خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۵ شماره ۴ زمستان ۸۷ (۲۵۵-۲۴۷)

فراوانی و نقش ویروس Torque Teno در اهداکنندگان سالم و آلوده به ویروس های هپاتیت B و C در استان آذربایجان شرقی

دکتر مجید بوذری[۱]، احد مختارزاده[۲]

چکیده

سابقه و هدف

TTV برای نخستین بار در سال ۱۹۹۷ در خون بیماران ژاپنی با سطوح بالای آلانین ترانسفراز(ALT) که عاری از دیگر ویروس‌های عامل هپاتیت بودند، کشف شد. به منظور تعیین فراوانی آلودگی بـه TTV و نقـش آن در آسیب‌های کبدی، نمونه‌های سرمی افراد به ظاهر سالم و افراد آلوده به ویروس‌های HBV و HCV از سـازمان انتقال خون شهر تبریز تهیه گردید و مورد آزمایش قرار گرفت.

مواد وروش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی و مقطعی بود. نمونه‌گیری از ۱۰۰ اهداکننده سالم، ۴۰ اهداکننده دارای نتایج مثبت HBsAg و ۴۰ اهداکننده Anti-HCV مثبت پس از غربالگری، در سازمان انتقال خون آذربایجـان شـرقی انجام شد. ابتدا سطح آنزیم‌های ALT و AST اندازه‌گیری و سـپس DNA اسـتخراج شـد کـه بـا اسـتفاده از آغازگرهای T801 و T935 جامع، PCR صورت گرفت. برای تجزیه و تحلیل آمـاری داده‌هـا از آزمـون‌هـای دقیق‌فیشر ، ANOVA ، Kruskal-Wallis test ، Dunn's و Tukey-Kramer استفاده شد.

یافته‌ها

محصول PCR یک باند bp ۱۹۹ بود که در ۶۵ درصد از نمونه‌های سالم، ۷۰ درصد از افراد آلوده بـه HBV و ۶۷/۵ درصد از افراد آلوده به HCV ، مشاهده گردید. هم چنین اختلاف معنی‌داری در مقایسه سطوح آنزیم‌های ALT و AST در سه گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید.

نتیجه گیری

با توجه به شیوع بسیار بالای آلودگی به TTV در بین افراد به ظـاهر سـالم و عـدم تفـاوت معنـی‌دار سـطح آنزیم‌های کبدی بین گروه شاهد(افراد سالم) و افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیـت B و هپاتیـت C ، بـه نظـر می‌رسد که TTV یا حداقل ژنوتیپ‌های خاصی که در مطالعه حاضر مورد شناسایی قرار گرفتنـد، بـرای کبـد انسان بیماری‌زا نبودند.

کلمات کلیدی: **Torque Teno ویروس، اهداکنندگان خون، PCR**

تاریخ دریافت : ۸۷/ ۲/۱۱
تاریخ پذیرش : ۸۷/۱۰/ ۳

۱ـ مؤلف مسؤول: PhD ویروس شناسی ـ استادیار دانشکده علوم دانشگاه اصفهان ـ خیابان هزار جریب ـ کدپستی: ۸۱۷۴۶-۷۳۴۴۱
۲ـ کارشناس ارشد میکروبیولوژی ـ دانشکده علوم دانشگاه اصفهان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

مقدمه

تا سال ۱۹۹۰ ، پنج نوع ویروس هپاتیت، بر اساس حروف الفبا از A تا E شناسایی و نامگذاری گردیدند. در سال ۱۹۹۵ نیز ویروس GBV-C یا همان ویروس هپاتیت G شناسایی شد. به هر حال تاکنون عامل ۵۰٪ از بیماری‌های کبدی ناشناخته مانده است. ۱۰ تا ۲۰ درصد از بیماران کبدی دارای بیماری حاد کبدی هستند، ۵ تا ۱۰ درصد نیز بیماری مزمن کبدی را نشان می‌دهند که شامل هپاتیت مزمن، سیروز کبدی و هپاتوسلولار کارسینوما می‌باشد. تاکنون پیشرفت‌های قابل توجهی در مورد توصیف ویروس‌های هپاتوتروپیک انسانی صورت گرفته است اما هنوز بخش نسبتاً زیادی از علل هپاتیت حاد و مزمن ناشناخته مانده است که قابل استناد به این ویروس‌ها یا به ویروس‌هایی نظیر انترو ویروس‌های معین، آدنوویروس‌ها، پاروویروس B19 و غیره که گمان می‌رود گاه و بی‌گاه باعث آسیب‌های کبدی بدون بروز علایم خاص شوند، نمی‌باشند(۲، ۱).

در سال ۱۹۹۷، یک ویروس DNA دار جدید غیر وابسته به ویروس‌های هپاتیت شناخته شده، توسط نی‌شی‌زاوا و همکارانش از سرم یک بیمار ژاپنی با سابقه ابتلا به هپاتیت بعد از انتقال خون با منشاء ناشناخته که سطوح افزایش یافته آلانین آمینوترانسفراز(ALT) را نشان می‌داد جداسازی و به نام ویروس TT (TTV) معرفی گردید. نام TTV از حروف اول اسم بیماری که برای اولین بار در آن شناسایی شد(Torque Teno)، اقتباس شده است. TTV یک ویروس بدون پوشش، کروی و کوچک می‌باشد(۴، ۳).

TTV دارای دامنه گسترده‌ای از توالی متغیر و ناهمگون در میان ویروس‌های DNA دار می‌باشد. امروزه TTV تقریباً به ۴۰ ژنوتیپ تقسیم می‌شود که در ۵ گروه فیلوژنتیکی مجزا تقسیم‌بندی شده و به صورت ۱ تا ۵ نشان داده می‌شوند(۵ ، ۴).

به علت تشخیص این ویروس در نمونه‌های بیولوژیکی مختلف نظیر پلاسما، مدفوع، بزاق، ترشحات گردن رحم، مایع آمنیوتیک، ترشحات بینی و گلو، منی، شیر، پوست، ناخن، اشک و غیره احتمال می‌رود که راه‌های مختلفی برای انتشار آن وجود داشته باشد(۱۳-۷). بررسی‌ها حاکی از شیوع بالای این ویروس در سرتاسر دنیا می‌باشد که یک حالت استثنایی و منحصر به فرد در بین ویروس‌ها است(۶). از سال ۱۹۹۷ تاکنون، مطالعه‌های زیادی درباره ساختار ژنتیکی، خصوصیات بیوفیزیکی، اپیدمیولوژی و اهمیت کلینیکی TTV صورت گرفته است(۶). به عنوان مثال بررسی‌های صورت گرفته توسط کوایستارا و همکارانش در سال ۲۰۰۴ نشان داد که TTV قابلیت القای آپوپتوزیس در هپاتوسیت‌های مشتق از سرطان کبد را دارد(۷). با وجود این به نظر می‌رسد که این بررسی‌ها کافی نیست و باید زمینه تحقیقات گسترده‌تری جهت شناسایی این ویروس نوظهور و نقش احتمالی آن در ایجاد بیماری‌ها فراهم گردد. شایان ذکر است زمانی که ویروس‌های هپاتیت کبد را آلوده می‌کنند، سبب آسیب کبد و بروز علایم کلاسیک هپاتیت همراه با زردی و رهایی آنزیم‌های کبدی از قبیل ALT و AST در خون می‌شوند(۱۴، ۹، ۳). در افراد سالم و طبیعی، سطح این آنزیم‌ها در خون بسیار پایین است. با این وجود در افرادی که دچار التهاب در کبد می‌شوند، در اثر التهاب و آسیب رسیدن به غشای سلول‌های کبدی و یا مرگ سلول‌ها، این آنزیم‌ها به میزان زیادی وارد خون می‌شوند(۱۴، ۹، ۳). AST علاوه بر هپاتوسیت‌ها در میتوکندری سلول‌های قلبی، ماهیچه‌ای، کلیه و سلول‌های مغزی نیز وجود دارد. بنابراین جزو آنزیم‌های اختصاصی کبد نبوده، در بیماری‌های اندام‌های مذکور نیز مشاهده می‌شود. در حالی که ALT منحصر به سلول‌های کبدی است و در ناهنجاری‌ها و عفونت‌های کبدی به میزان زیادی وارد خون می‌شود. یکی از این موارد، آلودگی توسط ویروس‌های هپاتیت به خصوص ویروس‌های هپاتیت A ، B و C است که سبب التهاب در بافت کبدی و آزاد شدن آنزیم‌های مذکور می‌شود(۱۵، ۱۴، ۹، ۳).

با توجه به این که ممکن است TTV در ایجاد و تشدید بیماری‌های دیگر نقش داشته باشد، در این تحقیق به بررسی میزان آلودگی اهداکنندگان خون به این ویروس پرداخته شد و سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در افراد سالم و افراد آلوده به ویروس‌های هپاتیت B و C

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

بررسی گردید تا از این طریق پی برده شود که آیا TTV بـه تنهایی قادر به آسیب کبـدی و افـزایش سـطح آنـزیم‌هـای کبدی است و یا این که می‌تواند بـه عنـوان یـک ویـروس کمکی بـرای ویـروس‌هـای هپاتیـت B و C عمـل کـرده و باعث افزایش سطح آنزیم‌های مذکور نسبت به افـرادی کـه فقط آلوده به هپاتیت B و C هستند، شود(۱۳، ۱۲، ۸، ۶).

مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی مقطعی بود و جامعـه مورد بررسی تعدادی از اهداکنندگان خون مراجعه کننده به پایگاه ثابت انتقال خون تبریز در سـال‌هـای ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ بودند. برای انجام این تحقیق، مقـدار ۵ میلـی‌لیتـر خـون از ۱۰۰ اهداکننـده سـالم کـه از نظـر Anti-HIV ، HBsAg و Anti-HCV منفی بودند به صورت تصادفی سـاده در شـش نوبت تهیه گردید. علاوه بر این ۴۰ نمونه HBsAg مثبـت و تعداد ۴۰ نمونه Anti-HCV مثبت از مراجعه کنندگان اهـدا خون پس از آزمایش غربالگری نیز به صورت غیر تصادفی از سـازمان انتقـال خـون آذربایجـان شـرقی تهیـه گردیـد. اطلاعـات مـربوط بـه سن، جنس و گروه خونی گروه‌های مختلف مورد مطالعه نیز جمع‌آوری شد. تمامی نمونه‌ها تـا شروع انجام آزمایش‌ها در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهـداری شدند. ابتدا برای بررسی سطح آنـزیم‌هـای ALT و AST از کیت ترانس آمیناز شرکت من(ایران) استفاده شد.

پس از اندازه گیری سطح آنزیمی تمامی نمونه‌ها، استخراج DNA از تمامی نمونه‌ها صورت گرفت، بـدین ترتیـب کـه بعد از تیمار کردن ۲۰۰ میکرولیتر از هـر نمونـه سـرمی بـا پروتئینـاز K (۰/۵ mg/ml)، در حضـور NaCl (۰/۲ M) و SDS (۰/۲۵ ٪) بـرای ۲ سـاعت، در ۶۵°C بـر روی ترمومیکسچر با دور ۳۵۰ rpm ، DNA بـا اسـتفاده از فنـل، کلروفرم و ایزوآمیل الکل استخراج و با اتانول رسـوب داده شد. نهایتاً رسوب خشک DNA در ۱۰۰ تا ۱۵۰ میکرولیتـر از آب مقطر استریل یا محلول TE حل و در دمـای ۲۰°C- ذخیره گردید. آغازگرهای مـورد اسـتفاده در ایـن تحقیـق، T801 و T935 بودند که به وسیله تاکاهاشـی و همکـارانش برای منطقه غیر کد کننـده و بسـیار محافظـت شـده ژنـوم ویروسی(UTR) و جهت تکثیر یک قطعه ۱۹۹ bp طراحـی شده‌اند. با استفاده از این آغازگرها، شناسـایی تقریبـاً تمـام ژنوتیپ های TTV امکان‌پذیر است(۱۳).

جدول ۱: فراوانی افراد آلوده به TTV و مقایسه بین گروه‌های مختلف مورد مطالعه از نظر آلودگی با TTV

گروه‌های مورد مقایسه	سالم		آلوده به HBV		آلوده به HCV		p value
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
سالم با HBV	۶۵	۶۵	۲۸	۷۰	–	–	۰/۶۹۲
سالم با HCV	۶۵	۶۵	–	–	۲۷	۶۷/۵	۰/۸۴۵
HBV با HCV	–	–	۲۸	۷۰	۲۷	۶۷/۵	۱

جدول ۲: توزیع فراوانی آلودگی به ویروس TT در رده‌های مختلف سنی و گروه‌های مختلف خونی در اهداکنندگان سالم، آلوده به HBV و آلوده به HCV

آلودگی با ویروس		گروه خونی					گروه سنی		
		A	B	AB	O		۱۸-۳۰	۳۱-۴۳	۴۴-۵۶
		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)		تعداد(درصد)	تعداد(درصد)	تعداد(درصد)
سالم	TTV+	۲۵(۶۵/۸)	۱۹(۶۵/۵)	۷(۷۰)	۱۴(۶۰/۸)		۲۸(۵۹/۵)	۲۰(۶۶/۶)	۱۷(۷۳/۹)
HBV	TTV+	۹(۶۴/۳)	۱۰(۱۴/۴)	۴(۸۰)	۵ (۷۱/۴)		۱۰(۶۲/۵)	۱۲(۷۰/۶)	۶ (۸۵/۷)
HCV	TTV+	۹(۶۴/۳)	۹ (۶۹/۲)	۳(۶۰)	۶ (۷۵)		۱۳(۶۸/۴)	۷ (۶۳/۶)	۷ (۷۰)

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

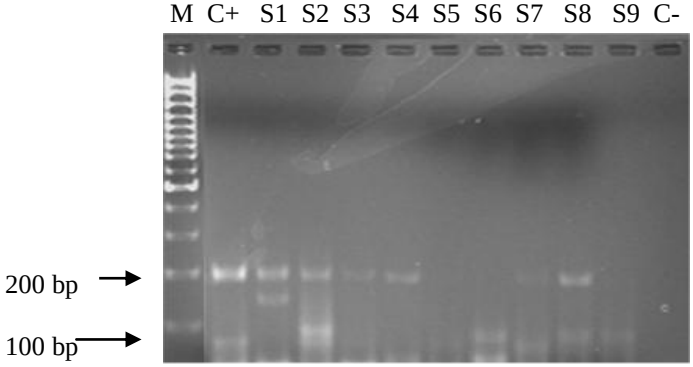
تکثیر اسیدهای نوکلئیک استخراج شده در حجم ۲۵ میکرولیتر انجام شد. مقادیر واکنش PCR شامل ۳ میکرولیتر از DNA استخراج شده، ۱ واحد از آنزیم DNA تک پلی‌مراز(سیناژن، ایران)، ۰/۴ µM از هر یک از آغازگرها، ۲۴۰ µM از هر یک از dNTPs ، ۲۰ mM از Tris-HCl ، ۳ mM از $MgCl_2$ ، ۵۰ mM از KCl و ۲۰ mM سولفات آمونیوم بود. برنامه PCR شامل یک دوره دناتوره شدن در ۹۴°C به مدت ۵ دقیقه، ۴۰ دوره تکثیر شامل دوره‌های دناتوره شدن، الحاق و طویل شدن به ترتیب، در ۹۴°C به مدت ۲۰ ثانیه، در ۵۷°C به مدت ۲۵ ثانیه و در ۷۲°C به مدت ۳۰ ثانیه و یک دوره طویل شدن نهایی در ۷۲°C به مدت ۵ دقیقه بود.

در این مطالعه نمونه‌های منفی دوباره مورد آزمایش قرار گرفتند، یعنی هم محصول PCR نمونه‌های منفی و هم خود نمونه‌های DNA استخراج شده، برای بار دوم با روش PCR مورد آزمایش قرار گرفتند. باید خاطر نشان شود که در همه آزمایش‌ها نمونه کنترل منفی و هم چنین نمونه کنترل مثبت که طی تحقیق قبلی(میزان شیوع ویروس نوپدید TT در جمعیت اصفهان) تهیه شده و تعیین توالی نیز گشته بود(Accession number in gene bank: DQ 133465) استفاده شد(۱۶).

پس از انجام PCR ، بر روی محصولات PCR الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲٪ صورت گرفت و باندهای ۱۹۹ bp تحت نور UV و رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید زیر دستگاه ژل داکیومنت مشاهده گردید.

یافته‌ها

در آزمایش ژل الکتروفورز محصولات PCR ، باندهای ۱۹۹ bp مورد نظر در رابطه با ۱۲۰ نمونه از ۱۸۰ نمونه مورد آزمایش مشاهده شد(شکل ۱ و جدول ۱). همان طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، اختلاف آماری معنی‌داری بین فراوانی آلودگی به TTV در گروه‌های مختلف مشاهده نگردید. با توجه به نتایج محاسبات آماری اختلاف آماری، معنی‌داری بین گروه‌های مختلف خونی از نظر آلودگی به TTV در اهداکنندگان سالم، اهداکنندگان آلوده به HBV و اهداکنندگان آلوده به HCV مشاهده نگردید(جدول ۲). هم چنین اختلاف آماری معنی‌داری بین رده‌های مختلف سنی از نظر آلودگی به TTV در اهداکنندگان سالم، اهداکنندگان آلوده به HCV مشاهده نگردید. لازم به ذکر است که افراد HBsAg و Anti-HCV مثبت، جزو مراجعه‌کنندگان به مرکز انتقال خون بوده‌اند و به دلیل عدم داشتن علایم بالینی بیماری حاد یا مزمن هپاتیت احتمالاً در مراحل ابتدایی آلودگی نسبت به ویروس‌های B و C بوده‌اند. بر اساس تجزیه و تحلیل آماری، تغییرات مشاهده شده در سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در افراد سالم آلوده به TTV و غیر آلوده به TTV اختلاف معنی‌داری ندارند(جدول ۳). اختلاف میانگین افراد سالم آلوده به TTV با افراد آلوده به HBV و غیر آلوده به TTV ، آلوده به HBV و TTV ، آلوده به HCV و TTV ، آلوده به HCV و غیر آلوده به TTV و هم چنین بین افراد سالم غیر آلوده به TTV با افراد آلوده به HBV و TTV ، آلوده به HBV و غیر آلوده به TTV ، آلوده به HCV و TTV و آلوده به HCV و غیر آلوده به TTV ، از نظر آماری معنی‌دار بود($p< ۰/۰۵$ – $p< ۰/۰۰۱$). از نظر آماری اختلاف مشاهده شده بین افراد آلوده به HBV و TTV با افراد آلوده به HBV و غیر آلوده به TTV ، آلوده به HCV و TTV و آلوده به HCV و غیر آلوده به TTV ، معنی‌دار نبود. افراد آلوده به HBV و غیر آلوده به TTV اختلاف آماری معنی‌داری با افراد آلوده به HCV و



شکل ۱: نتایج حاصل از PCR بر روی نمونه‌ها، M مارکر، C+ کنترل مثبت، -C کنترل منفی، S1 تا S9 نمونه‌های مورد مطالعه. نمونه‌های S8 ، S7 ، S4 ، S3 ، S2 ، S1 نمونه‌های مثبت، S9 ، S6 ، S5 نمونه‌های منفی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

جدول ۳: مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در اهداکنندگان سالم، اهـداکنندگان دارای نتایج غربالگری مثبت HBs Ag و Anti-HCV مثبت

گروه‌های مورد مطالعه	آنزیم کبدی ALT			آنزیم کبدی AST		
	Mean ± SD	Mean ± SD	p value	Mean ± SD	Mean ± SD	p value
سالم TTV^+ با سالم TTV^-	۱۸/۶۹ ± ۸/۳۹	۱۷/۸۳ ± ۹/۲۰	NS	۲۰/۱۵ ± ۹/۰۷	۱۹/۵۰ ± ۸/۹۰	NS
سالم TTV^+ با سالم $HBV\ TTV^+$	۱۸/۶۹ ± ۸/۳۹	۳۹/۵۵ ± ۲۳/۶۰	p< ۰/۰۰۱	۲۰/۱۵ ± ۹/۰۷	۴۰/۱۴ ± ۱۸/۸۸	p< ۰/۰۰۱
سالم TTV^+ با سالم $HBV\ TTV^-$	۱۸/۶۹ ± ۸/۳۹	۳۷/۰۹ ± ۲۶/۷۷	p< ۰/۰۱	۲۰/۱۵ ± ۹/۰۷	۳۸/۱۰ ± ۳۱/۶۰	p< ۰/۰۱
سالم TTV^+ با سالم $HCV\ TTV^+$	۱۸/۶۹ ± ۸/۳۹	۳۹/۹۶ ± ۲۱/۶۵	p< ۰/۰۰۱	۲۰/۱۵ ± ۹/۰۷	۴۰/۶۴ ± ۲۰/۱۲	p< ۰/۰۰۱
سالم TTV^+ با سالم $HCV\ TTV^-$	۱۸/۶۹ ± ۸/۳۹	۳۴/۸۲ ± ۲۰/۳۰	p< ۰/۰۵	۲۰/۱۵ ± ۹/۰۷	۳۷/۴۶ ± ۲۰/۲۳	p< ۰/۰۱
سالم TTV^- با $HBV\ TTV^+$	۱۷/۸۳ ± ۹/۲۰	۳۹/۵۵ ± ۲۳/۶۰	p< ۰/۰۰۱	۱۹/۵۰ ± ۸/۹۰	۴۰/۱۴ ± ۱۸/۸۸	p< ۰/۰۰۱
سالم TTV^- با $HBV\ TTV^-$	۱۷/۸۳ ± ۹/۲۰	۳۷/۰۹ ± ۲۶/۷۷	p< ۰/۰۱	۱۹/۵۰ ± ۸/۹۰	۳۸/۱۰ ± ۳۱/۶۰	p< ۰/۰۱
سالم TTV^- با $HCV\ TTV^+$	۱۷/۸۳ ± ۹/۲۰	۳۹/۹۶ ± ۲۱/۶۵	p< ۰/۰۰۱	۱۹/۵۰ ± ۸/۹۰	۴۰/۶۴ ± ۲۰/۱۲	p< ۰/۰۰۱
سالم TTV^- با $HCV\ TTV^-$	۱۷/۸۳ ± ۹/۲۰	۳۴/۸۲ ± ۲۰/۳۰	p< ۰/۰۵	۱۹/۵۰ ± ۸/۹۰	۳۷/۴۶ ± ۲۰/۲۳	p< ۰/۰۱
$HBV\ TTV^+$ با $HBV\ TTV^-$	۳۹/۵۵ ± ۲۳/۶۰	۳۷/۰۹ ± ۲۶/۷۷	NS	۴۰/۱۴ ± ۱۸/۸۸	۳۸/۱۰ ± ۳۱/۶۰	NS
$HBV\ TTV^+$ با $HCV\ TTV^+$	۳۹/۵۵ ± ۲۳/۶۰	۳۹/۹۶ ± ۲۱/۶۵	NS	۴۰/۱۴ ± ۱۸/۸۸	۴۰/۶۴ ± ۲۰/۱۲	NS
$HBV\ TTV^+$ با $HCV\ TTV^-$	۳۹/۵۵ ± ۲۳/۶۰	۳۴/۸۲ ± ۲۰/۳۰	NS	۴۰/۱۴ ± ۱۸/۸۸	۳۷/۴۶ ± ۲۰/۲۳	NS
$HBV\ TTV^-$ با $HCV\ TTV^+$	۳۷/۰۹ ± ۲۶/۷۷	۳۹/۹۶ ± ۲۱/۶۵	NS	۳۸/۱۰ ± ۳۱/۶۰	۴۰/۶۴ ± ۲۰/۱۲	NS
$HBV\ TTV^-$ با $HCV\ TTV^-$	۳۷/۰۹ ± ۲۶/۷۷	۳۴/۸۲ ± ۲۰/۳۰	NS	۳۸/۱۰ ± ۳۱/۶۰	۳۷/۴۶ ± ۲۰/۲۳	NS
$HCV\ TTV^+$ با $HCV\ TTV^-$	۳۹/۹۶ ± ۲۱/۶۵	۳۴/۸۲ ± ۲۰/۳۰	NS	۴۰/۶۴ ± ۲۰/۱۲	۳۷/۴۶ ± ۲۰/۲۳	NS

NS = not significant

جدول ۴: مقایسه سطوح آنزیم‌های کبدی ALT و AST در گروه‌های مختلف خونی در اهداکنندگان سالم، اهـداکنندگان دارای نتایج غربالگری مثبت HBs Ag و Anti-HCV مثبت

نوع گروه خونی و آلودگی با TTV	اهداکنندگان آلوده به HCV		اهداکنندگان آلوده به HBV		اهداکنندگان سالم	
	IU/L: Mean ± SD	p	IU/L: Mean ± SD	p	IU/L: Mean ± SD	p
TTV^+ A ALT	۴۳/۳۴ ± ۳۱/۴۰	* ۰/۹۹۶	۴۸/۲۲ ± ۳۰/۶۶	* ۰/۸۰۹	۱۹/۵۷ ± ۸/۰۵	* ۰/۷۶۶
TTV^+ B ALT	۳۴/۲۹ ± ۱۴/۳۸		۳۵/۱۱ ± ۱۹/۷۱		۲۰/۵۷ ± ۹/۰۹	
TTV^+ AB ALT	۴۳/۱۶ ± ۱۴/۸۵		۴۶/۱۸ ± ۲۶/۱۷		۱۵/۰۰ ± ۴/۰۱	
TTV^+ O ALT	۴۱/۸۱ ± ۱۸/۷۳		۲۷/۱۸ ± ۱۲/۹۳		۲۰/۱۰ ± ۱۰/۲۹	
TTV^- A ALT	۳۸/۲۲ ± ۲۲/۹۳		۳۸/۰۵ ± ۳۳/۸۳		۱۷/۵۵ ± ۷/۶۸	
TTV^- B ALT	۳۲/۶۸ ± ۲۵/۵۱		۴۷/۴۵ ± ۲۳		۲۰/۵۳ ± ۱۰/۹۶	
TTV^- AB ALT	۳۸/۴۴ ± ۱۶/۸۲		–		۱۱/۷۳ ± ۴/۸۲	
TTV^- O ALT	۲۶/۹۹ ± ۱۹/۴۹		۲۵/۳۵ ± ۱۹/۹۶		۱۷/۲۹ ± ۱۰/۳۵	
TTV^+ A AST	۴۰/۹۱ ± ۲۲/۲۳		۴۵/۲۱ ± ۲۳/۴۴		۱۹/۳۱ ± ۸/۰۹	
TTV^+ B AST	۴۰/۸۶ ± ۲۳/۳۰		۳۴/۶۹ ± ۱۳/۵۹		۲۰/۵۷ ± ۹/۰۹	
TTV^+ AB AST	۳۸/۳۷ ± ۲۰/۵۲		۴۶/۹۹ ± ۲۱/۵۹		۲۰/۱۰ ± ۱۰/۲۸	
TTV^+ O AST	۴۱/۰۴ ± ۱۶/۱۰		۳۴/۲۵ ± ۱۷/۴۸		۲۱/۱۰ ± ۱۰/۸۵	
TTV^- A AST	۴۴/۳۵ ± ۲۰/۴۲		۳۷/۱۶ ± ۲۴/۶۸		۱۶/۸۶ ± ۷/۶۹	
TTV^- B AST	۴۱/۱۲ ± ۲۶/۱۹		۵۳/۶۹ ± ۴۵/۷۰		۱۹/۲۱ ± ۷/۳۳	
TTV^- AB AST	۲۸/۴۷ ± ۱۲/۸۰		–		۱۶/۶۶ ± ۳/۷۸	
TTV^- O AST	۲۱/۹ ± ۹/۱۰		۲۳/۳۴ ± ۹/۶۲		۲۴/۶۰ ± ۱۱/۸۳	

* اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد. ALT : آلانین آمینوترانسفراز AST :آسپارتات آمینو ترانسفراز O ، AB ، B ، A : گروه‌های خونی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

TTV و افراد آلوده بـه HCV و عـدم آلـوده بـه TTV ، را نشان ندادند. هم چنین اختلاف آماری معنی‌داری بین افراد آلوده به HCV و TTV با افراد آلوده به HCV و غیـر آلـوده به TTV مشاهده نگردید. مقایسه سطوح آنزیم‌هـای کبـدی ALT و AST در گروه‌های مختلف خونی در اهداکننـدگان سالم، اهداکنندگان آلوده به HBV و اهداکنندگان آلـوده بـه HCV در آذربایجان شرقی نیز صورت گرفـت، بـرای ایـن مقایسه نمونه‌های مربوط بـه افـراد سـالم، افـراد آلـوده بـه HBV و افراد آلوده به HCV ابتدا بر اساس معیـار آلـودگی به TTV تفکیک شدند و سپس گروه‌های حاصل بر اسـاس گروه‌های خونی مختلف طبقه‌بندی گردیدند(جدول ۴).

اختلاف آمـاری معنـی‌داری بـین گـروه‌هـای خونـی مختلـف آلـوده بـه TTV و سطوح آنزیـم‌هـای کبـدی ALT و AST مشاهده نگردید.

بحث

از ابتـدای کشـف TTV ، بـه علت گزارش دو مورد در زمینه ارتباط ویروس TT با هپاتیت و نقش احتمـالی آن در ایجاد هپاتیت، بیشتر تحقیقات معطوف بـه بررسـی ارتبـاط ویروس TT با ویروس‌های هپاتیت و هپاتیت‌هایی با منشاء ناشناخته گردیده است. نی‌شی‌زاوا و همکارانش نشان دادند که TTV-DNA در سرم افراد مبتلا به هپاتیت بعد از انتقـال خون با منشاء ناشناخته ارتباط نزدیکی با سطح آنزیم آلانین ترانسفراز(ALT) سرمی دارد(۳). اوکاموتو و همکارانش نیز در سال ۱۹۹۸ نشان دادند کـه سـطح TTV-DNA دربافـت کبدی افراد آلوده ۱۰ تا۱۰۰ برابر بیشتر از سـرم ایـن افـراد است(۴).

این یافته‌ها پیشنهاد کرد که این ویـروس در کبـد تکثیـر می‌یابد. به هر حال هیچ یک از مطالعـات بعـدی نتوانسـتند ارتباط مستقیم TTV را با هپاتیت‌هایی با منشاء ناشـناخته و یا با سرطان کبدی اثبات بکنند. اکثریت افرادی کـه پـس از انتقال خون نسبت به TTV-DNA مثبـت مـی‌شـوند، سـطح آنزیم ALT نرمالی را نشان می‌دهند و علایمـی از هپاتیـت مزمن در این افراد مشاهده نمی‌شود، اگرچه ویرمیـای TTV برای چندین سال ادامه دارد(۹، ۸، ۶). به این ترتیب به نظر می‌رسد که TTV نسبت به ویروس‌های اصلی عامل هپاتیت یعنی HBV و HCV ، یک ویروس بی‌ضرر باشد. علاوه بـر این در چندین سری از بیمـاران HCV کـه تواماً بـا TTV آلوده شده بودند، افزایش شدت آسیب‌های هیسـتولوژیکی و بیوشـیمیایی کبـد نشـان داده شـد(۱۵، ۶). ایـن موضـوع می‌تواند بیان کند که ویروس می‌تواند اثر پاتوژنیسیته خـود را در موارد خاص ویا بـه عنـوان ویـروس کمکـی اعمـال نماید. در مطالعه دیگری نشان داده شـد کـه TTV در میـان افراد دریافت کننده خون نسبت بـه افـراد عـادی بـه طـور چشمگیری بالا مـی‌باشـد(۲۶/۴ درصـد در مقایسـه بـا ۴/۷ درصد)، خطر آلودگی نیز به طور مستقیم با تعـداد دفعـات انتقال خون ارتبـاط مسـتقیم دارد(۱۷). ایـن نیـز حـاکی از اصلی‌ترین راه شیوع ویروس TTV ، یعنی از طریق خون و فرآورده‌های خونی مـی‌باشـد. بـه علـت تکثیـر و هماننـد سازی TTV در کبد، تعدادی از محققان پیشنهاد کـرده انـد که ممکن است TTV باعث آسیب کبـد در فرصـت‌هـا و موقعیت‌های خاص شود(یعنی TTV یک ویروس فرصـت طلب تلقی شده است). به عبارت دیگـر TTV نیـز ماننـد تعداد زیادی از ویروس‌های دیگر هم چون انتروویروس‌ها، آدنوویروس‌ها، سـیتومگالوویروس، ویـروس اپشـتاین بـار، ویروس سرخک، ویروس سرخجه، و ویروس انفلوانزا کـه معمـولاً بـه عنـوان علـت اخـتلالات کبـدی زودگـذر بـا شدت‌های مختلف در دسته‌های کوچکی از بیماران شناخته شده هستند، نامزدی بـرای علـت هپاتیـت‌هـایی بـا منشـاء نامشخص می‌باشد. هم چنین پیشنهاد شده است که ممکـن است تیـپ‌هـا، تحـت تیـپ‌هـا یـا انـواع معینـی از TTV ، هپاتوتروپیک باشند(۶، ۵). نتایج حاصل از این تحقیق نیـز حـاکی از شـیوع بـالای ایـن ویـروس در جمعیـت اسـتان آذربایجان شرقی است. این در حالی است که میزان شـیوع در افراد مبتلا بـه هپاتیـت B وC، تفـاوت معنـی‌داری را بـا شیوع آن در افراد سالم نشان نمی‌دهد. نتایج به دست آمـده با استفاده از آغازگرهای جامع T801 و T935 کـه قـادر بـه شناسایی تمامی ژنوتایـپ‌هـای ویـروس مـی‌باشـد، نشـان می‌دهد فراوانی این ویروس در این استان مشابه سایر نقاط مورد مطالعه در دنیا ، بالا می‌باشد(۶).

شیوع این ویروس بـا اسـتفاده از آغازگرهـای فـوق در کشورهای مصر، ژاپن، میانمار، نپـال، عربسـتان، سـنگاپور، فنلاند، انگلیس و بولیوی به ترتیـب ۸۵، ۹۳، ۹۶، ۸۲، ۱۰۰،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

۹۸، ۷۳، ۵۷ و ۸۲ درصد گزارش شده است(۶). در اصفهان نیز شیوع این ویروس ۷۹/۵ درصد گزارش شده است(۱۶). این در حالی است که شیوع این ویروس با استفاده از آغازگرهای طراحی شده برای مناطق کد کننده ویروس(ORF) نظیر ناحیه N22 در مصر، ژاپن، عربستان، فنلاند، انگلیس، ایالات متحده آمریکا و بولیوی به ترتیب ۲۹، ۵۸، ۱۹، ۱۷، ۱۰، ۱۱ و ۲۰ درصد گزارش شده است(۶). فراوانی ویروس در تهران ۴۱ درصد، ۴/۴ و ۱۱ درصد و ۲۲/۴ درصد و در اهواز ۲۳/۷ درصد گزارش شده است(۲۱-۱۸). در مجموع با توجه به مقایسه نتایج مذکور مشاهده می‌شود که سیستم‌هایی که از آغازگرهای طراحی شده بر اساس مناطق کد کننده ویروس استفاده کرده‌اند، شیوع بسیار پایینی از این ویروس را در نقاط مختلف دنیا و منجمله ایران نشان داده‌اند و این نشان‌دهنده توانایی بسیار پایین این آغازگرها در شناسایی میزان واقعی شیوع این ویروس است(۲۱-۱۹، ۶). زیرا این آغازگرها قادر به شناسایی تعداد محدودی از ژنوتایپ‌های ویروس می‌باشند. این در حالی است که سیستم‌هایی که از آغازگرهای جامع طراحی شده بر اساس مناطق حفاظت شده ژنوم ویروس(UTR) استفاده کرده‌اند، شیوع بسیار بالایی از این ویروس را در نقاط مختلف دنیا گزارش کرده‌اند که علت آن توانایی این آغازگرها در شناسایی اکثر ژنوتایپ‌های ویروسی می‌باشد(۱۷، ۶).

بنابراین فراوانی بالای مشاهده شده در این تحقیق در مقایسه با فراوانی پایین مشاهده شده در سایر تحقیقات در ایران، مربوط به روش تحقیق و استفاده از آغازگرهای جامع در PCR بوده است. علاوه بر این در رابطه با میزان آنزیم‌های کبدی از قبیل ALT و AST ، حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار سطح این آنزیم‌ها در سرم خون افراد آلوده و غیر آلوده در هر ۳ گروه مورد مطالعه بود. بدین ترتیب به نظر می‌رسد که این ویروس در گروه‌های مورد مطالعه پاتوژن نبوده است. لازم به ذکر است که افراد HBsAg و Anti-HCV مثبت، جزو مراجعه کنندگان به مرکز انتقال خون بوده‌اند و به دلیل عدم وجود علایم بالینی حاد یا مزمن هپاتیت، احتمالاً در مراحل ابتدایی آلودگی نسبت به ویروس‌های هپاتیت B و C بوده اند.

نتیجه‌گیری

در مجموع به نظر می‌رسد برای کسب اطلاعات بیشتر بهتر است ژنوتایپ‌های این ویروس در بیماران خاص نظیر افراد مبتلا به هپاتیت حاد و مزمن تعیین گردد و با ژنوتایپ‌های موجود در افراد سالم مقایسه شود تا فهم کاملی از اهمیت بالینی این ویروس حداقل در مورد اثر آن در کبد به دست آید.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان این مقاله از آقایان دکتر رحیم دهخدا، سید اسماعیل ترابی، خالد بهرام و سر کار خانم حقیقی در پایگاه منطقه‌ای آموزشی انتقال خون تبریز به خاطر همکاری‌های صمیمانه شان در تهیه نمونه‌های خونی تقدیر و تشکر می‌نمایند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

References :

1- Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, *et al*. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. Nat Med 1995; 1: 564–9.

2- Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawaczynski KZ, Alter H, *et al*. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. Science1996; 271: 505–8.

3- Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Biochem Biophys Res Commun1997; 241: 92–7.

4- Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Ikeda H, Iizuka H, *et al*. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. Hepatol Res1998; 10: 1–16.

5- Biagini P. Human circoviruses. Vet Microbiol 2004; 98: 95-101.

6- Bendinelli M, Pistello M, Maggi F, Fornai C, Freer G, Vatteroni ML. Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. Clin Microbiol Rev 2001; 14(1): 98-113.

7- Kooistra K, Zhang YH, Henriquez NV, Weiss B, Mumberg D, Noteborn MH. TT virus-derived apoptosis-inducing protein induces apoptosis preferentially in hepatocellular carcinoma-derived cells. J General Virol 2004; 85(6): 1445–1450.

8- Fornai C, Maggi F, Vatteroni ML, Pistello M, Bendinelli M. High prevalence of TT virus (TTV) and TTV-like minivirus in cervical swabs. J Clin Microbiol 2001; 39, 2022-2024.

9- Gad A, Tanaka E, Orii K, Kafumi T, Serwah AEH, El-Sherif A, *et al*. Clinical significance of TT virus infection in patients with chronic liver disease and volunteer blood donors in Egypt. J Med Virol 2000; 60: 177–181.

10- Ishikawa T, Hamano Y, Okamoto H. Frequent detection of TT virus in throat swabs of pediatric patients. Infection 1999; 27: 298.

11- Matsubara H, Michitaka K, Horiike N, Kihana T, Yano M, Mori T, et al. Existence of TT virus DNA and TTV-like mini virus DNA in infant cord blood: mother-to-neonatal transmission. Hepatol Res 2001; 21: 280–287.

12- Osiowy C, Sauder C. Detection of TT virus in human hair and skin. Hepatol Res 2000; 16: 155–162.

13- Takahashi K, Hoshino H, Ohta Y, Yoshida N, Mishiro S. Very high prevalence of TT virus (TTV) infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primers. Hepatol Res 1998; 12: 233–239.

14- The Universal Virus Database [home page on the internet]version 4. Buchen-Osmond, C. (Ed) ICTVdB Management 00.107.0.01. Anellovirus. In: ICTVdB New york: Columbia University; 2006. Available from: (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ICTVdb/ICTVdB/).

15- Ukita M, Okamoto H, Kato N, Miyakawa Y, Mayumi M. Excretion into bile of a novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A–G hepatitis. J Infect Dis 1999; 179: 1245–1248.

16- Bouzari M, Shaykh Baygloo N, Zandieh T. Prevalence of TT virus in general population of Isfahan. Hakim Research Journal 2007; 4(9): 52-58.

17- Tangkijvanich P, Hirsch P, Theamboonlers A, Nuchprayoon I, Poovorawan Y. Association of hepatitis viruses with hepatocellular carcinoma in Thailand. J Gastroenterol 1999; 34(2) : 227-233.

18- Zandie T, Pourfathollah A.A, Aminikafiabad S, Samiei Sh, Ranjbar Kermani F, Ghafari K, et al. Measurement of TTV prevalence rate by PCR method in plasma of blood odnors and recipients in Tehran. SJIBTO 2006; 3(2): 153-160.

19- Hekmat Doost A, Ghaziani T, Esteghamat FS, Alavian SM, Mohaghegh Shalmani H, Zali MR. TT virus infection in Iranian patients with autoimmune Hepatitis and their controls. Res Med 2006; 28(3): 163-167

20- Pourshams A, Azimi K, Kiani L, Sarrafi M, Farhadi Langroodi M, *et al*. TT Virus Infection Among Iranian Blood Donors: Its Prevalence and Relationship to Serum Alanine Aminotransferase (ALT) Leve. Govaresh 2004; 2(9): 106-109

21- Jalai Far M.A, Zandieh T, Imam S.J, Galehdari H, Pourfathollah A.A, Baba Ahmadi M.TTV prevalence in Ahwaz blood donors by using semi-nested PCR. SJIBTO 2007; 3(5): 389-395.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]

فصلنامه پژوهشی خون

Frequency of TTV and its role in HBV and HCV infected blood donors in East Azarbayejan province of Iran

Bouzari M.[1](PhD), Mokhtarzadeh A.[1](MS)

[1]Department of Biology, Faculty of Sciences,University of Isfahan, Iran

Abstract

Background and Objectives

In 1997, a novel DNA virus, unrelated to the known hepatitis viruses, was isolated from the serum of a patient with posttransfusion acute hepatitis with elevated alanine aminotransferase of unknown etiology, and it was named TT virus (TTV). In this study, the frequency of TTV and its role in induction of liver damages were evaluated in three groups of healthy, HBV and HCV-infected blood donors in Tabriz.

Materials and Methods

In this descriptive study, sampling was done on 100 healthy donors, 40 HBsAg positive and 40 positive Anti-HCV in East Azarbayjan Blood Transfusion Center. The levels of ALT and AST in the sera were measured; DNA was then extracted and PCR was performed using T801 and T935 consensus primers. One-way ANOVA, Tukey-Kramer, Kruskal-Wallis, Dunn's and Fisher's Exact tests were finally used for statistical analyses.

Results

TTV was detected in 65%, 70% and 67.5% of the healthy, HBV and HCV-infected blood donors, respectively. In each group of blood donors, the levels of ALT and AST were not significantly different in TTV infected versus non-infected individuals.

Conclusions

Given the high frequency of infection in healthy individuals and considering the level of hepatic enzymes in TTV infected individuals, it seems that the virus or at least certain genotypes present have not been pathogenic for the infected individuals tested.

Key words: Torque teno virus, Blood donors, Alanine Amniotransferase, Polymerase Chain Reaction

SJIBTO 2009; 5(4): 247-255

Received: 30 Apr 2008
Accepted: 23 Dec 2008

Correspondence: Bouzari M., PhD of Virology. Assistant professor of Faculty of Science, University of Isfahan. Hezarjerib St. Postal code: 81746-73441, Isfahan, Iran. Tel: (+98311) 7932459; Fax : (+98311) 7932456
E-mail: *bouzari@sci.ui.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-03]