

## DERLEMELER

# Viral Hepatitlerin Histopatolojisine Genel Bir Yaklaşım<sup>A</sup>

A GENERAL APPROACH TO HISTOPATHOLOGY OF VIRAL HEPATITES

Cemal GÜNDOĞDU\*

\* Yard.Doç.Dr.Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji ABD, ERZURUM

Birçok viral ajan (Epstein Barr virusu, sitomegalovirus, sarı humma virusu ve herpes virusu gibi) ara sıra karaciğeri tutarı sistemik enfeksiyonlara neden olabilir (1). Ancak viral hepatit terimi genel olarak özel karaciğer seçici (hepatotropik) virusların oluşturduğu primer karaciğer enfeksiyonları için kullanılır. Karaciğerin bu ajanlarla saldırıya uğraması semptom vermeyen gizli bir enfeksiyondan akut ikterik hepatite, kronik aktif hepatite, kronik persistan hepatite, fulminan viral hepatite kadar değişen farklı tablolara yol açar. Ya da bunları takip eden veya enfeksiyonu geçirme öyküsü bulunmayan kişilerde asemptomatik taşıyıcılık söz konusu olabilir.

Günümüzde hepatotropik virüs olarak HAV, HBV, HCV, HDV, HEV'ları bilinmektedir (2-6). Diğer Non A ve Non B viruslar tartışmalıdır. Bunlardan HAV ve HEV'ları histopatolojik olarak akut viral hepatit, akut fulminan hepatit yaparlar ve genellikle hafif ve asemptomatik seyir gösterirler (1,4,6). HBV, HCV, HDV'ları akut viral hepatit, akut fulminan hepatitten başka kronik hepatit (kronik persistan hepatit, kronik aktif hepatit) yaparlar (1,4). Ayrıca HBV'da asemptomatik taşıyıcılıkta söz konusudur (1,3,7).

Hastalığın belirlenmesinde virolojik ve immünolojik teknikler, klasik histopatoloji, immunohistokimyasal yöntemler, elektronmikroskopi ve son zamanlarda dokuda viral genomları belirlemek için in situ hibritizasyon ve PCR (Polymerase chain reaction) yöntemlerinden yararlanılmaktadır (8). Bu bölümde viral hepatitlerin histopatolojik özellikleri tartışılacaktır.

Hastalığın şiddeti ve süresiyle ilişkili histopatolojik değişiklikler ortaya çıkmaktadır (1,9). Histopatolojik değişiklikler bir biopside akut hepatiti, fulminan hepatiti,

kronik persistan hepatiti, kronik aktif hepatiti belirlemeyi sağlar. Klasik ışık mikroskopik bulgular viral hepatitin tipini kesin olarak belirlemeye yeterli olmamaktadır. Benzer bulgular başka etiyolojik etkenlerle de ortaya çıkmaktadır. Bazı histopatolojik bulgular spesifik türler için diagnostik olmamakla birlikte önemli tanı kriterlerini oluşturur. İmmunohistokimyasal yöntemlerle dokuda HAV, HBsAg ve HBcAg tesbit edilebilir (9-11). Elektronmikroskopik çalışmaların değeri sınırlıdır. Elektronmikroskopta görülen yapısal ve fonksiyonel değişiklikler bütün tiplerde aynıdır (9). Ancak hepatit B virüsünün yapısıyla ilişkili elektronmikroskopik ve immunoelektronmikroskopik bulgular belirlenmiştir. Karaciğer hücrelerinin nükleuslarında HBcAg, sisternalarının içinde ise HBsAg belirlenmiştir (1,9). Karaciğer hücrelerinin nükleuslarında HBcAg, sisternalarının içinde ise HBsAg belirlenmiştir (1,9). Bunlarla birlikte histopatolojik çalışmalarda kliniko-epidemiolojik anamnez ve serolojik bilgilerden yararlanılmaktadır.

## PATOGENEZ

Hepatotropik viruslar karaciğer hücrelerine iki şekilde etki yapar:

1. Doğrudan hücresel etki (viral sitotoksosite)

2. Viral ya da viruslara bağlı hepatosit antijenlerine karşı gelişen immün yanıtın virusla enfekte hepatositleri zedelemesi (12-14).

HBV, HCV'da immünolojik mekanizmalar HAV, HEV, HDV'da direkt sitopatik etki ön plandadır. Ancak her iki mekanizma birliktede rol oynayabilir (14). Virusa özel antijenler ya da virüsün değişikliğe uğrattığı hücre membran antijenlerine karşı T8 (sitotoksik/supressor) hücrelerinin KC hücrelerini zedelediği düşünülmektedir. Akut viral hepatitte yeterli bir immün reaksiyon hücresel zedelenmeye neden olsa da aynı zamanda virüsü da ortadan kaldıracığından kendiliğinden sınırlanan, iyileşen bir akut hepatit ya da semptomsuz enfeksiyon gelişecektir. Yoğun bir immün reaksiyon ise fulminan yaygın KC nekrozuna neden olacaktır. Ancak virüsü tamamen ortadan kaldırılabileceğinden ağır KC nekrozunu atlatan kişilerde kronik hastalık seyrek görülür. Çok az bir immün reaksiyon geliştiren ve virüsü ortadan kaldı-

**Geliş Tarihi:** 09.02.1995

**Yazışma Adresi:** Cemal GÜNDOĞDU  
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Patoloji ABD, 25240 ERZURUM

<sup>A</sup> *A dan E ye Viral Hepatitler Sempozyumu 24 Mart 1994 ERZURUM'da tebliğ olarak sunulmuştur.*

ramayan kişilerde viral antijenleri örneğin HBcAg ya da virüsün değişime uğrattığı hücrenin kendi antijenlerini bulunduran hepatositlerin varlıklarını koruyarak düşük şiddette yıkıma süreklilik kazandırır. Bu durum ise kronik hepatit gelişimine yol açar.

Taşıyıcılık durumunda ise immün reaksiyonun hiç olmamasına bağlı olarak vireminin sürüp gitmesi ancak KC zedelenmesinin çok az olması ya da hiç olmaması şeklinde seyir gösterir.

## KLİNİK SENDROMLAR

Viral hepatit enfeksiyonları bir dizi klinik sendroma yol açar. Bunlar:

1. Taşıyıcılık
2. Akut hepatit
  - a. İkterik
  - b. Anikterik
3. Kronik hepatit
  - a. Kronik persistan hepatit
  - b. Kronik aktif hepatit
4. Massif-submassif hepatik nekroz (Fulminan hepatit)

## TAŞIYICILIK

Enfeksiyonun virolojik ve serolojik göstergelerini bulunduran ancak semptomsuz, gerçekten de karaciğer zedelenmesine ait bulgusu olmayan kişilerdir. Taşıyıcılıkta HBV bulunmaktadır. HCV'da tartışmalıdır. Gelişmiş ülkelerde %0.1-0.5 arasında görülür. Afrika, Asya ülkelerinde ise bu oran %5-15'tir (1). HBsAg pozitif anne taşıyıcılar da perinatal geçiş vardır. Taşıyıcılığa %90-95 oranında neden olur. İmmün sistemi baskılananlarda, multipl plazma ya da kan transfuzyonlarında, hemodiyaliz hastalarında ve mental retardelerde fazladır (1,4).

Morfoloji: Sağlıklı bir taşıyıcıda karaciğer morfolojisi temelde normaldir. Ancak HBV içeren hepatositlerde buzlu cam görünümü vardır. Ayrıca ultrastrüktürel ve immunohistokimyasal olarak HBsAg tesbit edilir. Kronik hepatiti izleyen taşıyıcılarda karaciğer zedelenmesi mikroskopik düzeydedir (1).

## AKUT VİRAL HEPATİT

Tüm hepatotropik viruslar tarafınca oluşturulur (4,15). En çok HAV tarafından oluşturulur. Tanı karaciğer fonksiyon testleri ve serolojik testlerle konur. HBV enfeksiyonlarında subklinik hastalığı izleyen (%10 oranında taşıyıcılık gelişir (1).

Morfoloji: Anatomik değişiklikler bütün viruslar için aynıdır (1,16,17). Bu değişiklikler patognomonik olmayıp diğer viral enfeksiyonlar ve ilaçlara bağlı hepatitlerde de görülür (9).

Makroskopik olarak karaciğer hafif büyümüş, kapsülü gergin ve ödemli, kırmızı ve safra stazının derecesine bağlı yeşil renk almıştır (16,17).

**Tablo 1.** Akut viral hepatitin histopatolojik özellikleri

- Diffüz karaciğer hücre hasarı (=balonlaşma dejenerasyonu)
- Fokal nekroz alanları
- Kupfer hücrelerinde ve sinuzoidleri döşeyen hücrelerde reaktif değişiklikler
- Hepatositlerde rejenerasyon bulguları
- inflamatuvar hücre infiltrasyonu (lenfosit, eozinofil ve nötrofil lökosit)

**Tablo 2.** Işık mikroskopunda görülen hepatosellüler nekroz yapıları

- Fokal (spotty) nekroz
- Köprüleşme (bridging) nekroz
- Panasiner nekroz
- Periportal nekroz

Akut viral hepatitin mikroskopik özellikleri hepatosellüler hasar, rejenerasyon ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (9,15-18). Akut viral hepatitin histopatolojik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Karaciğer hücre zedelenmesinde ilk olarak hepatositler yaygın olarak şişer ve balonlaşma dejenerasyonu adını alır. Endoplazmik retikulumun şişmesine bağlı sitoplazma boş görünümü olup yalnızca dağıntı parçacıklar halinde sitoplazmik kalıntılar izlenir. Bu değişiklikler sentrilobüler bölgede belirgindir. Yağlanma seyrek olarak HCV'de görülür (9). Bu dönemi hücre nekrozu içerir (15,17,18). Işık mikroskopunda görülen hepatosellüler nekroz yapıları Tablo 2'de gösterilmiştir.

—Fokal Nekroz: Hücre nekrozu iki şekilde görülür. Birincisinde hücre membranlarında yırtılma ve sitoliz söz konusudur. Nekrotik hücreler kaybolmuş izlenimi verir. Hücrelerin kalktığı yerde retikülün çatısı çöker, ikincisinde hücre ölümü daha belirgindir. Sitoplazma eozinofilikleşir, nükleus yapıları koyulaşır, küçülür, sonra da kaybolarak asidofilik (Councilman) cisimcikleri ortaya çıkar. Daha sonra bunlar makrofajlar tarafından ortadan kaldırılır ya da disse mesafesine atılır. Councilman cisimcikleri ayırt ettirici özellikte ancak viral hepatit için patognomonik değildir (1).

—Köprüleşme Nekrozu: Ciddi ataklarda hepatosit gruplarında litik nekroz şeklinde ortaya çıkar. Sıklıkla perivenüler lokalizasyon gösterir. Nekroz santral-santral, santral-portal, portal-portal şeklindedir. Akut viral hepatitte santral portal nekroz görülür. Bu asinusun üçüncü zonunun nekrozu olarak da bilinir.

—Panasiner Nekroz: Bir asinusun tamamını kapsayan yani üç zonunu içeren nekrozlara denir. Fulminan hepatitte geniş alanlar şeklinde görülür. Panasiner nekrozlu akut hepatitte hepatosit kaybı, portal bölgede duktus benzeri yapı proliferasyonu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır.

—Periportal Nekroz: Portal ve periportal inflamatuvar infiltrasyonla birlikte periportal hepatositlerde nek-

roz vardır. Bazı yazarlar tarafından kronik aktif hepatite geçişin ilk belirtisi olarak kabul edilir (17). Portal alanda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu hakimdir. Bu nekroz tipi yanlılıkla kronik aktif hepatit tanısı konmasına yol açabilir (9,17).

Hastalığın şiddetli döneminde reaktif ve iltihabi değişiklikler ortaya çıkar. Kupffer hücrelerinde ve sinuzoidlerde belirgin hipertrofi ve hiperplazi, portal bölgede özellikle lenfosit, makrofaj, nadiren eozinofil ve nötrofil lökosit içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu olur. Arasına hepatik lobul içerisinde hücre nekroz odaklarında iltihabi hücreler görülebilir. İkterik hepatitlerde hepatositlerde safra pigmenti, kanaliküllerde safra tıkaçları görülebilir (15,16,18).

Histopatolojik yapıda köprüleşme nekrozu ve periportal nekroz kronikleştirmenin göstergesi olarak kabul edilmektedir ancak süre önemlidir (9,16,17).

HAV'da periportal inflamasyon ve nekroz, perivenuler kolestazis daha sık görülür. HBV'da lenfoid hücrelerin parankime infiltrasyonu hakimdir. HCV'da portal bölgede germinal merkezleri olan veya olmayan lenfoid folliküler görülür. HDV süperenfeksiyonlarında nekroz ve inflamasyon diğerlerine göre daha şiddetlidir. HEV'nun histopatolojik özellikleri Hepatitis A'ya benzer (17).

Akut viral hepatitlerde özellikle HAV'a bağlı olanlarda tam iyileşme olabilir. Yaklaşık %1'i fulminan seyreder. Fulminan hepatit HDV enfeksiyonlarında sık, HAV'da ise seyrek görülür. Bunların %10-30'u olayı atlattır, diğerleri submassif massif karaciğer nekrozu ile ölüme gider. HAV ve HEV enfeksiyonları kronikleşmez. Akut hepatitlerin %5-10'u kronikleşir. Kronikleşme HBV, özellikle HBV+HDV ve HCV hepatitlerinde görülür. Bu hastalarda siroz olabilir veya olmayabilir. Bazen hepatosellüler karsinom gelişebilir (1,17,19).

## KRONİK HEPATİTLER

Semptomatik, biokimyasal ve serolojik olarak inflamatuvar karaciğer hastalığının düzelme olmaksızın altı aydan uzun sürmesine kronik hepatit denir. Kronik hepatitin iki alt grubu vardır.

### 1. Kronik Persistan Hepatit

### 2. Kronik Aktif Hepatit

Kronik persistan hepatit daha benign karakterli olup; hepatik fonksiyonlarda ciddi bozukluk olmadan enfeksiyon tablosu aylar ya da yıllarca devam eder. Kronik aktif hepatit progressif seyir gösterir. Siroza, Karaciğer yetmezliğine ve ölüme neden olur (1,9).

Kronik hepatitlerin çoğu viral hepatitlere (HBV, HDV, HCV) bağlı olmakla birlikte;

Wilson hastalığı,

Alfa-1 antitripsin eksikliği,

Kronik alkolizm,

İlaç reaksiyonları (INH, metildopa, metotreksat),

Otoimmün hepatit (lupoid hepatit),

**Tablo 3.** Kronik Persistan Hepatitin histopatolojik özellikleri

### SABİT BULGULAR

Asineryapı korunmuş

Portal bölgede lenfosit hakimiyeti kronik inflamasyon

Portal bölgenin sınırları keskin olarak bellidir.

Picemeal (yama) nekrozu yoktur.

### DEĞİŞKEN BULGULAR

Zayıf portal fibrozis

Portal bölgede lenfoid folliküller

Safra duktus lezyonları

HBsAg içeren buzlu cam görünümü hepatositler

HBcAg içeren tanecikli nükleuslar

Superimpoze olmuş akut hepatit bulguları

Siroz

Skleroan kolanjitiste etiyoloji de rol oynar (20-23).

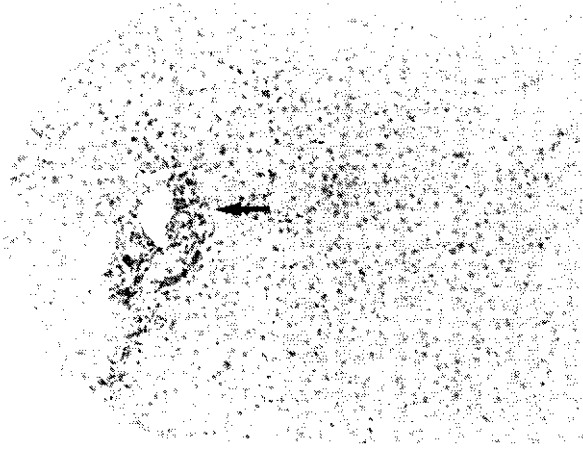
Histopatolojik bulgular patognomonik olmamakla birlikte; HBV'da buzlu cam görünümü, tanecikli nükleuslu hepatositler HCV'unda hafif yağlı dejenerasyon, yoğun asidofilik cisimler, intraasiner yoğun lenfositik infiltrasyon, parankimal dev hücreler, portal bölgede lenfoid folliküller oluşturabilen yoğun lenfoid hücre infiltrasyonu ve hepatik tipe safra duktus lezyonları izlenir.

HDV'unda ise parankimal ve portal aktivite daha şiddetlidir (20). Akut Hepatitis B'nin %5-10'u kronikleşir. Çoğu kronik aktif hepatittir. Perkutan yol dışında buluşma durumunda kronikleşme %10'dur. Kronik Hepatitis C'li hastalarda 5-10 yıl içinde %25'inde siroz gelişir (1,20).

## KRONİK PERSİSTAN HEPATİT

Kronik persistan hepatit HBV, HCV, nadiren HDV (ko-primer HBV enfeksiyonu ve HDV süperenfeksiyonu) enfeksiyonu sonucu oluşur (8). Akut hepatit tablosunun iyileşme fazının uzaması da denebilir. Hasta bu dönemde asemptomatiktir, transaminaz seviyeleri yüksektir. HBsAg pozitifliği %20-60'tır (1,4). Karaciğer yapısı iyi korunmuştur. Tam iyileşme yıllar sürer. Çok seyrek olarak kronik aktif hepatite dönüşür. Kronik persistan hepatitin histopatolojik özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir (9,16,20,23).

Portal bölgede lenfosit, makrofaj ve plazma hücre si nadiren nötrofil ve eozinofil infiltrasyonu görülür. Lenfoid folliküller görülebilir. İnfiltrasyon portal bölgede sınırlıdır ve hepatik parankim içine ilerlemez (Şekil 1). Karaciğerin yapısal çatısı korunmuştur (9,16,18,20). Belirgin Karaciğer nekrozu yoktur. Daha da önemlisi lobül sınırında picemeal (yama) nekrozu ve köprüleşme nekrozu yoktur. Kronik persistan hepatitin histolojik bulguları nonspesifik olup drog hasarında, sistemik enfeksiyonda ve primer bilier sirozun erken dönemindeki histolojiye de benzer (9).



**Şekil 1.** Lobüler yapılar korunmuş portal bölgelerle sınırlı inflamasyon (H&Ex40)

## KRONİK AKTİF HEPATİT

Çeşitli etiyolojik nedenlerle oluşan kronik nekrotizan ve fibrozisle seyreden tümüne yakını siroza dönüşümle karakterli karaciğer hastalığıdır.

Etiyolojik Nedenler:

- HBV (en çok), HCV, HDV
- İlaç reaksiyonları,
- Wilson hastalığı,
- Alfa-1 antitripsin eksikliği,
- Otoimmün hepatittir (20,22,24,25).

Ayrıca primer bilier siroz tarafından taklit edilir. Kadınları sık tutar, genellikle genç ve premenopozal yıllarda sık görülür. Viral etiyolojiyi destekleyen serolojik markerler yoktur. Serum IgG seviyesi artmıştır. HLA B1, HLA B8, DRW3, DRW4 genetik predispozisyonu vardır. Kronik aktif hepatitin histopatolojik özellikleri Tablo 4'de gösterilmiştir (9,17,18,20,24).

Histopatolojik özellikler 3 grup altında toplanabilir (20).

### 1. Minimal aktivite (CAH-min)

Portal bölgelerin bütününde periportal piecemeal nekroz yoktur ya da portal bölgenin bir kısmında görülür. Borderlein (sınır olgu) olarak kabul edilir. Kronik persistan hepatitle karıştırılır. Dokularda HBcAg tesbit edilebilir.

### 2. Orta derecede aktivite (CAH-a)

Geniş piecemeal nekrozla birlikte yoğun inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Ancak nekroz hala periportal alanlarla sınırlıdır.

### 3. Ağır aktivite (CAH-b)

Periportal bölgede piecemeal nekroz (Şekil 2) ve fibröz septalan kapsar veya periportal piecemeal nekroza ilaveten koprüleşme nekrozu vardır. Kö-

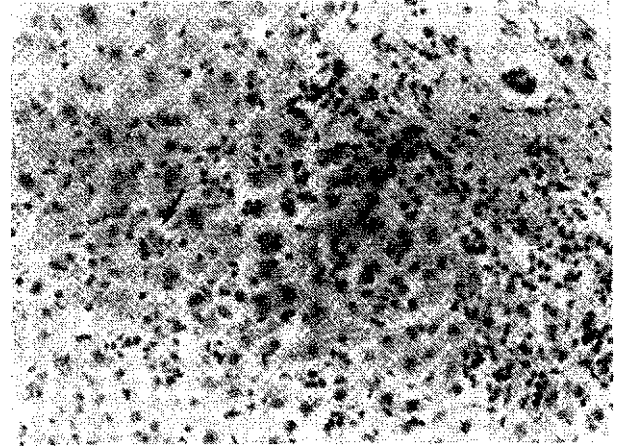
**Tablo 4.** Kronik Aktif Hepatitin histopatolojik özellikleri

#### SABİT BULGULAR

- Portal ve periportal kronik inflamasyon (plazma hücreleri ile birlikte temel olarak lenfositik)
- Periportal yama (piecemeal) nekrozu
- Fokal intraasiner inflamasyon
- Portal bölgenin ağaç yaprağı şeklini alması

#### DEĞİŞKEN BULGULAR

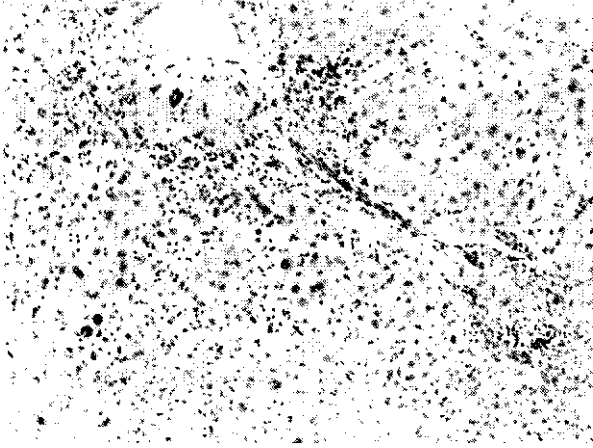
- Fokal nekroz odakları
- Koprüleşme nekrozu
- Aktif ve pasif septa
- Periseptal yama (piecemeal) nekrozu
- Koprüleşme nekrozu sınırında piecemeal nekroz
- Portal bölge Komşuluğunda hepatosit rozetleri
- Karaciğer yapısında bozukluk
- Az sayıda duktus proliferasyonu
- Safra duktus lezyonları (HCV'da daha sık, HBV'da nadir)
- HBsAg içeren buzlu cam görünümlü hepatositler
- HBcAg içeren tanecikli nükleuslar
- Siroz



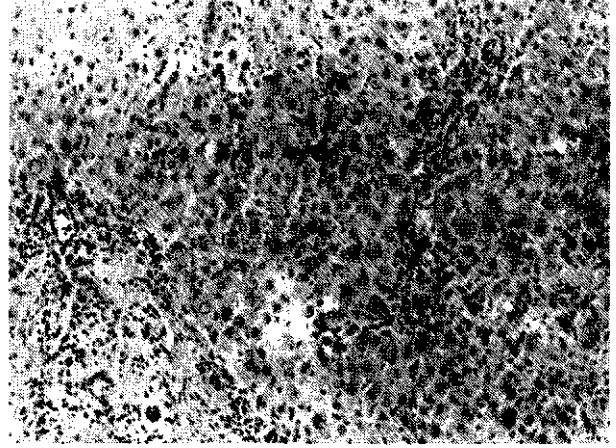
**Şekil 2.** Kronik aktif hepatit'te yama (piecemeal) nekroz (H&EX200)

prüleşme nekrozundan sonra kollabe olmanın sonucu olarak meydana gelen pasif septa aktif septaya eşlik eder (Şekil 3, Şekil 4). Daima değişik derecede asiner bozukluk ve siroz mevcut olabilir. Ağır aktivite HBV'da sık görülür (9,18,26,27). HCV enfeksiyonlarında nadirdir.

Kronik aktif hepatitli hastaların %30'unda daha önce geçirilmiş akut ikterik hepatit öyküsü vardır. HDV süperenfeksiyonlarında hızlı progressif seyir vardır. 1-2 yıl içinde siroz gelişir. HCV'de spontan remisyon görülebilir. 5 yıllık mortalite %25-30'dur (1). Başlıca ölüm nedenleri karaciğer yetmezliği, hepatic ensefalopati, siroz, varis kanaması, hepatosellüler karsinomdur (19,28,29),



Şekil 3. Portal santral köprüleşme nekrozu (H&Ex100)



Şekil 4. Kronik periportal ve portal inflamasyon, fokal intraasiner inflamasyon (H&Ex100)

### SUBMASSİF-MASSİF HEPATİK NEKROZ (FULMİNAN HEPATİT)

Viral hepatitin seyrek görülen şekillerinden biridir. Submassif-massif hepatik nekrozun nedenleri Tablo 5'de gösterilmiştir (20,30-32). Eğer hepatik yetmezlik başlayıp 2-3 hafta içinde ölüme doğru ilerliyorsa "fulminan hepatit", hızlı seyir 3 ay kadar sürmüştü submassif yetmezlik denir. Vakaların %60-65'i viral orjinlidir, en çoğu %35-45'i HBV'a bağlıdır (1).

HDV'nun süperenfeksiyonu akut fulminan hepatitin önemli bir nedenidir. Oldukça ciddi seyredir ve sıklıkla ölüme yol açar.

Makroskopik olarak erken devrede karaciğer normal büyüklüktedir. Geç dönemde büzülmüş, yumuşak ve ağırlığı 500 gr'a kadar azalmıştır. Submassif nekrozda hasta yaşarsa düzensiz, sarı kahverengiden yeşile kadar değişen nodüller görülür (9).

Mikroskopik olarak nekroz tüm lobülü içine almış santral ve midzonal bölgeler harap olmuş, lobül periferleri korunmuştur (1,20). Sıklıkla birçok lobülde tam olarak hepatositler likefiye olmuş sadece portal bölge korunmuş ve birbirine yaklaşmıştır. Bazen de lobülün merkezinde sınırlı hepatositlerde nekroz görülür. Canlılığın devam ettiği bölgelerde çok az inflamatuvar reaksiyon vardır. Genellikle periportal bölgede canlılığını sürdüren hepatositlerde rejenerasyon aktivitesi, kupfer hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi olur (9,16,28,20,33). Rejenerasyondan sonra karaciğer çatısı yenilenirse skar çok az ya da hiç gelişmeyebilir (9,20). Bundan dolayı postnekrotik siroz sık görülmez. Mortalite %25-90'dır (1).

### KAYNAKLAR

1. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Robbins Pathologic Basis of Disease. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989:911-80.

Tablo 5. Sübmassif-Massif Hepatik Nekroz nedenleri

- Viral hepatitis
  - Hepatitis A
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
  - Hepatitis D
  - Ko-primer HBV enfeksiyonu
  - HDV super enfeksiyonu
  - Hepatitis E
- Herpès simpleks virus enfeksiyonuna bağlı akut hepatitis
- İlaç alımına bağlı hepatitler (halotan v.s.)
- Zehirlenmeye bağlı hepatitler (Amanita phalloides mantarının mikotoksini v.s.)
- Diğer nedenler
  - iskemik karaciğer hücre nekrozu
  - Hepatik venlerin obstrüksiyonu
  - Karaciğerin yaygın malign infiltrasyonu
  - Wilson hastalığı
  - Mikrovesiküler steatozis
  - Otoimmün kronik aktif hepatit
  - Kronik hepatitis B'nin reaktivasyonu
  - Hipertermi
  - Karaciğer transplantasyonu
  - Parsiyel hepatektomi

2. Brillanti S, Foli M, Gaiani S, Masci C, Miglioli M, Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. Lancet 1993; 341 (8"843):464-5.

3. Czaja AJ. Chronic hepatitis C virus infection -A disease in waiting? New Eng J Med 1992; 327:1949-50.

4. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. 9th ed. London: Blackwell Scientific Publications 1993:260-92.

5. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu KE, Quinn T. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Tuikey. Lancet 1993; 341:1561-2.

6. Tsarev SA, Emerson SU, Tsareva TS, Yarbough PO, Lewis M, Govindarajan S et al. Variation in course of hepatitis E in experimentally infected cynomolgus monkeys. *J Infect Dis* 1993; 167:1302-6.
7. Chaulhary RK, Perry E, Hicks F, Mac Lean C, Morbey M. Hepatitis B and C infection in an institution for the developmentally handicapped. *New Eng J Med* 1992; 327:1953.
8. Foster GR, Thomas HC. Recent advances in the molecular biology of hepatitis virus: Mutant virus and the host response. *Gut* 1993; 34:1-3.
9. Huang S, Fisher M. Pathology of Viral Hepatitis. In: Farber E, Phillips MJ, Kaufman N, eds. *Pathogenesis of Liver Diseases*. Baltimore: Williams and Wilkins 1986:153-98.
10. Dusheiko G, Paterson A. Hepatitis B core and surface antigen expression in HBeAg and HBV DNA positive chronic hepatitis B: Correlation with clinical and histological parameters. *Liver* 1987; 7:228-32,1987.
11. Paradinas FJ, Davies DR, Supran EM, Viola L, Marigold JH. Histopathology and localization of viral antigens in the liver of HBsAg positive homosexuals. *Histopathology* 1981; 5:623-71.
12. Botarelli P, Brunette MR, Minutello MA, Calvo P, Unutmaz D, Weiner AS et al. T Lymphocyte response to hepatitis C virus in different clinical courses of infection. *Gastroenterology* 1993; 104:580-7.
13. Chen G, Karayiannis P, McGarvey MJ, Lever AML, McDonald SA, Scutly U et al. Subclasses of antibodies to hepatitis B core antigen in chronic HBV infection: Changes during treatment with alpha interferons and predictors of response. *Gut* 1989; 30:1123-8.
14. Dienes HP, Pureed RH, Popper H, Panzetto A. The significance of infections with two types of viral hepatitis demonstrated by histologic features in chimpanzees. *J Hepatol* 1990; 10:77-84.
15. Kryger P, Christoffersen P. Liver histopathology of the hepatitis A virus infection: A comparison with hepatitis type B and non-A non-B. *J Clin Pathol* 1983; 36:650-41.
16. Ruebner BH, Montgomery CK, Frenc SW. *Diagnostic Pathology of the Liver and Biliary Tract*. 2nd ed. New York: Hemisphere Publishing Corporation 1991:49-80.
17. Scheuer PJ. Viral hepatitis. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, eds. *Pathology of the Liver*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1987:202-23.
18. Scheure PJ. *Liver Biopsy Interpretation*. 4th ed. London: Bailliere Tindall, 1989:66-131.
19. Takeda S, Shibata N, Marishima T, Harada A, Nakao A, Talagi H et al. Hepatitis C virus infection in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1992; 70:2255-9.
20. Banchi L, Spichtin HP, Gudat F. Chronic hepatitis. In: MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PS, eds. *Pathology of the Liver*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1987:310-41.
21. Lefkowitz JH, Schiff ER, Davis GL, Perrillo RP, Lindsay K, Bodenheimer HC et al. Pathological diagnosis of chronic hepatitis C: A multicenter cooperative study with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104:595-603.
22. Zwiener RJ, Fielman BA, Squires RH. Chronic hepatitis B in adopted Romanian children. *J Pediatr* 1992; 121:572-4.
23. Hsing CH, Leu F, Tsao TY, Wang J, Tang HS. Extracellular matrix alteration in chronic hepatitis. *Chung Hua I Hsueh TsaChih* 1991; 48:259-66.
24. Bach N, Thung SN, Schaffer F. The histological features of chronic hepatitis C and autoimmune chronic hepatitis: A comparative analysis. *Hepatology* 1992; 15:571-2.
25. Verme G, Amoroso P, Lettieri G, Pierri P, David E, Sessa F et al. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. *Hepatology* 1986; 6:1303-71.
26. Hoofnagle JH, Bisceglie AM, Waggoner JG, Park Y. Interferon alpha for patients with clinically apparent cirrhosis due to chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; 104:1116-21.
27. Maddrey WC. Chronic hepatitis. *Dis Mon* 1993; 39:53-125.
28. Sugimura H, Fukazawa T, Saitoh M, Nakamura K, Shimada H, Ohtsubo K. The histopathology of the liver in order patients with hepatitis B virus surface antigenemia. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1991; 419:409-15.
29. Wejstal R, Lindberg J, Lundin P, Norkrans G. Chronic non-A, non-B hepatitis. A long term follow-up study in 49 patients. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22:1115-22.
30. Craig JR, Govindarajan S, De Cock KM. Delta virus hepatitis histopathology and course. *Pathol Annu* 1986; 21:1-21.
31. Feray C, Gigou M, Samuel D, Reyas G, Bernuau J, Reynes M et al. Hepatitis C virus RNA and hepatitis B virus DNA in serum and liver of patients with fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 1993; 104:549-55.
32. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, Silva MO, Cheinquer H, Findor A et al. Fulminant or subfulminant non-B viral hepatitis: The role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 1993; 104:556-62.
33. MacSween RN. The histopathology of viral hepatitis and its sequelae. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1983; 10:13-20.