/SAV DNA، مثبت بودند. تفاوت معنی داری در فراوانی TTMDV/SAV بین نمونه‌های کنترل و افراد HIV مثبت، نمونه‌های کنترل و افراد آلوده به ویروس هپاتیت C و همچنین نمونه‌های کنترل و افراد آلوده به ویروس هپاتیت B مشاهده شد ($P < 0.05$). بین افراد آلوده به ویروس TTMDV/SAV و افراد غیر آلوده به ویروس TTMDV/SAV در موارد آلوده به ویروس هپاتیت C و افراد HIV مثبت، تفاوت معنی‌داری از نظر سطوح آنزیم‌های کبدی مشاهده نگردید ($P > 0.05$). فراوانی بالای ویروس در موارد هپاتیت ممکن است نشان دهنده نقش اتیولوژیک برای ویروس باشد. این فراوانی بیشتر از موارد گزارش شده در

جاهای دیگر است که ممکن است به دلیل تفاوت در نمونه‌های آزمایش شده یا وجود برخی فاکتورها در نمونه‌های سرم که باعث حضور یا همانندسازی ویروس می‌شود (احتمالاً هم‌افزایی دو ویروس)، باشد. در این تحقیق برای اولین بار آلودگی افراد به TTMDV/SAV در افراد با عفونت HIV در ایران و در جهان گزارش گردید. فراوانی بالای ویروس TTMDV/SAV در افراد HIV مثبت و افراد آلوده به ویروس هپاتیت C در مقایسه با اهداء کنندگان خون سالم، نشان دهنده احتمال انتقال از طریق خون برای این ویروس می‌باشد. فراوانی بالای (۸۱/۴٪) این ویروس در بیماران HIV ممکن است نشان دهنده نقش اتیولوژیک برای ویروس باشد، گرچه تأیید این موضوع نیاز به مطالعات بیشتر دارد.

کلید واژه‌ها: TTMDV/SAV، افراد HIV مثبت، افراد آلوده به ویروس هپاتیت B و C

فهرست مطالب

عنوان **صفحه**

فصل اول: مقدمه

۱-۱ آنلوویروس‌ها..... ۱

۱-۲ میزبان آنلوویروس‌ها..... ۴

۱-۳ انتقال آنلوویروس‌ها..... ۵

۱-۴ عفونت آنلوویروس‌ها در گروه‌های سنی مختلف..... ۶

۱-۵ طبقه‌بندی آنلوویروس‌ها..... ۷

۱-۶ خصوصیات ژنومی آنلوویروس‌ها..... ۸

۱-۷ خصوصیات ویریون..... ۹

۱-۸ همانندسازی آنلوویروس‌ها..... ۱۰

۱-۹ کشف SAV1-SAV2..... ۱۰

۱-۱۰ آنالیز فیلوژنتیک SAV1/SAV2..... ۱۲

۱-۱۱ TTMDV *(Torque teno midi virus)*..... ۱۳

۱-۱۲ تشخیص TTMDV/SAV با آزمایش‌های PCR..... ۱۴

۱-۱۳ اپیدمیولوژی TTMDV/SAV..... ۱۵

۱-۱۴ آلودگی همزمان TTMDV/SAV با دیگر آنلو ویروس‌ها..... ۱۵

۱-۱۵ اهمیت بالینی..... ۱۶

۱-۱۶ اکتساب اولیه عفونت دو یا سه تایی از سه آنلو ویروس انسانی در کودکان..... ۲۱

۱-۱۷ ارتباط آنلوویروس‌ها با بیماری‌های کبدی..... ۲۲

عنوان **صفحه**

۱-۱۷-۱ ارتباط TTV با بیماری‌های کبدی..... ۲۳

۱-۱۷-۲ ارتباط ویروس SEN با بیماری‌های کبدی..... ۲۵

۱-۱۷-۳ عفونت همزمان ویروس SEN و HCV/HBV ۲۶

۱-۱۸ آلودگی TTV در افراد HIV مثبت..... ۲۷

۱-۱۹ ارتباط عفونت ویروس SEN با افراد HIV مثبت..... ۲۸

۱-۲۰ ویروس هپاتیت C (HCV)..... ۲۸

۱-۲۰-۱ هپاتیت C حاد و مزمن..... ۲۹

۱-۲۰-۲ روش‌های تشخیصی..... ۳۰

۱-۲۰-۳ پیشگیری..... ۳۰

۱-۲۱ ویروس هپاتیت B (HBV)..... ۳۱

۱-۲۱-۱ هپاتیت B حاد..... ۳۱

۱-۲۱-۲ هپاتیت B مزمن..... ۳۲

۱-۲۱-۳ پیشگیری و واکسیناسیون..... ۳۳

۱-۲۲ ویروس نقص ایمنی انسان (HIV)..... ۳۴

۱-۲۲-۱پاتوژنز عفونت HIV و ایدز..... ۳۵

۱-۲۲-۲ انتقال HIV و همه‌گیر شناسی ایدز..... ۳۸

۱-۲۳ اهداف تحقیق..... ۳۸

فصل دوم: مواد و روش‌ها

۲-۱ مواد و وسایل به کار رفته..... ۳۹

عنوان **صفحه**

۲-۱-۱ دستگاه‌های مورد استفاده ۳۹

۲-۱-۲ مواد به کار رفته ۴۰

۲-۱-۳ وسایل پلاستیکی ۴۱

۲-۲ روش ضدعفونی نمودن محلول‌ها، وسایل و محیط آزمایشگاهی ۴۲

۲-۳ تهیه نمونه‌های سرم ۴۲

۲-۴ سنجش آنزیم‌های کبدی ۴۳

۲-۴-۱ اندازه‌گیری سطح آنزیم‌های SGOT و SGPT ۴۴

۲-۴-۱-۱ روش آزمایش SGOT ۴۵

۲-۴-۱-۲ روش آزمایش SGPT ۴۶

۲-۵ استخراج DNA ۴۷

۲-۵-۱ مواد مورد استفاده ۴۷

۲-۵-۱-۱ روش تهیه NaCl ۰/۲ مولار ۴۸

۲-۵-۱-۲ روش تهیه SDS ۰/۲۵ درصد ۴۸

۲-۵-۱-۳ پروتئیناز K ۴۹

۲-۵-۱-۴ تهیه‌ی فنول، کلروفرم و ایزوآمیل الکل ۴۹

۲-۵-۱-۵ روش تهیه‌ی محلول استات سدیم ۳ مولار (pH۵/۲) ۵۰

۲-۵-۱-۶ روش تهیه‌ی محلول تریس- بیس (Tris-Base) ۵۰

۲-۵-۱-۷ روش تهیه‌ی محلول دی سدیم اتیلن دی آمین تترا استات (Na2EDTA) ۵۱

۲-۵-۱-۸ روش تهیه بافر TE ۵۱

عنوان **صفحه**

۲-۵-۲ روش استخراج DNA از سرم..... ۵۲

۲-۵-۳ تعیین خلوص DNA استخراج شده..... ۵۳

۲-۶ واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR)..... ۵۴

۲-۶-۱ مواد مورد استفاده برای انجام PCR..... ۵۴

۲-۶-۱-۱ پرایمرها..... ۵۵

۲-۶-۱-۲ رقیق کردن پرایمرها..... ۵۶

۲-۶-۱-۳ DNA پلیمراز مقاوم به حرارت..... ۵۶

۲-۶-۱-۴ دزوکسی نوکلئوزید تری فسفات (dNTP)..... ۵۶

۲-۶-۱-۵ غلظت یون منیزیم (Mg^{2+})..... ۵۷

۲-۶-۲ تعداد چرخه‌های تکثیر..... ۵۷

۲-۶-۳ غلظت مواد مورد استفاده درPCR..... ۵۸

۲-۶-۴ برنامه Nested-PCR..... ۶۰

۲-۷ الکتروفورز و مشاهده محصول PCR..... ۶۱

۲-۷-۱ مواد مورد استفاده..... ۶۱

۲-۷-۱-۱ روش تهیه‌ی محلول اتیدیوم بروماید..... ۶۱

۲-۷-۱-۲ روش تهیه‌ی بافر TBE..... ۶۲

۲-۷-۱-۳ روش تهیه‌ی ژل آگارز..... ۶۳

۲-۷-۱-۴ لودینگ بافر..... ۶۴

۲-۷-۱-۵ مارکر DNA..... ۶۴

عنوان **صفحه**

۲-۷-۲ روش انجام الکتروفورز..... ۶۵

۲-۸ استخراج DNA از ژل..... ۶۶

۲-۸-۱ مواد مورد استفاده برای خالص سازی و استخراج DNA از ژل آگارز..... ۶۶

۲-۸-۱-۱ طرز تهیه بافر شستشو..... ۶۶

۲-۸-۱-۲ روش تهیه‌ی TAE..... ۶۷

۲-۸-۲ روش استخراج DNA از ژل آگارز..... ۶۷

۲- ۹ تعیین توالی نوکلئوتیدی محصولات PCR..... ۶۹

۲-۱۰ رسم درخت فیلو ژنتیک..... ۶۹

۲-۱۱ تجزیه و تحلیل آماری..... ۶۹

فصل سوم: نتایج

۳-۱ مشخصات و اطلاعات مربوط به نمونه‌های سرم..... ۷۰

۳-۲ نتایج حاصل از استخراج DNA..... ۷۱

۳-۳ نتایج حاصل از Nested-PCR با استفاده از پرایمرهای SMAs/SMAr..... ۷۱

۳-۴ تعیین توالی نوکلئوتیدی و ثبت توالی‌های تکثیر شده در بانک ژن و بررسی شباهت توالی‌های بدست آمده با سایر توالی‌های موجود در بانک ژن جهانی..... ۷۳

۳-۵ رسم درخت فیلوژنتیک با استفاده از نرم افزار MEGA..... ۷۷

۳-۶ تجزیه و تحلیل آماری..... ۸۰

۳-۷ مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در بیماران HIV مثبت، آلوده و غیر آلوده به ویروس TTMDV/SAV..... ۸۰

عنوان **صفحه**

۳-۸ مقایسه سطح AST در افراد HIV مثبت در گروه‌های سنی مختلف..... ۸۱

۳-۹ مقایسه سطح ALT در افراد HIV مثبت در گروه‌های سنی مختلف..... ۸۱

۳-۱۰ مقایسه فراوانی افراد آلوده و غیر آلوده به ویروس TTMDV/SAV در بین گروه‌های سنی مختلف در افراد HIV مثبت و اهداءکنندگان خون سالم..... ۸۲

۳-۱۱ مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C، آلوده و غیر آلوده به ویروس TTMDV/SAV..... ۸۳

۳-۱۲ مقایسه سطح AST در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C در گروه‌های سنی مختلف..... ۸۴

۳-۱۳ مقایسه سطح ALT در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C در گروه‌های سنی مختلف..... ۸۴

۳-۱۴ مقایسه فراوانی افراد آلوده و غیر آلوده به ویروس TTMDV/SAV در بین گروه‌های سنی مختلف در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C و اهداءکنندگان خون سالم..... ۸۵

۳-۱۵ مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در افراد آلوده به ویروس هپاتیت B، آلوده و غیر آلوده به ویروس TTMDV/SAV..... ۸۶

۳-۱۶ مقایسه فراوانی افراد آلوده و غیر آلوده به ویروس TTMDV/SAV در گروه‌های سنی مختلف در افراد آلوده به ویروس هپاتیت B و اهداءکنندگان خون سالم..... ۸۷

۳-۱۷ تأثیر جنسیت در فراوانی TTMDV/SAV در نمونه‌های کنترل، افراد HIV مثبت و افراد آلوده به ویروس هپاتیت C..... ۸۷

فصل چهارم: بحث و پیشنهادات

۴-۱ فراوانی TTMDV/SAV در جمعیت‌های مورد مطالعه و مقایسه آن با مناطق دیگر دنیا..... ۸۸

عنوان **صفحه**

۴-۲ بررسی ارتباط احتمالی فراوانی ویروس TTMDV/SAV با رده‌های مختلف سنی..... ۹۰
۴-۳ انتقال TTMDV/SAV از طریق خون..... ۹۱
۴-۴ آنزیم‌های ALT و AST در جمعیت‌های مورد مطالعه..... ۹۲
۴-۵ بررسی توالی‌های به دست آمده در این تحقیق..... ۹۲
۴-۶ پیشنهادات..... ۹۴
فهرست منابع..... ۹۵

فهرست شکل‌ها

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۱ ژنوم کامل ویروس‌های انسانی خانواده آنلوویریده..... ۴

شکل ۱-۲ سازماندهی ژنومی و نقشه ORF، *Torque teno virus prototype* (TTV1a)..... ۹

شکل ۱-۳ ژنوم کامل SAV1/SAV2 ..... ۱۱

شکل ۱-۴ آنالیز فیلوژنتیک ORF بزرگ SAV، TTV، TTMV جدا شده از پستانداران مختلف..... ۱۲

شکل ۱-۵ همانندسازی HIV-1..... ۳۵

شکل ۲-۱ فعالیت ترنس آمینازها..... ۴۷

شکل۲-۲ ساختار اتیدیوم بروماید..... ۶۲

شکل ۲-۳ DNA مارکر ۱۰۰ bp..... ۶۵

شکل ۳-۱ نتایج حاصل از PCR روی نمونه‌ها..... ۷۲

شکل ۳-۲ درخت فیلوژنتیک با روش neighbour-joining براساس توالی‌های بدست آمده در این تحقیق و توالی‌های مربوط به تحقیق Chung و همکاران (2007a), Salmanizadeh و همکاران (2011) و TTV به عنوان outgroup..... ۷۸

شکل ۳-۳ درخت فیلوژنتیک با روش neighbour-joining براساس توالی‌های بدست آمده در این تحقیق با توالی‌های مربوط به تحقیق Chung و همکاران (2007b) و TLMV به عنوان outgroup..... ۷۹

فهرست جدول‌ها

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۱ جنس‌های مختلف خانواده آنلوویریده..... ۷

جدول ۱-۲ شیوع ویرمی TTMDV/SAV در کره در سال‌های ۲۰۰۶-۲۰۰۲..... ۲۰

جدول ۱-۳ شیوع TTV، TTMV و TTMDV/SAV وابسته به سن..... ۲۲

جدول ۱-۴ کاربردهای واکسیناسیون پیش و بعد از قرار گرفتن در معرض HBV..... ۳۳

جدول ۱-۵ خصوصیات بالینی عفونت HIV..... ۳۷

جدول ۲-۱ روش آزمایش SGOT..... ۴۵

جدول ۲-۲ نام و توالی پرایمرهای مورد استفاده در این تحقیق..... ۵۵

جدول ۲-۳ غلظت مواد مورد استفاده در PCR دور اول با پرایمرهای SMAs1/SMAr1 (برای نمونه‌های HIV مثبت و آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C)..... ۵۸

جدول ۲-۴ غلظت مواد مورد استفاده در PCR دور دوم با پرایمرهای SMAs2/SMAr2 (برای نمونه‌های HIV مثبت و آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C)..... ۵۹

جدول ۲-۵ غلظت مواد مورد استفاده در PCR دور اول با پرایمرهای SMAs1/SMAr1 (برای نمونه‌های اهداء کنندگان خون سالم)..... ۵۹

جدول۲-۶ غلظت مواد مورد استفاده در PCR دور دوم با پرایمرهای SMAs1/SMAr1 (برای نمونه‌های اهداء کنندگان خون سالم)..... ۶۰

جدول ۳-۱ مشخصات و اطلاعات مربوط به نمونه‌های سرم..... ۷۱

جدول ۳-۲ فراوانیTTMDV/SAV در نمونه‌های مختلف آزمایش شده..... ۷۲

جدول ۳-۳ توالی‌های نوکلئوتیدی بدست آمده..... ۷۳

عنوان **صفحه**

جدول ۳-۴ میزان تشابه توالی نوکلئوتیدی MF1 با استفاده از Nucleotide BLAST در NCBI.....۷۵

جدول ۳-۵ میزان تشابه توالی نوکلئوتیدی MF2 با استفاده از Nucleotide BLAST در NCBI.....۷۵

جدول ۳-۶ میزان تشابه توالی نوکلئوتیدی MF3 با استفاده از Nucleotide BLAST در NCBI.....۷۵

جدول ۳-۷ میزان تشابه توالی نوکلئوتیدی MF4 با استفاده از Nucleotide BLAST در NCBI.....۷۶

جدول ۳-۸ میزان تشابه توالی نوکلئوتیدی MF5 با استفاده از Nucleotide BLAST در NCBI.....۷۶

جدول ۳-۹ میزان تشابه توالی نوکلئوتیدی MF6 با استفاده از Nucleotide BLAST در NCBI.....۷۶

جدول ۳-۱۰ میزان تشابه توالی نوکلئوتیدی MF7 با استفاده از Nucleotide BLAST در NCBI.....۷۷

جدول ۳-۱۱ مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی AST و ALT درافراد HIV مثبت، آلوده و غیر آلوده به TTMDV/SAV.....۸۰

جدول ۳-۱۲ مقایسه سطح AST در افراد HIV مثبت در گروه‌های سنی مختلف.....۸۱

جدول ۳-۱۳ مقایسه سطح ALT در افراد HIV مثبت در گروه‌های سنی مختلف.....۸۲

جدول ۳-۱۴ مقایسه فراوانی افراد آلوده و غیر آلوده به TTMDV/SAV در رده‌های سنی مختلف افراد آلوده به HIV و سالم.....۸۳

جدول ۳-۱۵ مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی AST و ALT در افراد آلوده به هپاتیت C، آلوده و غیر آلوده به TTMDV/SAV.....۸۳

جدول ۳-۱۶ مقایسه سطح AST در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C در گروه‌های سنی مختلف.....۸۴

جدول ۳-۱۷ مقایسه سطح ALT در افراد آلوده به ویروس هپاتیت C در گروه‌های سنی مختلف.....۸۵

جدول ۳-۱۸ مقایسه فراوانی افراد آلوده و غیر آلوده به TTMDV/SAV در رده‌های سنی مختلف افراد آلوده به ویروس هپاتیت C و افراد سالم.....۸۶

عنوان **صفحه**

جدول ۳-۱۹ مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی AST و ALT در افراد آلوده به ویروس هپاتیت B، آلوده و غیر آلوده به TTMDV/SAV.....۸۶

جدول ۳-۲۰ مقایسه فراوانی افراد آلوده و غیر آلوده به TTMDV/SAV در رده‌های سنی مختلف افراد آلوده به ویروس هپاتیت B و افراد سالم.....۸۷

فصل اول

مقدمه

۱-۱ آنلوویروس‌ها

از سال ۱۹۹۷، گروهی از ویروس‌ها با ژنوم DNA تک رشته‌ای حلقوی تشخیص داده شدند که به صورت *Torque teno virus* (TTV)، *Torque teno midi virus* (TTMDV) و *Torque teno mini virus* (TTMV) نامگذاری شدند و در جنس آنلوویروس قرار گرفتند (شکل ۱-۱). این سه آنلوویروس غالباً انسان را آلوده می‌کنند و عفونت‌هایی همراه با ویرمی مادام العمر و تنوع ژنتیکی بالا ایجاد می‌کنند (Okamoto *et al.*, 2009). TTV اولین ویروس با ژنوم DNA تک رشته‌ای حلقوی از خانواده آنلوویریده است که در انسان تشخیص داده شده است. Nishizawa و همکاران(1997)، برای نخستین بار TTV را از سرم یک بیمار ژاپنی مبتلا به هپاتیت بعد از انتقال خون با منشأ نامشخص و عاری از ویروس‌های هپاتیت A تا G شناسایی کردند و در سال ۱۹۹۹ ژنوم کامل و ماهیت حلقوی ژنوم آن‌ها مشخص شد (Nishizawa *et al.*, 1997). TTV مانند پارووویروس‌ها بدون پوشش است و ژنوم آن در حدود ۳۸۵۳- ۳۸۱۸ نوکلئوتید طول دارد (Doosti *et al.*, 2011). با وجود تشخیص اولیه آن در جمعیت¬هایی با اختلالات کبدی، مطالعات اپیدمیولوژی باعث تشخیص ویروس در