Qom University of Medical Sciences Journal

2023. Volume 17

Research Paper

Prevalence of Torque Teno Virus, Hepatitis and Cytomegalovirus Infection in Iranian Patients With Different Types of leukemia

*Marjan Shaheli[1], Ramin Yaghobi[2], Mani Ramzi[3]

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran.
2. Shiraz Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences,Shiraz, Iran.
3. Hematology and Bone Marrow Transplant Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Use your device to scan and read the article online

Citation Shaheli M, Yaghobi R, Ramzi M. [Prevalence of Torque Teno Virus, Hepatitis and Cytomegalovirus Infection in Iranian Patients With Different Types of leukemia (Persian)]. Qom Univ Med Sci J. 2023; 17:E2693.1. https://doi.org/10.32598/qums.17.2693.1

https://doi.org/10.32598/qums.17.2693.1

Received: 28 Aug 2022
Accepted: 26 Sep 2022
Available Online: 11 Oct 2023

Keywords:
Torque teno virus, Leukemia, Hepatitis, Cytomegalovirus

ABSTRACT

Background and Objectives: Torque teno virus (TTV) infection can be seen in different types of leukemia and may affect clinical outcomes. This study aims to investigate the prevalence of TTV, hepatitis B and C virus, and cytomegalovirus (CMV) in Iranian patients with different types of leukemia.

Methods In this descriptive cross-sectional study, 95 patients with different types of leukemia participated. The molecular prevalence of TTV infection was evaluated using the semi-nested PCR method. The prevalence of HBs-Ag and HCV-Ab viruses was measured by the ELISA method. Also, the prevalence of active CMV infection was investigated by the semi-quantitative antigenemia test. The data analysis was done in SPSS software version 12 using logistic regression analysis, chi-square test, and Fisher's exact test.

Results The TTV infection was found in 40 out of 95 patients (42.1%). The presence of HBs-Ag was reported in 27 out of 95 patients (28.4%). HCV-Ab was found in 18 out of 69 patients (26.1%), and active CMV infection was found in 11 out of 69 (15.9%). Among 40 leukemia patients with TTV infection, 15 (37.5%) had hepatitis B, 14 (35%) had hepatitis C, and 7 (17.5%) had CMV infection.

Conclusion The high prevalence of single or comorbid TTV infection among Iranian patients with leukemia emphasizes the importance of this virus in causing or aggravating the clinical complications observed in these patients.

*** Corresponding Author:**
Marjan Shaheli, PhD.
Address: Department of Biology, Arsanjan Branch, Islamic Azad University, Arsanjan, Iran.
Tel: +98 (917) 3180445
E-Mail: marjan.Shaheli@iau.ac.ir, shaheli87@yahoo.com

Copyright © 2023 Qom University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license(https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).
Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Extended Abstract

Introduction

Human viruses may be involved in the initiation or progression of leukemia. Information and knowledge about the relationship between viral infections and the pathogenesis of hematologic malignancies is definitely limited. One of the viruses that may be related to the pathogenesis of various acute and chronic hematological malignancies is the Torque teno virus (TTV). This non-enveloped virus has a single-stranded circular DNA genome with a volume of 3.8 kilobases. The laboratory methods for diagnosis of TTV infection are still very primitive, because no tissue culture system has been found with sufficient sensitivity for isolation of TTV. Also, the immune responses to the virus are difficult to understand, and there is no easy serological method. The TTV infection can be seen in people with different types of leukemia and may affect clinical outcomes. This study aims to investigate the prevalence of TTV, hepatitis B and C virus, and cytomegalovirus (CMV) in Iranian patients with different types of leukemia.

Methods

In this descriptive cross-sectional study, blood samples containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) were collected from 95 patients with leukemia. The genomic DNA analysis of TTV was evaluated using the semi-nested PCR method. In the first PCR step, the total volume of the PCR mixture included 5-µL template DNA, 1 µL of each primer, 0.25-mM deoxynucleoside triphosphate, 1-µL Top DNA polymerase, 10-mM Tris-HCL, 30 mM KCl, 1.5-mM MgCl2, and 13 µL of distilled water. In the next step, 5 µl of the simple PCR product was used to perform a semi-nested process with the same conditions as the simple PCR mixture. The presence of HBs-Ag and HCV-Ab in patients was evaluated using the third-generation ELISA kit. Also, active cytomegalovirus infection was assessed in EDTA-containing whole blood samples collected from patients using the CMV kit. The significance of the molecular prevalence of TTV infection in patients was analyzed using logistic regression analysis, chi-square test, and Fisher's exact test in SPSS software version 12. $P \leq 0.05$ level was considered as statistically significant.

Results

The mean age of patients was 20 years. Of 95 patients, 32 (33.7%) were female and 63 (66.3%) were male. The most common blood type was type B (27.8%). The TTV infection was confirmed in 40 out of 95 patients (42%). The HBsAg was observed in 27 out of 95 patients (28.4%), indicating hepatitis B virus (HBV) infection. Also, HCV-Ab was observed in 18 of 69 patients (26.1%), indicating hepatitis C virus (HCV) infection. A significant relationship was observed between age and TTV infection (P=0.007) and between chemotherapy regimen and TTV infection (P=0.003). Among 40 leukemia patients with TTV infection, 15 (37.5%) had also HBV infection, 14 (35%) had HCV infection, and 7 (17.5%) had CMV infection.

Conclusion

Previous studies have reported different prevalence rates of TTV infection in patients with leukemia, due to different liver involvements. The mechanism of TTV transmission has not yet been fully clarified, and the high prevalence of this virus in people treated with blood products indicates that transmission through blood is the most dangerous way of TTV transmission. The detection of the high prevalence of single and comorbid TTV infection in Iranian patients with leukemia emphasizes the importance of this virus in causing or aggravating the clinical outcomes of these patients, which should be investigated in the future studies. Many factors such as chromosomal defects, initial weakening of the immune system, environmental factors, exposure to high doses of radiation, and working in industrial areas, as well as genetic factors are involved in the development of leukemia.

Due to the possibility of the high infection rate of TTV in blood cells, especially the lymphocyte cell line, and the possible impact of this virus infection on the spread and occurrence of clinical complications in patients with leukemia, more studies are needed. The diagnosis of TTV infection in patients with all types of leukemia, which was done in this study for the first time, although indicated the high prevalence of TTV in these patients, it is necessary to check the past and present infection with this virus by serological methods to better suggest the prevalence rate. Other risk factors of leukemia should also be investigated. Since TTV was identified with high prevalence among Iranian people with leukemia, more studies and new techniques are needed to investigate the pathogenesis of this virus. It is also better to use bone marrow cells to screen this virus.

Ethical Considerations

Compliance with ethical guidelines

The procedures in study in this study were in accordance with the ethical guidelines and the Declaration of Helsinki.

Funding

This study was funded by Islamic Azad University, Arsanjan Branch.

Authors contributions

The authors contributed equally to preparing this article.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments

The authors would like to thank all the patients participated in this study for their cooperation.

مقاله پژوهشی

بررسی میزان شیوع عفونت تورکوتنو ویروس، هپاتیت و سیتومگالوویروس در بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان خون

*مرجان شاه ایلی[۱]، رامین یعقوبی[۲]، مانی رمزی[۳]

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، ارسنجان، ایران.
۲. مرکز تحقیقات پیوند شیراز، دانشگاه علوم‌پزشکی شیراز، شیراز، ایران.
۳. مرکز تحقیقات هماتولوژی و پیوند مغز استخوان، دانشگاه علوم‌پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

Use your device to scan and read the article online

Citation Shaheli M, Yaghobi R, Ramzi M. [Investigating the Prevalence of Torque Teno Virus, Hepatitis and CytomegAlovirus Infection in Patients With Different Types of Leukemia (Persian)]. Qom Univ Med Sci J. 2023; 17:E2693.1. https://doi.org/10.32598/qums.17.2693.1

https://doi.org/10.32598/qums.17.2693.1

تاریخ دریافت: ۰۶ شهریور ۱۴۰۱
تاریخ پذیرش: ۰۴ مهر ۱۴۰۱
تاریخ انتشار: ۱۹ مهر ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف عفونت ویروس تورکوتنو در انواع سرطان خون قابل مشاهده است و می‌تواند در عوارض بالینی تأثیرگذار باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان شیوع عفونت ویروس تورکوتنو، ویروس هپاتیت نوع B و C، و سیتومگالوویروس در بیماران مبتلا به انواع مختلف سرطان خون بود.

روش بررسی در این مطالعه توصیفی‌مقطعی ۹۵ بیمار مبتلا به انواع مختلف سرطان خون بررسی شدند. میزان شیوع مولکولی عفونت ویروس تورکوتنو با استفاده از روش Semi Nested PCR ارزیابی شد. همچنین میزان شیوع HBs-Ag و HCV-Ab با روش الایزا اندازه‌گیری شدند. میزان شیوع عفونت فعال سایتومگالوویروس نیز با روش نیمه‌کمّی آنتی‌ژن میا بررسی شد. روش‌های رگرسیون لجستیک پارامتریک و ناپارامتریک با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۲ تجزیه‌وتحلیل شد.

یافته‌ها عفونت ویروس تورکوتنو در ۴۰ بیمار از ۹۵ بیمار مبتلا به سرطان خون (۴۲/۱ درصد) تشخیص داده شد. همچنین وجود HBs-Ag در ۲۷ نفر از ۹۵ بیمار (۴۲/۴ درصد)، HCV-Ab در ۱۸ نفر از ۶۹ بیمار (۲۶/۱ درصد) و عفونت فعال سایتومگالوویروس در ۱۱ نفر از ۶۹ (۱۵/۹ درصد) بیمار مبتلا به سرطان خون تشخیص داده شد. عفونت هم‌زمان ویروس تورکوتنو با عفونت ویروس هپاتیت نوع B در ۱۵ نفر از ۴۰ بیمار (۳۷/۵ درصد)، با عفونت ویروس هپاتیت نوع C در ۱۴ نفر از ۴۰ بیمار (۳۵ درصد) و با عفونت سایتومگالو در ۷ نفر از ۴۰ بیمار (۱۷/۵ درصد) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری براساس نتایج مطالعه، تشخیص میزان شیوع بالای ابتلا به عفونت تنها و هم‌زمان ویروس تورکوتنو در بیماران مبتلا به سرطان خون حائز اهمیت است.

کلیدواژه‌ها:
ویروس تورکوتنو، سرطان خون، هپاتیت، سایتومگالوویروس

* **نویسنده مسئول:**
دکتر مرجان شاه ایلی
نشانی: ارسنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد ارسنجان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی.
تلفن: ۳۱۸۰۴۴۵ (۹۱۷) ۹۸+
رایانامه: marjan.Shaheli@iau.ac.ir, shaheli87@yahoo.com

Copyright © 2023 Qom University of Medical Sciences.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license(https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).
Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

مقدمه

ویروس‌های انسانی ممکن است در شروع یا گسترش لوسمی شرکت داشته باشند. اطلاعات و دانش درباره روابط بین عفونت‌های ویروسی و پاتوژنز بدخیمی‌های خونی قطعاً محدود است [۱]. یکی از ویروس‌هایی که ممکن است با پاتوژنز بدخیمی‌های مختلف حاد و مزمن هماتولوژیک ارتباط داشته باشد، ویروس تورکوتنو[1] است. این ویروس بدون پوشش، ژنوم دی‌ان‌ای حلقوی تک‌رشته‌ای با حجم ۳/۸ کیلوی باز دارد و متعلق به جنس آنلوویروس است [۲].

به نظر می رسد این ویروس در ایجاد هپاتیت و آنمی آپلاستیک نقش دارد و گاهی این ویروس را مسئول هپاتیت ناشی از انتقال خون می‌دانند. یکی از ویژگی‌های برجسته ویروس تورکوتنو، تنوع ژنتیکی بسیار بالای آن است که بر همین اساس تا امروز، به بیش از ۳۰ ژنوتیپ طبقه‌بندی شده است. ویروس تورکوتنو به‌صورت تزریقی، از طریق خون و فرآورده‌های خونی و همچنین از طریق مدفوع دهانی منتقل می‌شود. عفونت ویروس تورکوتنو در جمعیت عادی شایع است و در سراسر جهان توزیع می‌شود [۳].

ویروس تورکوتنو قادر است به‌صورت موقت یا مزمن میزبان خود را آلوده کند، اما نقش آن به‌عنوان یک پاتوژن انسانی هنوز مورد بحث است. به نظر می‌رسد تنوع ژنتیکی زیاد ویروس این امکان را فراهم می‌کند که فقط ژنوتیپ‌های معینی از ویروس بیماری‌زا باشند. بررسی‌های اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که ویروس تورکوتنو در پلاسمای تقریباً یک‌سوم جمعیت کل جهان وجود دارد. اگرچه در کشورهای مختلف و تحقیقات متفاوت میزان آن متغیر بوده است. برای مثال، میزان شیوع در ایالات متحده آمریکا و شمال اروپا پایین و در آسیای میانه، آفریقا و آمریکای جنوبی میزان شیوع بالا بوده است [۴]. همچنین این ویروس در اندام‌های متعددی، ازجمله کبد، کلیه‌ها، پروستات، غدد پستانی، مغز، سلول‌های خون‌ساز استخوان و سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی یافت شده است [۵].

در بسیاری از مطالعات، گسترش ویروس تورکوتنو در اهداکنندگان خون از طریق انتقال اجزای خون بررسی شد؛ بنابراین پیشگیری از عفونت ویروس تورکوتنو نیاز به نظارت دقیق بر اهدای خون با استفاده از روش‌های مولکولی خاص و حساس دارد [۶]. تماس مستقیم، استفاده از روش‌های تهاجمی و شیمی‌درمانی سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، خطر ابتلا به عفونت‌های ویروسی، به‌ویژه ویروس تورکوتنو را در بیماران مبتلا به لوسمی افزایش می‌دهد. عفونت ویروس تورکوتنو در بیماران مبتلابه لوسمی بی سروصدا پخش می‌شود. براین‌اساس، این ویروس می‌تواند سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز یا مغز استخوان و همچنین لکوسیت‌های کل خون را آلوده کند [۳].

1. Torque Teno Virus (TTV)

روش‌های تشخیص آزمایشگاهی عفونت ویروس تورکوتنو هنوز بسیار ابتدایی است، زیرا هیچ سیستم کشت بافتی با حساسیت کافی که بتوان برای جداسازی ویروس تورکوتنو از آن استفاده کرد، هنوز یافت نشده است. همچنین پاسخ‌های ایمنی که از ویروس صادر می‌شود به سختی قابل‌فهم است و هیچ روش آسان سرولوژیکی برای تشخیص وجود ندارد. به‌علاوه، هنوز کاربرد آنتی‌بادی‌های ضدویروس تورکوتنو در آزمایشگاه‌های ویروس‌شناسی به‌خوبی شناخته نشده است [۷، ۸].

در برخی مطالعات انجام‌شده بر روی بیماران مبتلابه سرطان‌های خونی مختلف، افزایش تیتر دی‌ان‌ای ژنومی ویروس تورکوتنو در بیماران مبتلا به لوسمی در مقایسه با افراد سالم تأیید شد. اندازه‌گیری دی‌ان‌ای ویروس تورکوتنو در خون محیطی ممکن است پتانسیل استفاده به‌عنوان نشانگر زیستی در غربالگری سرطان‌های خونی را داشته باشد. بااین‌حال، نمی‌توان این احتمال را رد کرد که تیتر بالای دی‌ان‌ای ژنوم ویروس تورکوتنو در بیماران مبتلابه لوسمی ممکن است به‌جای داشتن ارتباط خاص با سرطان، به اختلال در پاسخ‌های ایمنی سلولی مرتبط باشد [۷، ۹].

باتوجه‌به موارد پیش‌گفت و اهمیت ویروس تورکوتنو در بیماران مبتلابه لوسمی، هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان شیوع ویروس تورکوتنو، هپاتیت و سیتومگالوویروس در بیماران مبتلا به سرطان خون با استفاده از روش‌های مولکولی بود.

روش بررسی

بیماران و نمونه‌ها

در این مطالعه توصیفی‌مقطعی، نمونه‌های خون حاوی اتیلن دی آمین تتراستیک اسید[2] از ۹۵ بیمار مبتلابه سرطان خون جمع‌آوری شد. پلاسمای نمونه‌های خون جمع‌آوری‌شده، جدا و تا زمان انجام آزمایش در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد.

تجزیه‌وتحلیل مولکولی عفونت ویروس تورکوتنو

استخراج DNA

دی‌ان‌ای ژنومی ویروس تورکوتنو از نمونه‌های خون حاوی اتیلن‌دی‌آمین تتراستیک اسید جمع‌آوری‌شده از بیماران مبتلابه لوسمی توسط کیت DNP (CinnaGen-Iran) طبق دستورالعمل سازنده استخراج شد.

1. Ethylenediaminetetra Acetic Acid (EDTA)

پروتکل Semi Nested PCR

بررسی دی‌ان‌ای ژنومی ویروس تورکوتنو با استفاده از Semi Nested PCR تجزیه‌وتحلیل شد. توالی‌های جفت پرایمر استفاده‌شده در جدول شماره ۱ ارائه شد. در مرحله PCR ساده، حجم کل مخلوط PCR شامل ۵ میکرولیتر DNA الگو، ۱ میکرولیتر از هر پرایمر، ۰/۲۵ میلی‌مول dNTPs، ۱ میکرولیتر TOP DNAپلیمراز، Tris-HCL ۱۰ میلی‌مولار، KCl ۳۰ میلی‌مولار، ۱/۵ میلی‌مول MgCl2 و ۱۳ میکرولیتر آب مقطر. در مرحله بعد، ۵ میکرولیتر محصول PCR ساده برای انجام Semi Nested با همان شرایط مخلوط PCR ساده استفاده شد.

شرایط ترموسایکلینگ مرحله PCR ساده با دور اول در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه و سپس دور دوم ۳۵ چرخه در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای ۴۵ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۴۵ ثانیه آغاز شد. با تمدید در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۷ دقیقه نهایی شد. پروتکل Semi-Nested PCR با دور اول در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه و سپس دور دوم ۳۰ سیکلی در دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۳۰ ثانیه، ۵۹ درجه سانتی‌گراد برای ۴۵ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۴۵ ثانیه آغاز شد. با تمدید در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۷ دقیقه نهایی شد. در مرحله آخر، محصولات PCR به‌وسیله الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۲ درصد رؤیت شد.

برای انجام Semi Nested-PCR از پرایمرهای طراحی‌شده استاندارد NG۰۶۳، NG۰۶۱ و NG۰۵۹ استفاده شد. در راند اول PCR از جفت پرایمرهای NG۰۵۹ (Forward 1) و NG۰۶۳ (Reverse) و در راند دوم PCR از جفت پرایمرهای NG۰۶۱ (Forward ۲) و NG۰۶۳ (Reverse) استفاده شد (جدول شماره ۱).

تجزیه‌وتحلیل سرولوژیک عفونت‌های ویروس‌های هپاتیت نوع B و C

وجود HBs-Ag و HCV-Ab در گروه بیماران مبتلا به لوسمی با استفاده از کیت‌های الایزا نسل سوم (DIAPRO-Italy) طبق دستورالعمل سازنده ارزیابی شد. در مجموع ۱ میلی‌لیتر نمونه پلاسما برای ارزیابی HBs-Ag و HCV-Ab در بیماران مورد نیاز بود. برخی محدودیت‌ها به‌دلیل حجم موجود ۳۰ نمونه پلاسمای جمع‌آوری‌شده از بیماران مبتلا به لوسمی وجود داشت و وجود HCV-Ab در ۶۹ بیمار مبتلابه لوسمی تحلیل شد.

بررسی آنتی‌ژنمی سایتومگالوویروس

عفونت فعال سیتومگالوویروس در نمونه‌های خون کامل حاوی اتیلن‌دی‌آمین تتراستیک اسید جمع‌آوری‌شده از گروه بیمار با استفاده از کیت (IQ Products، گرونینگن، هلند) CMV Brite Turbo طبق دستورالعمل‌های سازنده ارزیابی شد.

تحلیل آماری

بررسی معنادار بودن شیوع مولکولی عفونت ویروس TT در بیماران با استفاده از روش‌های رگرسیون لجستیک پارامتریک و غیرپارامتریک با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۲ تجزیه‌وتحلیل شد. این روش‌های آماری عبارت‌اند از: تحلیل توصیفی (فرکانس‌ها و زبانه‌های متقاطع)، آزمون‌های پارامتریک و غیرپارامتریک شامل کای‌اسکوئر[3] و آزمون دقیق فیشر[4]. همچنین سطح P≤۰/۰۵ از نظر آماری معنادار پذیرفته شد.

یافته‌ها

در بیماران، ۹۵ بیمار مبتلابه سرطان خون با میانگین سنی ۲۰ سال حضور داشتند. ۳۲ نفر از بیماران (۳۳/۷ درصد) زن و ۶۳ نفر از بیماران (۶۶/۳ درصد) مرد بودند. شایع‌ترین گروه خونی در بیماران گروه خونی B- با شیوع ۲۷/۸ درصد بود.

بررسی مولکولی عفونت ویروس تورکوتنو

شیوع عفونت ویروس تورکوتنو در ۴۰ نفر از ۹۵ بیمار (۴۲ درصد) مبتلا به سرطان خون تأیید شد (جدول شماره ۲).

تظاهرات آنتی‌ژنیک و سرولوژیک عفونت‌های هپاتیت و سایتومگالوویروس

وجود HBs-Ag در ۲۷ نفر از ۹۵ بیمار (۲۸/۴ درصد) ابتلا به عفونت هپاتیتB مشاهده شد. همچنین وجود HCV-Ab در ۱۸ نفر از ۶۹ بیمار (۲۶/۱ درصد) سابقه ابتلا به عفونت هپاتیت C مشاهده شد. وجود آنتی‌ژن PP65 ویروس سیتومگالوویروس[5] در ۱۱ نفر از ۶۹ بیمار (۹/ ۱۵ درصد) ابتلا به عفونت فعال سیتومگالوویروس مشاهده شد (جدول شماره ۲).

عوامل خطر ابتلا به لوسمی و عفونت‌های ویروسی

نقش فاکتورهای خطرساز شامل سن، جنس، گروه خونی و رژیم شیمی‌درمانی در روند عفونت‌های ویروس هپاتیت نوعC، ویروس هپاتیت نوعB، ویروس تورکوتنو و سیتومگالوویروس ارزیابی و تحلیل آماری شدند. بین سن و عفونت ویروس تورکوتنو (P=۰/۰۰۷) و همچنین بین رژیم شیمی‌درمانی و عفونت این ویروس ارتباط معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۰۳). به‌علاوه، بین سن و عفونت ویروس هپاتیت نوعB (P=۰/۰۰۲) و رژیم شیمی‌درمانی و عفونت این ویروس ارتباط معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۴). در ارتباط با ویروس هپاتیت نوعC، هیچ‌گونه ارتباط معناداری بین عفونت ویروس هپاتیت نوعC و فاکتورهای خطرساز مشاهده نشد. درنهایت، بین رژیم شیمی‌درمانی و عفونت سیتومگالوویروس ارتباط معناداری مشاهده شد (P=۰/۰۵).

3. Chi Square
٤. Fishers exact test
5. Cytomegalovirus (CVM)

جدول ۱. انجام Nested-PCR Semi از پرایمرهای طراحی‌شده استاندارد NG۰۶۳، NG۰۶۱ و NG۰۵۹

Primers	Sequences
Forward primer 1	5´ACA GAC AGA GGA GAA GGC AAC ATG 3´
Forward primer 2	5´GGC AAC ATG TTA TGG ATA GAC TGG 3´
Reverse primer	5´CTG GCA TTT TAC CAT TTC CAA AGT T 3´

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم

جدول ۲. شیوع نشانگرهای عفونی ویروس HCV، HBV، TT و CMV در بیماران مبتلا به لوسمی

مارکر ویروسی	تعداد (درصد)
	بیماران دارای لوسمی
TT Virus	۴۰(۴۲)
HBs-Ag	۲۷(۲۸/۴)
HCV-Ab	۱۸(۲۶/۱)
PP65	۱۱(۱۵/۹)

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم

وجود عفونت هم‌زمان ویروس تورکوتنو با سایر عفونت ویروسی در مبتلایان به سرطان خون

از میان ۴۰ بیمار مبتلابه عفونت ویروس تورکوتنو تعداد ۱۵ نفر (۳۷/۵ درصد) به‌طور هم‌زمان ابتلا به عفونت ویروس هپاتیت نوعB را نشان دادند. همچنین از میان ۴۰ بیمار مبتلا به عفونت ویروس تورکوتنو تعداد ۱۴ نفر (۳۵ درصد) به‌طور هم‌زمان ابتلا به عفونت ویروس هپاتیت نوعC را نشان دادند. از میان ۴۰ بیمار مبتلا به عفونت ویروس تورکوتنو تعداد ۷ نفر (۱۷/۵ درصد) به‌طور هم‌زمان ابتلا به عفونت سیتومگالوویروس را نشان دادند.

بحث

پاتوژنز ویروس تورکوتنو ابتدا به هپاتیت ایدیوپاتیک برای تشخیص مرتبط با افزایش آنزیم‌های کبدی مربوط می‌شد، اما اندکی پس از ارائه این فرضیه، بحث و جدل درباره علت عفونت ویروس تورکوتنو در بیماری‌های کبدی مطرح شد [۱۰]. مطالعات قبلی شیوع متغیر عفونت ویروس تورکوتنو را در بیماران مبتلابه لوسمی، در ارتباط با طیف متفاوتی از درگیری کبد گزارش کرده‌اند. سازوکار انتقال ویروس تورکوتنو هنوز به‌طور کامل روشن نشده است و درصد شیوع بالای ویروس تورکوتنو در افراد تحت درمان با خون یا فرآورده‌های خونی، انتقال از راه خون را به‌عنوان پرخطرترین راه انتقال این ویروس معرفی می‌کند [۱۱].

بر همین اساس، برخی از محققان معتقدند که عفونت‌های مزمن ویروس تورکوتنو خطر تغییرات اختصاصی را که منجر به پیشرفت لوسمی و لنفوم می‌شود، افزایش می‌دهد [۱۲]. بر همین اساس، ما در این مطالعه به بررسی میزان شیوع ویروس تورکوتنو ویروس در ۹۵ نفر از بیماران مبتلا به انواع سرطان خون پرداختیم.

بر اساس نتایج این مطالعه، وجود HBs-Ag، HCV-Ab و PP65 در بیماران به‌عنوان شاخص وجود هپاتیت و سایتومگالوویروس، به‌ترتیب در ۲۸/۴ درصد، ۲۶/۱ درصد و ۱۵/۹ درصد از مبتلایان به سرطان خون مشاهده شد. در این راستا، گوستاف و همکاران در مطالعه خود نشان دادند ۱۳ نمونه از ۲۲ نمونه از کودکان دارای لوسمی، دُز ویروس تورکوتنو داشتند [۲]. ژونگ و همکاران، شیوع عفونت ویروس تورکوتنو را در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی ۵۰ فرد مبتلابه سرطان‌های گوناگون نظیر لنفوم غیرهوچکین، مالتیپل میلوما و سایر سرطان‌ها بررسی کرده و به‌طور میانگین عفونت ویروس تورکوتنو را در ۶۹ درصد از این بیماران تأیید کردند [۱۳].

علاوه‌براین، در مطالعه‌ای که چو و همکاران انجام دادند، ایزوله جدید ویروس تورکوتنو به نام BIS8-17 شیوعی برابر با ۲۰ درصد از بین ۴۸ بیمار مبتلابه لوسمی گزارش شد [۳]. در سوی دیگر و برخلاف مطالعه حاضر، شیرامیزو و همکاران به بررسی میزان شیوع ویروس تورکوتنو در کودکان مبتلابه لوسمی پرداختند و تمام نمونه‌ها ازنظر ویروس تورکوتنو منفی بودند [۶]. در مطالعه‌ای که ژونگ و همکاران انجام دادند، میزان دی‌ان‌ای ویروس تورکوتنو در ۱۱۸ کودک بررسی شد که از این میان ۲۰ نفر به‌عنوان گروه کنترل، ۹ مورد مبتلابه هپاتیت حاد، ۵۱ مورد هپاتیت مزمن، ۵۱ مورد مبتلابه سندرم نفروتیک و ۱۴ مورد

مبتلابه آنمی هایپوپلاستیک یا لوسمی حاد بررسی شدند که به‌ترتیب، ۲۰ درصد، ۱۱ درصد، ۲۹ درصد، ۴۲ درصد و ۲۱ درصد گزارش شد، اما هیچ تفاوت معناداری بین آن‌ها مشاهده نشد. این گروه نتیجه گرفتند که شیوع زیاد عفونت ویروس تورکوتنو در کودکان کنترل سالم که فرآورده‌های خونی دریافت نکرده‌اند، پیشنهاددهنده این موضوع است که ویروس تورکوتنو امکان دارد از راه‌های غیرهماتوژن نیز انتقال یابد [۱۳].

در مطالعه‌ای که فَنسی و همکاران در ایتالیا انجام دادند، به منظور ارزیابی وجود ویروس تورکوتنو، نمونه‌های سرم و مغز استخوان از ۳۳ بیمار مبتلابه انواع اختلالات هماتولوژیکی و سرم ۱۶ فرد به‌عنوان گروه کنترل سالم گرفته شد. دی‌ان‌ای ویروس تورکوتنو در سلول‌های مغز استخوان ۸۴/۸۴ درصد از بیماران مشاهده شد. از طرفی دی‌ان‌ای ویروس تورکوتنو در سرم ۷۲/۷۲ درصد از بیماران و ۹۳/۷۵ درصد از گروه کنترل مشاهده شد. این گروه نتیجه گرفتند که ویروس تورک تنو در مغز استخوان همانندسازی می‌کند و ازآنجا در خون منتشر می‌شود [۱۴].

همان‌طورکه در بیشتر مقالات مشاهده شد، میزان شیوع آلودگی به ویروس تورکوتنو در بیماران مبتلابه سرطان خون، با درصد بالایی گزارش شده است. درضمن، فاکتورهای بسیار زیادی از قبیل نقص‌های کروموزومی، تضعیف اولیه سیستم ایمنی، عوامل محیطی، قرار گرفتن در معرض دُز زیاد اشعه و کار در مناطق صنعتی و نیز حساسیت‌های ژنیتکی در ایجاد سرطان خون دخیل هستند [۱۵].

شیوع ویروس تورکوتنو در بین مبتلایان به انواع سرطان خون، در جهان کمتر بررسی شده است؛ بنابراین باتوجه‌به امکان ایجاد عفونت گسترده این ویروس در سلول‌های خونی به‌خصوص رده لنفوسیت‌های سلول‌های خونی و احتمال تأثیر عفونت این ویروس در نحوه گسترش و بروز پیچیدگی‌های بالینی در این گروه از بیماران، نیاز به مطالعات دقیق‌تر و کامل‌تر را طلب می‌کند [۱۶]. همچنین در مطالعه‌ای که چو و همکاران در ایالات متحده آمریکا انجام دادند، ایزوله جدید ویروس تورکوتنو به نام BIS8-۱۷ شیوعی برابر با ۲۰ درصد از بین ۴۸ بیمار مبتلا به CLL گزارش شد و در گروه کنترل ۵۲ نفر گزارش شد [۳].

شناسایی عفونت ویروس تورکوتنو که در این تحقیق برای نخستین بار از نوع خود در بیماران مبتلابه انواع سرطان خون انجام شد، از شیوع بالای این ویروس در این بیماران حکایت داشت، اما باید توجه کرد که برای بررسی بهتر میزان شیوع، لازم است که عفونت گذشته و حال این ویروس، توسط روش‌های سرولوژیکی نیز بررسی شود. بدین منظور شناخت سایر عوامل تسهیل‌کننده لوسمی نیز بررسی شود.

نتیجه‌گیری

می‌توان چنین نتیجه گرفت که ازآنجاکه ویروس تورکوتنوبین افراد مبتلابه انواع سرطان خون با شیوع بالا شناسایی شد، درنتیجه، مطالعات و تکنیک‌های جدید بیشتری برای بررسی دقیق پاتوژنز این ویروس مورد نیاز است. همچنین بهتر است که از سلول‌های مغز استخوان نیز برای بررسی این ویروس استفاده شود.

ملاحظات اخلاقی

پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مطالعه با رعایت اصول اخلاقی مرتبط با کمیته اخلاق و تأیید طرح پژوهشی (کد ۵۱۶۰۱۹۰۱۰۱۶۰۰۱) در مرکز تحقیقات دانشگاه علوم‌پزشکی شیراز انجام شد.

حامی مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان انجام شده است.

مشارکت‌نویسندگان

تمام نویسندگان در آماده‌سازی این مقاله مشارکت داشتند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان، این مقاله تعارض منافع ندارد.

تشکر و قدردانی

از تمام افرادی که ما را در نوشتن این مقاله یاری کردند، تشکر می‌کنیم.

References

[1] Lawson JS, Salmons B, Glenn WK. Oncogenic viruses and breast cancer: Mouse mammary tumor virus (MMTV), bovine leukemia virus (BLV), human papilloma virus (HPV), and Epstein-barr virus (EBV). Front Oncol. 2018; 8:1. [DOI:10.3389/fonc.2018.00001] [PMID]

[2] Leijonhufvud G, Bajalan A, Teixeira Soratto TA, Gustafsson B, Bogdanovic G, Bjerkner A, et al. Better detection of Torque teno virus in children with leukemia by metagenomic sequencing than by quantitative PCR. J Med Virol. 2022; 94(2):634-41. [DOI:10.1002/jmv.27409] [PMID]

[3] Chu CC, Zhang L, Dhayalan A, Agagnina BM, Magli AR, Fraher G, et al. Torque teno virus 10 isolated by genome amplification techniques from a patient with concomitant chronic lymphocytic leukemia and polycythemia vera. Mol Med. 2011; 17(11-12):1338-48. [DOI:10.2119/molmed.2010.00110] [PMID]

[4] Spandole S, Cimponeriu D, Berca LM, Mihăescu G. Human anelloviruses: An update of molecular, epidemiological and clinical aspects. Arch Virol. 2015; 160(4):893-908. [DOI:10.1007/s00705-015-2363-9] [PMID]

[5] Hino S, Miyata H. Torque teno virus (TTV): Current status. Rev Med Virol. 2007; 17(1):45-57. [DOI:10.1002/rmv.524] [PMID]

[6] Shiramizu B, Yu Q, Hu N, Yanagihara R, Nerurkar VR. Investigation of TT virus in the etiology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Hematol Oncol. 2002; 19(8):543-51. [DOI:10.1080/08880010290097396] [PMID]

[7] Kulifaj D, Durgueil-Lariviere B, Meynier F, Munteanu E, Pichon N, Dubé M, et al. Development of a standardized real time PCR for Torque teno viruses (TTV) viral load detection and quantification: A new tool for immune monitoring. J Clin Virol. 2018; 105:118-27. [DOI:10.1016/j.jcv.2018.06.010] [PMID]

[8] Khudair EA, Al-Shuwaikh AM, Farhan NM. Detection of TTV antigen in patients with hepatitis HBV and HCV. Iraqi J Med Sci. 2019. 17(1):43-9. [DOI:10.22578/IJMS.17.1.7]

[9] Shaheli M, Yaghobi R, Rezaeian A, Iravani Saadi M, Ramzi M. Study of the associations between TT Virus single and mixed infections with leukemia. Jundishapur J Microbiol. 2015; 8(4):e18212. [DOI:10.5812/jjm.8(4)2015.18212]

[10] Pradier A, Masouridi-Levrat S, Bosshard C, Dantin C, Vu DL, Zanella MC, et al. Torque teno virus as a potential biomarker for complications and survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Front Immunol. 2020; 11:998. [DOI:10.3389/fimmu.2020.00998] [PMID]

[11] Reshetnyak VI, Maev IV, Burmistrov AI, Chekmazov IA, Karlovich TI. Torque teno virus in liver diseases: On the way towards unity of view. World J Gastroenterol. 2020; 26(15):1691-707. [DOI:10.3748/wjg.v26.i15.1691] [PMID] [PMCID]

[12] Pan S, Yu T, Wang Y, Lu R, Wang H, Xie Y, et al. Identification of a torque teno mini virus (TTMV) in hodgkin's lymphoma patients. Front Microbiol. 2018; 9:1680. [DOI:10.3389/fmicb.2018.01680] [PMID]

[13] Zhong S, Yeo W, Tang MW, Lin XR, Mo F, Ho WM, et al. Gross elevation of TT virus genome load in the peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. Ann N Y Acad Sci. 2001; 945:84-92. [DOI:10.1111/j.1749-6632.2001.tb03868.x] [PMID]

[14] Fanci R, De Santis R, Zakrzewska K, Paci C, Azzi A. Presence of TT virus DNA in bone marrow cells from hematologic patients. New Microbiol. 2004; 27(2):113-7. [PMID]

[15] Maggi F, Focosi D, Albani M, Lanini L, Vatteroni ML, Petrini M, et al. Role of hematopoietic cells in the maintenance of chronic human torquetenovirus plasma viremia. J Virol. 2010; 84(13):6891-3. [DOI:10.1128/JVI.00273-10] [PMID]

[16] Schmitz J, Kobbe G, Kondakci M, Schuler E, Magorsch M, Adams O. The value of torque teno virus (TTV) as a marker for the degree of immunosuppression in adult patients after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Biol Blood Marrow Transplant. 2020; 26(4):643-50. [DOI:10.1016/j.bbmt.2019.11.002] [PMID]

This Page Intentionally Left Blank