

Kronik Hepatit B veya C'li Hastalarda TTV (Tork Teno Virüs) İnsidansı

Semih Kalyon*, Yeter Bayram*, Kemal Kutoğlu*, Seray Türkmen Kalyon**, Necati Yenice*

*S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, **S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kalıcı virolojik yanıt sağlanan ve sağlanamayan kronik hepatit B ve C hastalarında TTV (Tork Teno Virüs) insidansı araştırılmıştır. Ayrıca TTV'nin tedaviyi olumsuz etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntemler: Hepatoloji polikliniğinde 1998-2007 tarihleri arasında kronik hepatit B ve C tanısıyla takip edilen toplam 68 hasta bu çalışmaya katılmıştır. TTV tespiti için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi kullanılmıştır. TTV'nin bulaş yolları açısından hastalar diş tedavisi olup olmadığı, geçirilmiş operasyon öyküsü, kan transfüzyonu öyküsü açısından da incelenmiştir.

Bulgular: Kronik Hepatit B hastalarının % 23.5'inde TTV DNA pozitif iken, kronik hepatit C hasta grubunda ise % 44.1 pozitiflik oranı saptanmıştır. Her iki grupta da tedaviye kalıcı virolojik yanıt verenler ve vermeyenler arasında anlamlı bir farklılık elde edilememiştir ($p<0.05$).

Sonuç: Kronik hepatit B veya C hastalarında TTV insidansı; diş tedavisi, kan transfüzyon öyküsü ve tedaviye yanıt ile istatistiksel olarak ilişkili değildir.

Anahtar kelimeler: tork teno virüsü, Hepatit B, Hepatit C

SUMMARY

The Incidence of TTV In Patients with Chronic Hepatitis B or C

Objective: In this study the incidence of TTV (torque teno virus) was investigated on patients with hepatitis B and C in whom persistent virological response was achieved or not. Furthermore, the issue of whether or not TTV affects the treatment was assessed.

Materials and Methods: A total of 68 patients who were monitored between 1998-2007 with the diagnosis of chronic hepatitis B or C in hepatology polyclinic were included into this study. For detection of TTV polymerase chain reaction (PCR) method was used. The patients were evaluated in terms of previous dental treatment, surgical operations, blood transfusion which were possible routes of contamination with TTV.

Findings: Whereas in 23.5 % of chronic hepatitis B patients TTV DNA was positive, positivity rate was found as 44.1 % in patients with hepatitis C. There is no statistically significant difference between the groups with regard to persistent virological response to treatment ($p<0.05$).

Conclusion: The incidence of TTV in chronic hepatitis B or C is not statistically associated with dental treatment, blood transfusion and response to treatment.

Key words: torque teno virus, Hepatitis B, Hepatitis C

GİRİŞ

Kronik hepatit olgularının yaklaşık % 5-10'undan, akut viral hepatit olgularının da (özellikle içinde bulunduğumuz coğrafyada) yaklaşık %10'undan bilinen viral etkenler sorumlu değildir. EBV (Epstein barr virüsü), CMV (Sitome-

galo virüsü), HSV (Herpes simpleks virüsü), SEN virüsü, TTV, TTV-benzeri mini virüs gibi virüsler kronik hepatit oluşumunda rol oynamaktadırlar. 1997 yılında Japonya'da kan transfüzyonu sonrası hepatit gelişen ve bilinen hepatit virüslerinin saptanamadığı üç olguda yeni bir virüs bulunmuş ve TTV (Tork Teno virus, Trans-

Alındığı Tarih: 08.02.2011

Kabul Tarihi: 13.12.2011

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Semih Kalyon, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği, İstanbul
e-posta: semihkalyon@hotmail.com

füssion Transmitted Virüs) olarak isimlendirilmiştir (1,2).

TTV prevalansı % 1.9-74 arasında değişmekte olup; Japonya'da sağlıklı donörlerin % 12'sinde, sağlıklı kontrol grubunun % 10'unda, fulminan non A-G hepatitli hastaların % 47'sinde ve etiyojisi bilinmeyen kronik karaciğer hastalarının % 46'sında TTV virüsü izole edilmiştir. Amerika'da gönüllü kan donörlerinde % 10, ticari kan donörlerinde % 13, intravenöz ilaç bağımlılarında % 17 oranlarında bulunmuştur. İtalya'da TTV kan donörlerinde % 18, karaciğer hastalığı olanlarda % 25, kronik HBV olanlarda % 35, kronik HCV olanlarda % 32, kriptojenik karaciğer hastalığı olanlarda % 16 oranlarındadır (3).

TTV prevalansı kan teması olanlarda % 42 oranında olup, kan teması olmayanlardan iki kat daha yüksektir (4).

Klinik olarak hepatit bulgularının saptanmasına rağmen, TTV DNA seviyeleri ile ALT (Alanin Aminotransferaz) seviyeleri arasında ilişki bildirilmiştir. Transfüzyondan sonra orta derecede ALT artışı (200U/L düşük) olan hastaların serumlarında TTV DNA belirlenmiştir. Buna karşıt olarak bir diğerk çalışmacı TTV pozitif ve TTV negatif hasta grupları arasında ALT seviyeleri veya bilirubin konsantrasyonu açısından önemli fark saptamamıştır (2-6).

Hepatosellüler karsinoması olan hastalarda TTV pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında tümör çapı ve siroz prevalansının bakımından önemli farklar bulunmuştur. Hepatosellüler Ca'lı hastalarda TTV önemli derecede HBV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu izlenmiştir. TTV pozitif hastalarda siroz oranının yüksekliğı HBV veya HCV enfeksiyonu ile ilişkili prevalansı yansıtır. TTV'nin bu virüslerle sinerjistik patojenik etkisi bulunmamıştır (7).

GEREKÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya kronik hepatit B ve C tanısıyla takip edilen toplam 68 hasta katıldı. Çalışmaya kronik hepatit B veya C tanısı mevcut olup,

tedaviye kalıcı virolojik yanıt gösteren veya göstermeyen hastalar alındı.

Çalışma öncesi hastalarla yüzyüze görüşme yapılarak çalışmanın amacı hakkında bilgi verildi ve çalışma için izin alındı.

Hastaların anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Tüm çalışma grubu için demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, aile anamnezi) alındı. Kronik bir hastalığın, geçirilmiş diğk tedavisinin, geçirilmiş cerrahi operasyonun ve kan transfüzyonu öyküsünün olup olmadığı kaydedildi.

Hepatit B'li hastalarda kalıcı virolojik yanıt kriteri olarak, tedavi bitiminde HBV DNA'nın PCR (Polimeraz zincir reaksiyonu) ile saptanmayacak seviyelere düşmesi ve başlangıçta HBeAg(+) olan hastalarda HBeAg(-) olması ve bunun tedavi bitiminin 6 ay sonunda da devam etmesi durumu olarak kabul edildi.

Hepatit C'li hastalarda ise kalıcı virolojik yanıt kriteri olarak tedavi bitiminde HCV-RNA'nın PCR ile saptanmayacak seviyelere düşmesi ve bunun tedavi bitiminin 6 ay sonunda da devam etmesi durumu olarak kabul edildi.

TTV tespiti için PCR yöntemi kullanılmıştır. PCR işlemi sonrası PCR ürünleri 6X yükleme boyası ile karıştırılarak % 2'lik agaroz jelde yürütülerek UV (ultraviyole) ışığı altında görüntülenmiş ve sonuçlar değerlendirilmiştir

HBV DNA ve HCV RNA real time PCR ile çalışıldı.

ALT ve AST; Olympus AU 2700 klinik kimya otoanalizörü enzimatik UV metod ile bakıldı.

İstatistiksel değerlendirmeler için SPSS 11.5 versiyonu kullanıldı. Verilere Jarque-Bera normallik testi uygulandı, p<0.05 olduğundan normal dağılımın sağlanmadığı anlaşıldı. Bu nedenle grup farklılıklarının sınanmasında non-parametrik (normal dağılım gerektirmeyen) test olan Mann-Whitney-U testi kullanıldı.

BULGULAR

Kronik hepatit B ve C grubu 34'er kişiden oluşmaktaydı.

Kronik hepatit B hastalarının % 65'i erkek olup, % 35'i kadındı. Tedaviye yanıt veren grubunun yaş ortalaması 41, boy ortalaması 168 cm ve kilo ortalaması 74 kg olarak saptandı. Tedaviye yanıt vermeyen grubun ise yaş ortalaması 37, boy ortalaması 169 cm ve kilo ortalaması 75 kg idi (Tablo 1). Ele alınan hastaların % 73'ü başka bir kronik hastalık geçirmemiş, % 71'i cerrahi operasyon geçirmemiş, % 89'u herhangi bir kan transfüzyonu almamış, % 23'ü dış tedavisi görmemiş idi. Hastaların % 23'ünde TTV DNA pozitif olarak bulundu. Cinsiyet, boy, kilo, hastalık, kan transfüzyonu, dış tedavisi, operasyon geçirme, ek kronik hastalık varlığı, kalıcı virolojik yanıt elde edilme veya edilmeme ile TTV insidansı arasında bir ilişki saptanamadı.

Tablo 1. Hepatit B, Tedaviye yanıt veren:1 ve yanıtız:2 hastalar ile yaş, boy, kilo arasındaki ilişki.

Grup	n	Ortalama	Std. deviasyon	Std. ortalama hata	
Yaş	1	30	41	10.3	1.8
	2	4	37	7.6	3.8
Boy	1	30	168	9.0	1.6
	2	4	169	4.2	2.1
Kilo	1	30	74	13.2	2.4
	2	4	75	12.9	6.4

Kronik hepatit C hastalarının % 53'ü erkek % 47'si kadındı. Kalıcı virolojik yanıt verenlerin yaş ortalaması 53, boy ortalaması 165 cm ve kilo ortalaması 76 kg, vermeyenlerin ise yaş ortalaması 54, boy ortalaması 167 cm, kilo ortalaması 77 kg idi (Tablo 2). Hastaların % 82'si kan transfüzyonu geçirmemiş, % 56'sı kronik bir hastalık geçirmemiş, % 35'i operasyon geçirmemiş, % 82'si kan transfüzyonu geçirmemiş, % 26'sı dış tedavisi görmemiş idi. Hastaların % 44'ünde TTV DNA pozitif saptandı. Cinsiyet, boy, kilo, eşlik eden başka kronik hastalık öyküsü, kan transfüzyonu, dış tedavisi, kalıcı virolojik yanıt elde edilme ve edilememe ile TTV insidansı arasında bir ilişki saptanamadı.

Tablo 2. Hepatit C, Tedaviye yanıt veren:1 ve yanıtız:2 hastalar ile yaş, boy, kilo arasındaki ilişki.

Grup	n	Ortalama	Std. deviasyon	Std. ortalama hata	
Yaş	1	24	53	8.6	1.7
	2	10	54	7.9	2.5
Boy	1	24	165	8.3	1.6
	2	10	167	8.2	2.6
Kilo	1	24	76	13.4	2.7
	2	10	77	15.2	4.8

p değeri <0.05 olan tek değişken operasyon geçirme durumu olup, kronik hepatit C'de tedaviye yanıt veren ve vermeyen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yaratmaktadır.

TARTIŞMA

TTV'nin hem parantral hem de parantral olmayan yollarla bulaşabildiği düşünülmektedir. Daha önce yapılan çalışmalar ışığında parantral yolla bulaştığı daha aşikârdır. Matsumoto ve ark.'nın çalışmasında açık kalp cerrahisinden sonra prospektif olarak takip edilen hastalar karşılaştırıldığında, transfüzyon ile ilişkisi açık şekilde ortaya konmuştur. Bu çalışmalarda transfüzyon yapılan hastaların % 26'sı TTV ile enfekte iken, transfüzyon yapılmayan hastalarda TTV oranı % 5 idi. İla-veten transfüzyon volümü ile TTV enfeksiyonu arasında kuvvetli bir ilişki vardır. On üç ünite veya daha fazla transfüzyon yapılan hastalarda risk % 35'e ulaşmaktadır⁽⁸⁾.

Bizim çalışmamızda ise kan transfüzyonu almış hastalarda TTV varlığı ile kan transfüzyonu almayan hastalar arasında anlamlı bir farklılık saptanamadı. Ayrıca tedaviye yanıt alınamayan ve tedaviye kalıcı virolojik yanıt alınan kronik hepatit B ve C'li hastalarda TTV varlığında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı. Çalışmada veri sayısı az olmakla birlikte bu çalışma bize TTV'nin parantral bulaş yollarının yanında başka bulaş yollarının da olabileceğini düşündürmektedir. Bu verilere bakılarak TTV'nin kronik hepatit B ve C hastalığı üzerinde kötüye gidişi etkilemediği sonucuna varılmıştır.

TTV-DNA ile enfekte kişilerin dışkılarında da TTV-DNA saptanmıştır. Serumdaki TTV-DNA miktarı fazla olan hastalarda TTV dışkıyla atılmaktadır. TTV'nin tam bir viryon olduğu ve fekal oral yolla bulaştığında infeksiyon olabileceği düşünülmektedir⁽⁹⁾.

TTV ile ilgili anneden bebeğe bulaşma ile birçok çalışma yapılmıştır. TTV'nin vertikal yol ile bulaşabileceği ileri sürülmüştür. TTV'nin enterik kaynaklı olabileceği ve anne sütünde de sıklıkla saptanmasından dolayı bu yolla da bulaşabileceği öne sürülmüştür⁽¹⁰⁾.

Moriyama ve ark.'nın toplam 74 hasta olmak üzere 46 hepatit B (33 erkek,13 kadın, ortalama yaş:44.8), 28 hepatit C olan (24 erkek, 4 kadın, ortalama Yaş 50.8) kronik karaciğer hastalarını ele alınarak incelenmiştir. Bu çalışmada TTV-DNA prevalansı kronik hepatit B ve kronik hepatit C hastalarında fark gözlenmemiş, farklı yaş gruplarında TTV sıklığı arasında herhangi bir korelasyon gözlenmemiş ve sonuçta kronik karaciğer hastalıklı TTV pozitif ve TTV negatif hastalarda TTV infeksiyonunun klinik profillere etki etmediği rapor edilmiştir. Yine bu çalışmada non A-G hepatitli hastalarda TTV infeksiyonunun klinik profillere etki etmediği rapor edilmiştir. Ancak, TTV genotip 1G'nin çocuklarda hepatit C'nin progresyonunu artırdığına yönelik yapılan çalışmada, TTV'nin kronik hepatit C ko-infeksiyonunun histopatolojik özelliklere etki etmediğine karar verilmiştir⁽¹¹⁾.

Türkiye'de Yenice N. ve ark.'nın çalışmasında 60 HBsAg(+) asemptomatik hepatit B taşıyıcısı incelenmiştir. Bu çalışmadaki hastalar 15-69 yaş arasında olup, bu gruptaki hastaların % 16.7'si yaşamlarının bir döneminde kan transfüzyonu almıştır. HBV taşıyıcılarının % 75'inde TTV(+) bulunmuş, sağlıklı kontrol grubunda ise TTV(+)'liği % 64.5 bulunmuş ve TTV(+)'liği açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ayrıca asemptomatik HBV taşıyıcılarından TTV(+) olanların ise % 10'unda kan transfüzyonu saptanmışken, TTV(-) olanlarda % 0 saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmuştur. Bu çalışmada HBV taşıyıcıları 4 yıl boyunca takip edilerek TTV'nin HBV seyrinde herhangi bir etkisinin olmadığı görülmüş ve sonuçta TTV'nin toplumda yaygın olarak görülen zayıf hepatotrop bir virüs olduğu şeklinde rapor edilmiştir⁽¹²⁾.

Türkiye Güneydoğu Anadolu bölgesinde Savaş M.C. ve ark.'nın çalışmasında, TTV'nin genel popülasyondan daha fazla yüksek olmadığını rapor edilmiş ve TTV'nin kronik hepatit C'li hastalar arasındaki sıklığında herhangi bir fark gözlenmediğini belirtilmiştir. Yine bu çalışmada kronik hepatit C'li hastalarda TTV pozitif ve negatif hasta gruplarında histolojik bulgu farkının bulunmaması TTV'nin patolojiye herhangi bir etkisinin olmadığını ortaya konmuştur. TTV'nin yaygın dağılımı hastalıkla çok zayıf ilişkisinin olması TTV'nin insan mikrofloresinin bir üyesi olabileceğini akla getirmiştir. Bu çalışmada 60 kronik karaciğer hastası, 45 gönüllü sağlıklı kullanılmıştır. Histolojik evreleme ve fibrozis derecelendirmesi yalnızca kronik hepatit C'li hasta grubunda uygulanmıştır. TTV pozitif kronik karaciğer hastalarında 47 (% 78), 44 hasta kronik hepatit C, 11 hasta kronik hepatit B ve 5 hasta kriptojenik kronik karaciğer hastası olarak saptamıştır. Kronik karaciğer hastalarında 47 (% 78)'sinde, kontrol grubunda 5 hastada TTV tespit edilmiştir. $p < 0.001$ istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. TTV'nin Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu bölgesinde oldukça yaygın fakat TTV infeksiyonuna patojenik etki atfedilemez olarak rapor edilmiştir⁽¹³⁾.

Kao J.H ve ark.'nın çalışmasında TTV infeksiyonunun kronik hepatit B ve kronik hepatit C'li hastaların kliniğine, virolojik ve histolojik özelliklerine etkisi çalışılmış. Yüz adet asemptomatik hepatit B yüzey antijen taşıyıcısı, 220 HBV ilişkili kronik karaciğer hastası, 110 adet interferon alfa (24 hafta boyunca haftada 3 kez 3 milyon ünite subkutan) ile tedavi edilen kronik hepatit C hastası çalışmaya katılmıştır. TTV infeksiyonu TTV taşıyıcıların % 21.5, HCV taşıyıcıların % 37'sinde tespit edilmiştir. Kronik hepatit C de klinik özellikler, histolojik şiddet, serum HCV-RNA seviyeleri, interferon alfa

tedavisine yanıtı TTV infeksiyon olanlar ile olmayanlar karşılaştırılmıştır. İnterferon alfa tedavisine yanıtı ve yanıtı TTV infeksiyonu olanlar arasında fark gösterilememiştir. Serumda TTV DNA'nın kaybolması, HCV-RNA'nın kaybı gibi biyokimyasal yanıtla ilişkili bulunmamıştır. Tayvan'da kronik hepatit B ve C'li hastalarda TTV infeksiyonu sık görülmüştür, ancak TTV kronik B ve C'li hastalarda interferon alfa tedavisine yanıtta klinikopatolojik gidişata etki etmemektedir sonucu çıkarılmıştır. Tayvanda kronik HBV ve HCV infeksiyonunun yaygınlığı avantajı ile TTV koinfeksiyonunun kronik hepatit B ve C'li hastalarda kliniğe, histolojiye ve virolojik gidişatta etkili çalışma yapılmış ve ek olarak HCV ve TTV'nin interferon alfaya yanıtı araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, kronik hepatit B veya C li hastalarda TTV infeksiyonu sık olduğunu, ancak TTV'nin kronik B veya C'nin klinikopatolojik durumuna veya interferon yanıtına etkili olmadığını göstermiştir (14).

Ikeuchi T. ve ark.'nın çalışmasında TTV infeksiyonu prevalansı Japonya'da çalışılmıştır. Bu çalışmada TTV DNA, non B ve non C'li 40 hastanın 11'inde (% 27.5), kronik hepatit B'li 46 hastanın 13'ünde (% 28.3), kronik hepatit C'li 55 hastanın 21'inde (% 38.2), normal karaciğer fonksiyon testleri olan 131 denegün 41'inde (% 31.3) pozitif tespit edilmiştir. TTV DNA'nın pozitiflik oranının yaşla birlikte artma eğilimindeymiş. Non C, non B, kronik hepatit B veya C'li hastalar ile normal denekler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre TTV'nin non B veya non C hepatitlerin etiolojisinde major rol oynamadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışmada TTV DNA genotipleri açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Tüm hepatit gruplarında TTV'li ya da TTV'siz olsun tüm hastalarda klinik karakteristik ve kronik hastalık benzer olarak rapor edilmiştir (15).

Yaptığımız istatistiksel analiz sonuçlarına göre kalıcı virolojik yanıt sağlanan hepatit B hastalarında cerrahi operasyon geçirmiş olan hastalarda TTV'nin sıklığı istatistiksel anlamlı ($p < 0.005$) artış olarak saptandı. Bu da bize vi-

rusun parenteral yol ile geçişini desteklemektedir. Bunun dışındaki tüm parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Bu yaptığımız çalışmada hasta sayısı özellikle tedaviye yanıtı TTV hastalar az sayıda olmakla birlikte daha önceki çalışmaları destekler nitelikte TTV'nin kronik hepatit B ve C'li hastalarda klinikopatolojik seyri etkilemediği sonucu ağırlık kazanmıştır (16,17).

SONUÇ

Kalıcı virolojik yanıt sağlanan ve sağlanamayan kronik hepatit B ve C'li hastalar arasında TTV insidansı açısından anlamlı bir fark yoktur. Benzer şekilde diğ tedavisi ve kan transfüzyon öyküsü de TTV insidansı açısından herhangi bir fark yaratmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Memikoğlu KO, Balık İ. Hepatitle ilişkili Diğer Virüsler. (The Other Viruses related with hepatitis). *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2(16):38-47.
2. Simmonds P, Prescott LE, Logue C, Davidson F, Thomas AE, Laudlan CA. TT virüs-part of normal human flora. *JID* 1999; 180(5):1748-49. <http://dx.doi.org/10.1086/315103> PMID:10516086
3. Okamoto H, Nishizawa T, Kato N, Ukita M, Ikeda H, Hizuka H, et al. Molecular cloning and characterisation of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfüzyon hepatitis of unknown etiology. *Hepato Res* 1998; 10:1-16.
4. Colombatto P, Brunetto MR, Kansopon J, Oliveri F, Maina A, Aragon U, et al. High prevalence of G1-G2 TT virüs infection in subject with high and low blood exposure risk: Identification of G4 isolates in İtaly. *J Hepato Res* 1999; 31(2):990-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80310-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80310-9)
5. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA (TTV) associated with elevated transamine levels in posttransfüzyon hepatitis of unknown etiology. *Biomhem Res Commun* 1997; 241(1):92-7. <http://dx.doi.org/10.1006/bbrc.1997.7765> PMID:9405239
6. Parquet MC, Yathuhashi H, Koga M, Inoue O, Matsumoto T, Hamada R, et al. Prevalence and clinical characteristics of TT virüs(TTV) in patient with sporadic acute hepatitis of unknown etiology. *J Hepato Res* 1999; 31(6):985-99. [http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80309-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80309-2)
7. Pineau P, Meddeb M, Raselli R, Qin LX, Terris B, Tang ZY, et al. Effect of TT virüs infection of hepatocellular carcinoma development: Result of a Euro-Asian survey. *JID* 2000; 181(3):1138-42.

- <http://dx.doi.org/10.1086/315321>
PMid:10720542
8. Leung NW. Management of viral hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2002; (17):146-154.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1440-1746.17.s1.13.x>
PMid:12000600
 9. Heermann K, Kruse HF, Seifer M, Gerlich WH. Immunogenicity of the gene S and Pre-S domains in hepatitis B virions and HBsAg filaments. *Intervirology* 1987; 28(1):14-25.
<http://dx.doi.org/10.1159/000149993>
PMid:2448264
 10. Chang C, Zhou S, Ganem D, Standring DN. Phenotypic mixing between different hepadnavirus nucleocapsid proteins reveals C protein dimerization to be cis preferential. *J Virol* 1994; 68(8):5225-5231.
PMid:7518533 PMCID:236466
 11. Moriyama M, Longren W, Zi-Yi Z, Oshiro S, Matsumura H, Aoki H, et al. TT virus infection does not affect the clinical profiles of patients with hepatitis B and C in Yanbian City, China. *Intervirology* 2003; 46(4):214-221.
 12. Yenice N, Gökden Y, Erdem L, Türkmen S, Arican N. Transfusional transmitted virus seroprevalence in asymptomatic HBsAg (+) hepatitis B carriers. *Scand J Gastroenteroloji* 2004; 39(2):174-7.
<http://dx.doi.org/10.1080/00365520310007918>
PMid:15000281
 13. Savaş MC, Güney Ç, Kadayıfçı A, Balkan A, Koruk M, Kubar A, et al. High prevalence of transfusion-transmitted virus infection in patients with chronic liver diseases in an endemic area of hepatitis B and C virus. *Medical Principles and Practice Med* 2003; 12(3):176-179.
 14. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. TT virus infection in patients with chronic hepatitis B or C: Influence on clinical, histological and virological features. *Journal of Medical Virology* 2000; 60(4):387-392.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9071\(200004\)60:4<387::AID-JMV4>3.0.CO;2-Z](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-9071(200004)60:4<387::AID-JMV4>3.0.CO;2-Z)
 15. Ikeuchi T, Yokosuko O, Kanda T, Imazeki F, Seta T, Saisho H. Roles of TT Virus Infection in Various Types of Chronic Hepatitis. *Intervirology* 2001; 44(4):219-223.
<http://dx.doi.org/10.1159/000050050>
PMid:11509883
 16. Zaki Mel-S, El-Hady NA. Molecular detection of transfusion transmitted virus coinfection with some hepatotropic viruses. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(11):1680-3.
PMid:17076531
 17. Irshad M, Sharma Y, Dhar I, Singh J, Joshi YK. Transfusion-transmitted virus in association with hepatitis A-E viral infections in various forms of liver diseases in India. *World J Gastroenterol* 2006; 12(15):2432-6.
PMid:16688839