

Transfüzyonla Geçen Virüsün Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı Olan Hastalarda Steatozis Derecesine Etkisi ve Seroprevalansı

The Effect of Transfusion Transmitted Virus on Grade of Steatosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver and It's Seroprevalence

Yasemin GÖK GÖKDEN,^a
Semih KALYON,^b
Sembol YILDIRMAK,^c
Seray TÜRKMEN KALYON,^a
Sefa GÖKDEN,^d
Mehmet KÜÇÜK,^a
Necati YENİCE^e

^aGastroenteroloji Kliniği,

^bGenel Dahiliye Kliniği,

^cTıbbi Biyokimya Kliniği,

Okmeydanı Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

^dGastroenteroloji Kliniği,

Haydarpaşa Numune Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

İstanbul

^eGastroenteroloji AD,

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Şanlıurfa

Geliş Tarihi/Received: 22.08.2014

Kabul Tarihi/Accepted: 24.03.2015

Yazışma Adresi/Correspondence:

Semih KALYON

Okmeydanı Eğitim ve

Araştırma Hastanesi,

Genel Dahiliye Kliniği, İstanbul,

TÜRKİYE/TURKEY

semihkalyon@hotmail.com

ÖZET Amaç: Nonalkolik yağlı karaciğere sahip hastalarda transfüzyonla geçen virüs seroprevalansı ve steatozun derecesine etkisini araştırmaktır. **Gereç ve Yöntemler:** Yüksek serum alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz değerleri olup, hepatit B yüzey antijeni, hepatit C antikoru, insan immün yetmezlik virüs antikoru, anti nükleer antikor, anti mitokondriyal antikor, anti düz kas antikoru, karaciğer böbrek mikrozomal antikoru-1 değerleri negatif olan biyopsi ile tanı konmuş 33 nonalkolik yağlı karaciğer hastası ve 38 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Transfüzyonla geçen virüs DNA'sı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile saptandı. **Bulgular:** Çalışmaya alınan hastaların 25 (%75,8)'inde, kontrol grubunun ise 22 (%57,9)'sinde transfüzyonla geçen virüs-DNA'sı pozitif saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında transfüzyonla geçen virüs-DNA'sı pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Steatozis derecesi orta ve ileri olanların (Evre 2+Evre 3) oranı transfüzyonla geçen virüs-DNA'sı pozitif olan hasta alt grubunda %56, negatif olan hasta alt grubunda ise %12,5 olarak bulundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi (p=0,038). **Sonuç:** Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu ile nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan grup arasında transfüzyonla geçen virüs seroprevalansı açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark olmamasına rağmen, yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların steatoz derecesi bakımından orta, ileri düzeyde olanların da daha yüksek oranda transfüzyonla geçen virüs seroprevalansı saptandı. Bu sonuç, transfüzyonla geçen virüs varlığının yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda steatozun derecesini etkilediğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tork teno virüsü; yağlı karaciğer; nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

ABSTRACT Objective: We aimed to investigate the seroprevalence of transfusion transmitted virus and its effect on grade of steatosis and in patients with non-alcoholic fatty liver. **Material and Methods:** Thirty three patients who had been diagnosed non-alcoholic fatty liver by biopsy having high aspartate and alanine aminotransferase serum levels negative hepatitis B virus surface antigen, hepatitis C virus antibody, human immune deficiency virus antibody, nuclear antibody, mitochondrial antibody, smooth muscle antibody, liver kidney microsomal antibody-1 values and 38 healthy volunteers were participated in the study. Transfusion transmitted virus-DNA was detected by polymerase chain reaction method. **Results:** Transfusion transmitted virus-DNA was detected in 25 (75.8%) of the patients and 22 (57.9%) of the healthy volunteers. Between the patients and control group, in terms of transfusion transmitted virus DNA positivity, no statistically significant difference was detected. In transfusion transmitted virus positive subgroup of the patients, moderate and advanced levels of steatosis (Grade 2 and Grade 3) percentage was 56%. That was detected as 12.5% in transfusion transmitted virus negative subgroup. The difference between two groups was statistically significant (p=0.038). **Conclusion:** Although there was no statistically significant difference in terms of transfusion transmitted virus seroprevalence between healthy control group and non-alcoholic fatty liver patients in our study, higher transfusion transmitted virus seroprevalence was detected in the group of fatty liver patients having a moderate or advanced steatosis degree. This suggests the presence of transfusion transmitted virus may affect the degree of steatosis in fatty liver patients.

Key Words: Torque teno virus; fatty liver; non-alcoholic fatty liver disease

doi: 10.5336/gastro.2014-41597

Copyright © 2015 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2015;22(1):1-6

Günümüzde duyarlı teknikler ile yapılan taramalara rağmen nedeni bilinmeyen bazı hepatit olgularının varlığı bilinmektedir. Kronik viral hepatitlerinin %5-10'unda, akut viral hepatitlerinin ise %10'unda bilindik viral sebepler sorumlu değildir. 1997 yılında Japonya'da kan transfüzyonu sonrası hepatit gelişen üç hastada Ciridoviridea virüslerine benzer özelliklere sahip 3852 nükleotidli bir virüs saptanmıştır. Transfüzyonla geçen virüs [transfusional transmitted virus (TTV)] adı verilen bu virüs, ikozohedral simetrik (-) tek iplikli zarfsız bir DNA virüsüdür.^{1,2} Üç ORF'si bulunduğu ve virionun 30-50 nm büyüklüğünde olduğu sanılmaktadır.^{3,4} Virüsün çok heterojen bir yapıya sahip olduğu, en az 23 genotipinin saptandığı, bazı genotiplerinin belirli coğrafi bölgelerde sınırlı olduğu bildirilmiştir.⁵

TTV'nin keşfinden sonra, değişik popülasyonlarda prevalans belirlemeye yönelik, çoğunluğu Japonlar olmak üzere çok sayıda araştırma yapılmıştır ve TTV viremisinin tüm kıtalarda görüldüğü anlaşılmıştır. Nitekim sağlıklı kişilerde bile TTV viremisine %1,9 (İngiltere)'dan %92'ye (Japonya) kadar değişik oranlarda rastlandığı bildirilmiştir.^{6,7}

TTV enfeksiyonu dünyada yaygın olarak görülebilen bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun doğal hikâyesi akut ve geçirilmiş enfeksiyonu göstermeye yönelik yeterli antikor testlerinin geliştirilmesi ile daha iyi anlaşılabilir.⁸

TTV-DNA'sının serumda saptandığı miktarının 10-100 katının karaciğerde belirlenmesi ve bununla TTV enfeksiyonunun ve replikasyonunun karaciğerde olduğu bildirilmiştir.⁹ Bu durum TTV'nin hepatotrop bir virüs olabileceğini akla getirmektedir. Bu nedenle etiyolojisi hâlâ belirlenememiş karaciğer hastalıklarında sorumlu ajan olarak araştırmacıları bu yönde çalışmaya teşvik etmiştir.

Nedeni bilinmeyen alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliğinin altında büyük oranda steatoz olduğu ve steatoz olgularının da karaciğer sirozuna ilerleyebileceği düşünülürse, steatozun derecesini etkileyen faktörlerin önemi büyüktür.

Bu çalışmada, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda TTV seroprevalansı ve TTV'nin steatoza etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İç hastalıkları-hepatoloji polikliniğine başvuran yüksek ALT ve AST değerleri (laboratuvar referans aralığının en az 1,5 katı veya daha fazla) olup, hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) negatif, anti hepatit C virüsü (anti-HCV) negatif, anti insan immün yetmezlik virüsü (anti-HIV) negatif, antinükleer antikor (ANA), anti mitokondriyal antikor (AMA), anti düz kas antikor (ASMA), liver kidney mikrosomol (LKM)-1 negatif olan ve hepatik ultrasonografik (USG) incelemede hepatosteatoz saptanıp karaciğer biyopsisi yapılmış ve ve biyopside steatoz saptanan alkol kullanmayan olgular çalışmaya dâhil edildi. On dokuz kadın, 14'ü erkek toplam 33 kişi çalışmaya alındı. Hastaların yaş ortalaması 46,3 yıl idi. Ayrıca bu hastalarda malnütrisyon, hemakromatozis, Wilson hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, diabetes mellitus ekarte edildi. Hastaların hiçbirinde metotreksat, tamoksifen, kortikosteroid, tetrasiklin, kalsiyum kanal blokleri, steatoz yaptığı bilinen herhangi bir ilaç alımı, jejunoileal baypas öyküsü mevcut değildi. Hastalarda günlük alkol tüketimi erkeklerde ve kadınlarda 20 g'ın altında idi. Karaciğerde steatoz bulunma oranı hasta grubunda Poynard ve ark.nın önerdiği gibi derecelendirildi.¹⁰

- Yağlanma olmayanlar grade; 0,

- Hepatositlerin %1-5'inde makroveziküler yağlanma olanlar grade; 1,

- Hepatositlerin %6-32'sinde makroveziküler yağlanma olanlar grade; 2,

- Hepatositlerin %33'ünden çoğunda yağlanma olanlar grade 3.

Kontrol grubu olarak ise ALT, AST, gama glutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin ve PTZ değerleri normal, HBsAg negatif, anti-HBs negatif, anti-HCV negatif, anti-HIV negatif, hepatik USG'sinde herhangi bir patoloji saptanmayan 20'si kadın 18'i erkek, toplam 38 kişi çalışmaya alındı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 41,3 yıl idi. Hasta ve kontrol grupları aynı sosyo-kültürel bölgeden seçildi.

Her iki grupta da obezite derecesi, beden kitle indeksi (BKİ) ölçülerek saptandı.

AST, ALT, GGT, laktit dehidrogenaz (LDH), alkalin fosfataz (ALP), bilirubin, albumin, serum kolesterol ve trigliserid seviyesi; biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter Synchron LX20 cihazında spektrofotometrik olarak, PTZ ise Amelung-Amax 190 lus (sigma diagnostik) ile koagülometrik yöntemle incelenmiştir. HBsAg, anti-HCV, anti-HIV; ELISA laboratuvarında Minilyzer cihazında mikro ELISA sistemi ile bakıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama) yanında ikili grupların değerlendirilmesinde bağımsız T-testi, Fisher's Exact test; nitel verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$

düzeyinde, %95'lik güven aralığında değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların 19 (%57,6)'u kadın, 14 (%42,4)'ü erkek; yaş ortalaması $46,3 \pm 8,1$ yıl idi. Bu hastaların 16 (%48,5)'sında geçirilmiş cerrahi işlem öyküsü (küçük-büyük cerrahi müdahaleler) mevcuttu. Kan transfüzyonu öyküsü ise 8 (%24,2)'inde vardı. BKİ değeri bu grupta $32,97 \pm 6,45$ kg/m^2 idi. Bu gruptaki hastaların 25 (%75,8)'inde TTV-DNA pozitif saptandı. Kontrol grubu olarak ise 20 (%52,6)'si kadın 18 (%47,4)'i erkek, toplam 38 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Yaş ortalaması bu grupta $41,0 \pm 17,8$ yıl idi. Kontrol grubundaki 15 (%39,5) olguda cerrahi işlem, 1 (%2,6) olguda ise kan transfüzyonu hikâyesi vardı. BKİ değeri $22,79 \pm 4,44$ kg/m^2 olarak belirlendi. Bu grupta TTV-DNA, 22 (%57,9) kişide saptandı (Tablo 1-3).

TABLO 1: Hasta ve kontrol gruplarının demografik verileri.

	Kontrol grubu	Hasta grubu	Karşılaştırmalar
Cinsiyet			$\chi^2=0,17$; $p=0,676$
Kadın (%)	%52,6	%57,6	
Erkek (%)	%47,4	%42,4	
Yaş (ort±std. sapma)	$41,03 \pm 17,83$	$46,30 \pm 8,10$	$t=1,56$; $p=0,122$
Transfüzyon öyküsü (var) (%)	%2,6	%24,2	$\chi^2=7,45$; $p=0,006$
Cerrahi müdahale (var) (%)	%39,5	%48,5	$\chi^2=0,58$; $p=0,445$
TTV (var) (%)	%57,9	%75,8	$\chi^2=2,52$; $p=0,113$
BKİ (ort±std. sapma)	$22,79 \pm 4,44$	$32,97 \pm 6,45$	$t=7,82$; $p=0,0005$

TTV: Transfüzyonla geçen virüs, BKİ: Beden kitle indeksi.

TABLO 2: Kontrol grubunda TTV pozitif ve TTV negatif olanların demografik verileri.

	Kontrol grubu (n=38)		Karşılaştırmalar
	TTV (negatif) (n=16)	TTV (pozitif) (n=22)	
Cinsiyet			$\chi^2=0,08$; $p=0,782$
Kadın (%)	%50,0	%54,5	
Erkek (%)	%50,0	%45,5	
Yaş (ort±std. sapma)	$39,13 \pm 16,95$	$42,41 \pm 18,71$	$t=0,55$; $p=0,582$
Transfüzyon öyküsü (var) (%)	-	%4,5	$p=0,579$ (Fisher's Exact Test)
Cerrahi müdahale (var) (%)	%37,5	%40,9	$\chi^2=0,04$; $p=0,832$
BKİ (ort±std. sapma)	$21,50 \pm 3,16$	$23,73 \pm 5,04$	$t=1,56$; $p=0,129$

TTV: Transfüzyonla geçen virüs, BKİ: Beden kitle indeksi.

TABLO 3: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan grupta TTV pozitif ve negatif olguların karşılaştırılması.

	Hasta grubu (n=33)		Karşılaştırmalar
	TTV (negatif) (n=8)	TTV (pozitif) (n=25)	
Cinsiyet			$\chi^2=0,25$; $p=0,618$
Kadın (%)	%50,0	%60,0	
Erkek (%)	%50,0	%40,0	
Yaş (ort±std. sapma)	45,63±4,50	46,52±9,02	$t=0,27$; $p=0,791$
Transfüzyon öyküsü (var) (%)	%37,5	%20,0	$\chi^2=1,01$; $p=0,315$
Cerrahi müdahale (var) (%)	%62,5	%44,0	$\chi^2=0,83$; $p=0,362$
BKİ (ort±std. sapma)	37,13±9,96	31,64±4,36	$t=1,51$; $p=0,170$
Hepatosteatoz (Fisher's Exact test) (%)	%12,5	%56,0	$p=0,038^*$

TTV: Transfüzyonla geçen virüs, BKİ: Beden kitle indeksi.

*İstatistiksel olarak anlamlı.

Her iki grupta da yaş ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($t=1,56$; $p=0,122$, $\chi^2=0,17$; $p=0,676$).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan grupta transfüzyon öyküsü (%24), kontrol grubundan (%2,6) daha sık görülmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (ki-kare=7,45; $p=0,006$).

Cerrahi müdahale sıklığı bakımından ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (ki-kare=0,58; $p=0,445$).

BKİ ortalamaları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($t=7,82$; $p=0,0005$). Hasta grupta BKİ ortalaması daha yüksektir (32,97 kg/m²). Bu da karaciğer yağlanması toplumda daha obez kişilerde olması ile açıklanabilir.

TTV sıklığı bakımından nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (ki-kare=2,52; $p=0,113$).

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hasta grubunda TTV pozitif ve TTV negatif olanlar karşılaştırıldığında; cinsiyet dağılımı ve yaş ortalamaları bakımından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (ki-kare=0,25; $p=0,618$, $t=0,27$; $p=0,791$).

TTV pozitif hastaların 5 (%20,0)'inde, TTV negatif hastaların ise 3 (%37,5)'ünde transfüzyon öyküsü vardı. Transfüzyon öyküsü dağılımı bakı-

mından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (ki-kare=1,01; $p=0,315$). TTV pozitif olanların 11 (%44,0)'inde, TTV negatif olanların ise 5 (%62)'inde cerrahi öyküsü bulunmakta idi. Cerrahi öyküsü dağılımı bakımından da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (ki-kare=0,83; $p=0,362$).

TTV pozitif olan hastaların 11 (%44,0)'inde Evre 1, 11 (%44,0)'inde Evre 2, 3 (%12,0)'ünde Evre 3 yağlanma saptandı. TTV negatif olanların ise 7 (87,5)'sinde Evre 1, 2 (%12,5)'sinde Evre 2 yağlanma saptanırken, bu gruptaki hiçbir hasta Evre 3 değildi.

TTV pozitif grubunda yağlanma derecesinin (2+3=%56) TTV negatif grubuna (%12,5) göre daha fazla olduğu görülmektedir. Fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Fisher's Exact test $p=0,038$). TTV (-) ve TTV (+) grupların BKİ ortalamaları birbirlerine göre istatistiksel anlamlılık göstermedi ($t=1,51$; $p=0,170$).

Kontrol grubunda ise TTV pozitif ve TTV negatif olgular karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, cerrahi işlem, kan transfüzyonu, BKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda ALT ve AST seviyeleri en az normalin 1,5 katından yüksekti. Kontrol grubunda ise ALT ve

AST seviyeleri normal değerler arasında idi. Ancak, her iki grup arasında TTV pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Zaten nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı varlığında da klinik tanı ile karaciğer fonksiyon testleri histolojik tutulumun gösterilmesi açısından yol gösterici değildir.¹¹ Bu da TTV pozitifliği ile ALT-AST seviyeleri arasında direkt bir korelasyon olmadığını düşündürmektedir. Bizim bu savımızı destekleyen, TTV pozitif ve TTV negatif hasta grupları arasında ALT ve AST seviyeleri açısından önemli fark saptanmayan yayınlar da bulunmaktadır.¹²

Kronik viral hepatitlerle karaciğer yağlanması arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma olduğu bilinmektedir. Kronik C hepatitli hastalarda karaciğer yağlanma oranı %31-72 arasında bildirilmiştir.¹² Kronik C hepatitli hastalarda steatoz, histolojik aktiviteyi ve fibrozisi belirgin olarak artırmaktadır.¹³ Steatozun derecesi ile fibrozis arasında anlamlı korelasyon bulunmaktadır.¹⁴ Kronik C hepatitli hastalarda steatoz ile inflamasyonun fibrozis için yegâne bağımsız bir prediktör olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Ancak aynı durum kronik B hepatitli hastalarda bildirilmemiştir.

Tokita ve ark. da yeni keşfedilen insan virüsü TTV'nin nonalkolik steatohepatitli hastaların histolojik bulgularına herhangi bir etkisinin olup olmadığını araştırmışlardır. TTV'nin birincil etki

olarak hepatositlerde yağ birikimi üzerine etkisinin olmayabileceğini, ancak TTV genotip 1'in hastalarında karaciğer hücrelerinde nekrozis/inflamasyon derecesinde ve hepatik fibrozis üzerine etkili olabileceğini göstermişlerdir.¹⁶

Bizim çalışmamızda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda da, kontrol grubunda da TTV pozitif ve TTV negatif hastalar arasında BKİ bakımından herhangi bir fark saptanmamıştır. Bu da bize obezite ile TTV arasında herhangi bir korelasyonun olmadığını düşündürmektedir. Bununla ilgili olarak literatürde herhangi bir bilgiye rastlanmamıştır.

SONUÇ

Sağlıklı kontrol grubunda ve nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hasta grubunda TTV seroprevalansı açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark olmamasına rağmen, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastalarda steatoz derecesi bakımından orta ve ileri olanlarda, hafif olanlara göre daha yüksek oranda TTV seroprevalansı saptanmıştır. Bu da, TTV varlığının steatozu olan kişilerde steatozun derecesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için olgu sayısı fazla olan seriler ile çok sayıda yayın yapılmasına gerek vardır.

KAYNAKLAR

1. 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(1):92-7.
2. 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 Res* 1998;10(1):1-16.
3. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Birkenmeyer LG, et al. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6):3177-82.
4. Miyata H, Tsunodo H, Kazi A, Yamada A, Khan MA, Murakami J, et al. Identification of a novel GC-rich 113-nucleotide region to complete the circular, single-stranded DNA genome of TT virus, the first human circovirus. *J Virol* 1999;73(1):3582-6.
5. Mulijono DH, Nishizawa T, Tsudo F, Takashi M, Okamoto H. Molecular epidemiology of TT virus (TTV) and characterization of two novel TTV genotypes in Indonesia. *Arch Virol* 2001;146(7):1249-66.
6. 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(3):233-9.
7. Simmonds P, Davidson F, Lysett C, Prescott LE, MacDonald D, Ellender J, et al. Detection of novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products. *Lancet* 1998;352(9123):191-5.
8. Cossart Y. TTV-A virus searching for a disease. *J Clin Virol* 2000;17(1):1-3.
9. Tanaka Y, Mizokami M, Orito E, Ohno T, Nakano T, Kato T, et al. New genotypes of TT virus (TTV) and a genotyping assay based on restriction fragment length polymorphism. *FEBBS Lett* 1998;437(3):201-6.

10. Poynard T, Ratzu V, Mchutchison J, Manns M, Goodman Z, Zeuzem S, et al. Effect of treatment with peginterferon or onterferon alfa-2b ad ribavirin on steatosis in patients infected with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38(1):75-85.
11. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation pf patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111(6):473-8.
12. Bach N, Thung SN, Schaffner R. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis. A comparative analysis. *Hepatology* 1992;15(4):572-7.
13. Monto A. Hepatitis C and steatosis. *Semin Gastrointestinal Dis* 2002;13(1):40-6.
14. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progresion of liver damage of chronic hepatitis C patients and corelates with spesific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33(6):1358-64.
15. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus and alcohol. *Hepatology* 2002;36(3): 729-36.
16. Tokita H, Murai S, Kamitsukasa H, Yagura M, Harada H, Hebisawa A, et al. Influence of TT virus on the histopathological features of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res* 2001;19(3):197-211.