

# Çocukluk Çağında TT Virüs Enfeksiyonu

## TT VIRUS INFECTION IN CHILDHOOD

Dr.Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN,<sup>a</sup> Dr. Erhun KASIRGA<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, <sup>b</sup>Pediyatrik Gastroenteroloji BD, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, MANİSA

### Özet

İlk kez 1997 yılında, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonlarından sonra gelişen ve nedeni tam olarak belirlenemeyen hepatit ya da aminotransferaz düzeylerinde yükselme saptanan hastaların bir kısmında yeni bir DNA virüsü olan TT virüs (Transfüzyonla geçen virüs= TTV) tanımlanmıştır. TTV çoğu DNA virüsünün aksine yüksek genetik heterojenite oranına sahiptir. Zarfsız, küçük, sirküler, tek zincirli DNA virüsü olan TTV, son zamanlarda circinoviridae olarak adlandırılan virüs ailesinde yerini almıştır. Şimdiye kadar en azından 40 genotipi ve 5 majör filogenetik grubu (G1-5) tanımlanmıştır. TT virüs sıklığı belirgin coğrafik farklılıklar gösterir. Tüm dünyada benzer olarak en yüksek prevalans oranına sahip genotipleri G1 ve G2'dir. Diğer genotiplerin dağılımı ise daha nadirdir. Ancak değişik genotipler arasında klinik sonuçlar bakımından fark saptanmamıştır. Bu virüsün parenteral bulaşın yanı sıra diğer yollardan da bulaşabileceğine dair bulgular vardır. TTV, erişkinlerde ve çocukluk çağında yüksek prevalans oranlarına sahiptir. Özellikle genel popülasyonda yüksek prevalans oranlarına sahip bölgelerde, TTV yaşamın erken dönemlerinde bile görülebilir. TTV'nin yüksek prevalans oranlarına sahip olmasına rağmen, TTV enfeksiyonu ile akut ya da kronik hepatit ya da diğer karaciğer hastalıkları arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Torque teno virus, hepatit, çocuk

**Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006, 15:109-113**

### Abstract

Firstly in 1997, a new DNA virus named TT virus (TTV) was reported in patients with unknown origin of hepatitis or with increased aminotransferase levels after the transfusion of blood and blood products. In contrast to most DNA viruses, TTV exhibit a high level of genetic heterogeneity. TTV, a non-enveloped small circular single-stranded DNA virus, was recently placed in a novel virus family named Circinoviridae. At least 40 TTV genotypes from five major phylogenetic groups (G1-G5) have been identified. Prevalence of TTV differs in different geographic areas. The prevalence of the most common TTV genotypes G1 and G2 is similar all over the world. The distribution of other genotypes are scarce. But no differences in clinical outcomes among the various genotypes have been observed. There are evidences that virus is transmitted through not only by parenteral way but also through other routes. TTV have high prevalence rates in both adult and childhood. TTV may be acquired early in life, particularly in countries with a high prevalence of infection in the general population. Despite its high prevalence, an association between TTV infection and acute or chronic hepatitis or other diseases has not been consistently observed.

**Key Words:** Torque teno virus, hepatitis, child

**H**epatit A ve B virüslerin 1960 ve 1970'li yıllarda tanımlanmasından sonra etkenin saptanamadığı akut ve kronik hepatitli olgulara non-A non-B hepatit tanımlaması kullanılmıştır. Hepatit C virüsün (HCV) 1989 yılında tanımlanmasıyla, patojen mikroorganizmanın saptanamadığı non-A non-B hepatitlerin önemli bir

kısımının HCV'ye bağlı geliştiği anlaşılmıştır.<sup>1</sup> Özellikle kan transfüzyonu öyküsü olan olgularda tanımlanan hepatit B ve C virüslerinin dışında başka hepatotropik virüsler olabileceği düşünülmüştür. Nedeni bilinmeyen hepatit ve bazı karaciğer hastalıkları ile ilişkili olduğu saptanan hepatit G virüsü ise 1996 yılında tanımlanmıştır.<sup>2,3</sup>

1997 yılında, transfüzyon sonrası serum alanın aminotransferaz (ALT) düzeyleri yükselen ve hepatite neden olabilecek virüs taramalarında etkenin saptanamadığı üç Japon hastada posttransfüzyonel hepatite yol açan yeni bir virüs tanımlanmıştır. İlk olarak transfüzyon yolu ile geçişi saptanan bu virüs TTV (Transfusion transmitted virus= Transfüzyon-

**Geliş Tarihi/Received:** 02.02.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 23.05.2006

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Dilek YILMAZ ÇİFTDOĞAN  
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, MANİSA  
drdilekiymaz@hotmail.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

la geçen virüs) olarak adlandırılmıştır.<sup>4</sup> TTV titresinin, serum aminotransferaz düzeyleri ile orantılı artış göstermesi TTV'nin hepatotropik etki gösteren gerçek bir hepatit virüsü olduğunu düşündürmüştür.

### Filogenetik Özellikleri

TTV, zarfsız, sirküler yapıda ve tek sarmallı bir DNA virüsüdür.<sup>5</sup> TTV, bitki ve omurgalılarda enfeksiyona neden olabilen Circoviridae virüslere benzer özellikler gösterir. Ancak farklı biyofiziksel ve moleküler özelliklere sahip yeni bir virüs ailesi olan Circinoviridae ailesi içerisinde yer alır.<sup>1</sup> TTV bir DNA virüsü olmasına rağmen beş majör filogenetik grubu (G1-5) ve en azından 40 genotipi tanımlanmıştır.<sup>6</sup> Tüm dünyada yayılım gösteren TTV'nin en sık G1 ve G2 genotiplerine bağlı enfeksiyon gelişirken, diğer genotiplere bağlı enfeksiyon daha nadir görülmektedir.<sup>7</sup> Özellikle çoğul kan ve kan ürünü transfüzyonu öyküsü olanlarda birden çok genotip ile koenfeksiyon görülebilmektedir.<sup>8</sup> Farklı genotiplerle oluşan TTV enfeksiyonunun klinik sonuçları bakımından aralarında fark yoktur.<sup>9</sup>

### Sıklık

TTV, erişkinlerde ve çocukluk çağında yüksek prevalans oranlarına sahiptir. Donör kanlarında TTV-DNA pozitifliği Amerika Birleşik Devletinde %1-10,<sup>10,11</sup> Japonya'da %12-40,<sup>12-14</sup> İspanya'da %11,15,<sup>15</sup> Çek Cumhuriyeti'nde %52,6<sup>7</sup> ve Brezilya'da ise %62 oranında saptanmıştır.<sup>16</sup> TTV, enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu bölgelerde yaşamın erken dönemlerinden itibaren görülebilir.<sup>1</sup>

Çocukluk çağında TTV prevalansı %5.1 ile %54 gibi oldukça farklı oranlarda bildirilmiştir.<sup>17,18</sup> TTV prevalansındaki bu farklılıklar, TTV enfeksiyonunun yayılımında oldukça önemli olan çevresel faktörler ve TTV-DNA'nın belirlenmesinde kullanılan farklı sensitivite oranlarına sahip "primer" setlerinin kullanılması ile açıklanmaktadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada 197 çocuğun %5'inde serumda TTV-DNA varlığı saptanmıştır.<sup>17</sup> Salakova ve ark.nın yaptığı çalışmada ise 208 çocuğun 141'inde (%67.8) TTV DNA saptanmıştır. Bu çalışmada TTV prevalansının yaşamın ilk iki

yılında TTV prevalansının dramatik olarak arttığı ve 8-14 yaşlar arasında prevalansın tekrar artış gösterdiği belirtilmiştir. Buna göre çocukluk çağı TTV bulaşında anneden çocuğa postnatal geçişin ve okul çağında artan sosyal temasın önemi vurgulanmıştır.<sup>7</sup>

### Bulaşma Yolları

TTV'nin geçiş mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılmış birçok çalışmada kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu sonucunda ortaya çıkan parenteral bulaşım, TTV'nin en sık bulaş yolu olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup> Kan ve kan ürünü transfüzyonu öyküsü olmayan bireylerde de TTV'nin saptanması, TTV'nin parenteral yol dışında başka bulaş yollarının da olduğunu düşündürmüştür. Tükürükte, anne sütünde, semende ve vajinal sekresyonda da TTV'nin saptanması bu düşüncüyü desteklemiştir.<sup>20-23</sup> TTV ile enfekte kişilerin dışkılarında TTV saptanması nedeniyle virüsün fekal-oral bulaşabileceği de belirtilmiştir.<sup>24</sup> Bazı çalışmalarda TTV'nin transplasental geçişi belirtilirken, kordon kanı ve amniyotik sıvıda TTV'nin saptanmadığını belirten yayınlar da vardır.<sup>25-27</sup> TTV ile enfekte anneden doğan çocuklarda, TTV negatif anneden doğan çocuklara göre TTV enfeksiyonunun daha erken dönemde ve daha sık görülmesi TTV'nin postnatal geçişi ile açıklanmaktadır.<sup>28</sup> Ayrıca, yapılmış bir çalışmada çiftlik hayvanlarında %19-30 arasında değişen oranlarda TTV-DNA saptanması, TTV enfeksiyonunda çiftlik hayvanlarının rezervuar kaynak olabileceğini düşündürmüştür.<sup>29</sup>

### Tanı Yöntemleri

TTV izolasyonunda kullanılacak doku kültür sistemlerinin olmaması, viremi durumunda plazmada viral antijenleri saptayan bir metodun bulunmaması ve virüse karşı immün yanıtın tam olarak bilinmemesi gibi nedenlerle TTV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında bazı güçlükler vardır.<sup>30</sup> TTV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında halen en sık kullanılan yöntem polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle TTV-DNA'nın saptanmasıdır.<sup>6</sup> TTV-DNA serum dışında karaciğer, kemik iliği, akciğer, dalak, pankreas,

böbrek, lenf nodu, iskelet kası ve tiroid bezinde bulunurken, tükürük, göz yaşı, dışkı, safra, balgam, anne sütü ve semende saptanabilmektedir.<sup>31</sup> Son yıllarda, TTV-DNA'nın PCR yöntemi ile saptanmasında kullanılan konvansiyonel "primer" setlerden 10 ile 100 kat daha yüksek sensitivite oranlarına sahip yeni "primer" setler geliştirilmiştir.<sup>32</sup> TTV-DNA'nın karaciğer biyopsi örneklerinde seruma göre 10 ile 100 kat daha yüksek bulunması, aktif TTV replikasyonunun karaciğerde olduğunu düşündürmüştür.<sup>13</sup> Rodrigez ve ark.ları ise yaptıkları çalışmada TTV ile enfekte olgularda, karaciğer ve serum TTV-DNA titreleri arasında anlamlı ilişki bulunmuşlardır. Ayrıca TTV ile enfekte hepatositlerde morfolojik değişiklikler de saptanmamıştır.<sup>33</sup>

### Akut Karaciğer Hastalıkları ile İlişkisi

Yapılmış bazı çalışmalarda TTV'nin akut hepatit ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir.<sup>12,13</sup> Bilinen hepatit etkenleri negatif olup, ALT düzeyleri yüksek olan kan donörlerinde, ALT düzeyi normal donörlere göre TTV-DNA oranının daha yüksek bulunması da TTV'nin hepatit ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir.<sup>34</sup> TTV, ALT başta olmak üzere hepatitin biyokimyasal göstergeleri üzerinde ılımlı etki gösterebilir. Bu ılımlı etkinin, TTV'nin karaciğerdeki yangısal süreç üzerindeki etkinliğinin düşük olması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>35</sup> Bunun yanında akut hepatitli hastalarda TTV-DNA'nın varlığına karşın TTV titresi ile serum aminotransferaz düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.<sup>12,13</sup> Mushahwar ve ark., yaptıkları çalışmada TTV ile enfekte şempanzelerde akut hepatite ait biyokimyasal ve histolojik bulguları gösterememişlerdir.<sup>5</sup> Benzer olarak transfüzyon sonrası non-A non-E hepatiti gelişen ve gelişmeyen olgular arasında TTV-DNA prevalansı yönünden anlamlı farkın olmadığı gösterilmiştir.<sup>36</sup> Yapılmış bu çalışmalar sonucunda TTV'nin akut hepatit gelişimindeki rolünün oldukça zayıf olduğu ya da TTV ile akut karaciğer hastalığı arasındaki ilişkinin rastlantısal olabileceği belirtilmektedir.<sup>1</sup>

### Kronik Karaciğer Hastalıkları ile İlişkisi

Nedeni belirlenemeyen kronik karaciğer hastalıklarında TTV-DNA varlığının, karaciğer hasarı-

nın biyokimyasal ya da histolojik göstergeleri ile ilişkili olmadığı belirtilmiştir.<sup>37</sup> Japonya'da yapılmış bir çalışmada nedeni belli olmayan kronik karaciğer hastalığı olan 50 hasta ile sağlıklı 106 bireyin serum TTV-DNA düzeyleri arasında fark saptanmaması da bunu desteklemektedir.<sup>38</sup> Ancak bu sonuçlara zıt olarak TTV'nin, nedeni belirlenemeyen kronik karaciğer hastalıklarında potansiyel rol oynayabileceğini destekleyen yayınlar da vardır.<sup>39</sup>

Yapılmış birçok çalışmada, çeşitli kronik karaciğer hastalarında TTV prevalansı belirgin olarak yüksek bulunmuştur.<sup>10,40</sup> Ancak kronik karaciğer hastalığı ve TTV birlikteliğinde TTV'nin karaciğer hasarına ek bir katkıda bulunmadığı düşünülmektedir.<sup>1</sup> TTV-DNA'nın kriptojenik karaciğer sirozu olan olguların %15'inde, kan donörlerinin ise %1'inde saptanması TTV'nin kriptojenik siroz ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.<sup>10</sup> HCV'ye bağlı gelişen sirozda, alkolik karaciğer hastalığında, primer biliyer siroz ve sklerozan kolanjit olgularında TTV-DNA daha yüksek oranlarda bulunmuştur.<sup>10,40</sup>

Kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda TTV viremisinin daha sık görüldüğü ve TTV'nin kronik hepatit B enfeksiyonunda hastalığın gidişini, aktivitesini ve interferon tedavisine yanıtını değiştirmediği bildirilmiştir.<sup>41</sup> Almanya'da yapılmış bir çalışmada TTV-DNA sağlıklı çocuklarda %21 oranında saptanırken, kronik hepatit B enfeksiyonu olan çocuklarda %65, kronik hepatit C enfeksiyonu olan çocuklarda ise %69 oranında bulunmuştur. Kronik hepatit B ve C enfeksiyonu başta olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarında parenteral uygulamalarla sık karşılaşma, bu hasta gruplarındaki yüksek TTV-DNA prevalansının nedeni olabilir. Bu çalışmanın sonucunda tek başına TTV enfeksiyonunun ve TTV'nin HBV ya da HCV enfeksiyonu ile koenfeksiyonunun çocukluk çağında karaciğer hasarına neden olmadığı ve mevcut karaciğer hasarını arttırmadığı belirtilmiştir.<sup>42</sup> Kasirga ve ark.nın yaptıkları çalışmada kronik hepatit B enfeksiyonu ile TTV koenfeksiyonu olan çocuklarda toplam histolojik aktivite, periportal nekroz ve portal inflamasyon skorlarının koenfeksiyonu olmayan çocuklara göre anlamlı

yüksekliği, TTV'ün kronik hepatit B enfeksiyonunda karaciğer hasarına katkıda bulunabileceğini düşündürmüştür.<sup>43</sup> HCV ile TTV koenfeksiyonunda interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) tedavisinin, TTV eradikasyonunda ya da TTV düzeyinin azalmasında etkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>44</sup> Bunun yanında IFN- $\alpha$  tedavisinin TTV üzerinde etkin olmadığını belirten yayınlar da vardır.<sup>45</sup>

Son 10 yılda tanımlanan yeni bir DNA virüsü olan TTV, genel populasyonda ve yenidoğan döneminden itibaren çocukluk çağında da oldukça sık saptanmaktadır. Sonuç olarak, TTV ile akut ve kronik karaciğer hastalığı arasında güçlü bir ilişki olmadığı düşünülmektedir. TTV'nin karaciğer hastalıkları ile ilişkisini, biyolojik ve klinik özelliklerini anlamaya yönelik yapılacak yeni ve kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

#### KAYNAKLAR

- Bonis PA. TT Virus. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:1828-32.
- Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus: A true hepatitis virus or an accidental tourist? *N Engl J Med* 1997; 336: 795-6.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26: 62-5.
- 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 Commun* 1997; 241: 92-7.
- Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:3177-82.
- Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T et al. Marked genomic heterogeneity and frequent mixed infection of TT virus demonstrated by PCR with primers from coding and noncoding regions. *Virology* 1999; 259: 428-36.
- Peng YH, Nishizawa T, Takahashi M, Ishikawa T, Yoshikawa A, Okamoto H. Analysis of the entire genomes of thirteen TT virus variants classifiable into the fourth and fifth genetic groups, isolated from viremic infants. *Arch Virol* 2002; 147: 21-41.
- Takayama S, Yamazaki S, Matsuo S, Sugii S. Multiple infection of TT virus (TTV) with different genotypes in Japanese hemophiliacs. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 256: 208-11.
- Orito E, Mizokami M, Ohno T et al.. Molecular phylogenetic analysis of TT virus (TTV) genotype. *Hepatology* 1998; 28: 973.
- Charlton M, Adjei P, Poterucha J et al. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 839-42.
- Desai S, Muerhoff S, Leary T et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999;179:1242-4.
- Simmonds P, Davidson F, Lycett C et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998; 352: 191-5.
- Okamoto H, Nishizawa T, Kato N. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatology Res* 1998;10:1.
- Kato T, Mizokami M, Orito E and al. High prevalence of TT virus infection among the Japanese hepatocellular carcinoma patients and blood donors. *Hepatology* 1998; 28:519.
- Gimenez-Barcons M, Ampurdanes S, Soler M et al. Prevalence of TT virus infection among patients with liver diseases *Hepatology* 1998; 28: 823.
- Niel C, de Oliveira JM, Ross RS, Gomes SA, Roggendorf M, Viazov S. High prevalence of TT virus infection in Brazilian blood donors. *J Med Virol* 1999;57:259-63.
- Goto K, Sugiyama K, Terabe K, Mizutani F, Wada Y. Detection rates of TT virus among children who visited a general hospital in Japan. *J Med Virol* 1999;57:405-7.
- Davidson F, MacDonald D, Mokili JL, Prescott LE, Graham S, Simmonds P. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. *J Infect Dis* 1999;179:1070-6.
- Simmonds P, Davidson F, Lycett C et al. Detection of a novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998; 352:191-5.
- Ross RS, Viazov S, Runde V, Schaefer UW, Roggendorf M. Detection of TT virus DNA in specimens other than blood. *J Clin Virol* 1999; 13:181-4.
- Schroter M, Polywka S, Zollner B, Schafer P, Laufs R, Feucht HH. Detection of TT virus DNA and GB virus type C/Hepatitis virus RNA in serum and breast milk: determination mother-to-child transmission. *J Clin Microbiol* 2000; 38:745-7.
- Inami T, Konomi N, Arakawa Y, Abe K. High Prevalence of TT Virus DNA in Human Saliva and Semen. *J Clin Microbiol* 2000; 38:2407-8.
- 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; 39:2022-4.
- Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, et al. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A-G hepatitis. *J Med Virol* 1998; 56:128-32.
- Gerner P, Oettinger R, Gerner W, Falbrede J, Wirth S. Mother-to-infant transmission of TT virus: prevalence, extent and mechanism of vertical transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1074-7.
- Iso K, Suzuki Y, Takayama M. Mother-to-infant transmission TT virus in Japan. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:11-9.
- Ohto H, Ujiie N, Takeuchi C et al. TT virus infection during childhood. *Transfusion* 2002;42:892-8.
- Simmonds P, Prescott LE, Logue C, Davidson F, Thomas AE, Ludlam CA. TT virus-part of the normal human flora? *J Infect Dis* 1999;180:1748-50.

29. Leary TP, Erker JC, Chalmers ML, Desai SM, Mushahwar IK. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals. *J Gen Virol* 1999;80:2115-20.
30. 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;14:98-113.
31. Okamoto H, Nishizawa T, Takahashi, Asabe S, Tsuda F, Yoshikawa A. Heterogeneous distribution of TT virus of distinct genotypes in multiple tissues from infected humans. *Virology* 2001;288:358-68.
32. 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. *Hepatology* 1998;12:233-9.
33. Rodriguez-Inigo E, Casquerio M, Bartolome J, et al. Detection of TTV-DNA in liver biopsies by in situ hybridization. *Am J Pathol* 2000;156:1227-34.
34. Cleavinger PJ, Persing DH, Li H, et al. Prevalence of TT virus infection in blood donors with elevated ALT in the absence of known hepatitis markers. *Am J Gastroenterol* 2000;95:772-6.
35. Fabris P, Biasin MR, Infantolino D, et al. TTV infection in patients with acute hepatitis of defined etiology and in acute non A-E hepatitis. *J Hepatol* 2000;32:661-5.
36. Matsumoto A, Yeo AE, Shih JW, Tanaka E, Kiyosawa K, Alter HJ. Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology* 1999;30:283-8.
37. Zein N, Charlton M, Adjei P, et al. TT-virus infection in North American blood donors, patients with fulminant hepatic failure, and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:839-42.
38. Enomoto M, Nishiguchi S, Fukuda K, et al. Characteristics of patients with hepatitis C virus with and without GB virus C/hepatitis G virus co-infection and efficacy of interferon alfa. *Hepatology* 1998;27:1388-93.
39. Ikeda H, Takasu M, Inoue K, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) in patients with acute or chronic liver disease of unknown etiology and in those positive for hepatitis C virus RNA. *J Hepatol* 1999;30:205-12.
40. Zein NN, Arslan M, Li H, Charlton MR, et al. Clinical Significance of TT Virus Infection in Patients With Chronic Hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3020-7.
41. Szenborn L, Hoehne M, Zalewska I, et al. Detection of TT virus (TTV) in children and youth with chronic viral hepatitis B and C. *Med Sci Monit* 2003;9:29-33.
42. Gerner P. TT virus infection in healthy children and in children with chronic hepatitis B or C. *J Pediatr* 2000;136:606-10.
43. Kasirga E, Sanlidag T, Akcali S, et al. Clinical significance of TT virus infection in children with chronic hepatitis B. *Pediatr Int* 2005;47:300-4.
44. Chayama K, Kobayashi M, Tsubota A, et al. Susceptibility of TT virus to interferon therapy. *J Gen Virol* 1999;80:631-4.
45. Iriyama M, Kimura H, Nishikawa K, et al. The prevalence of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis in children. *Med Microbiol Immunol (Berl)* 1999;188:83-9.