

Hepatit B Virusu'na Bağlı Kronik Karaciğer Hastalığında Kompleman Aktivasyonu

Dr. Hakan BOZKAYA , Dr. Ümit ÖLMEZ, Dr. Hüseyin TUTKAK,
Dr. Özden UZUNALIMOĞLU, Dr. Hülya ÇETİNKAYA, Dr. Güner TOKGÖZ

Özet: HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalığının patogeneğinde immün sistemin rolü olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada immün sistemin nonspesifik efektör mekanizmalarından biri olan kompleman sisteminin rolü B virusuna bağlı kronik aktif hepatit (KAH) ve sirozlu olgularda araştırılmıştır. Terminal kompleman aktivasyon ürünü SC5b-9'un kan düzeyleri, B virüsüne bağlı KAH ve siroz vakalarında artmış olarak bulundu (sırasıyla; $p<0.0001$, $p<0.05$). KAH'da görülen daha belirgin artış SGOT aktivitesiyle korelasyon gösterirken, sirozda böyle bir korelasyon saptanmadı. Sirotiklerde nativ ürün (C3, C4) düzeylerinde belirgin bir azalma gözlemlendi (sırasıyla; $p<0.0001$, $p<0.0001$). Sirotiklerde C3-PTZ (Protrombin Zamanı) arasında ortaya konan negatif korelasyon KAH'da saptanmadı. KAH olgularının C3 düzeylerindeki düşüklük anlamlı değilken, C4 düzeylerinde kontrole göre istatistiksel anlamlı azalma vardı ($p<0.01$).

Sonuç olarak, KAH'da görülen SC5b-9 düzeylerindeki artışın hastalık aktivitesi ile ilişkili olabileceği ve nativ ürün düzeylerinde ortaya çıkan azalmanın hepatik sentez yetersizliğinden ziyade kompleman aktivasyonuna bağlı olabileceği akla gelmektedir. Sirotiklerde ise nativ protein düzeylerindeki daha belirgin azalma ve C3-PTZ korelasyonunun varlığı, nativ ürün düzeylerindeki azalmanın hepatik sentez bozukluğu ile ilgili olduğunu düşündürmektedir. Sirotiklerde KAH'e göre daha az belirgin SC5b-9 artışına ek olarak, SC5b-9 ve SGOT arasında bir korelasyonun bulunmaması, sirotiklerdeki kompleman aktivasyonu mekanizmalarının KAH'den farklı olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kompleman, kompleman aktivasyonu, hepatit B virus, kronik aktif hepatit, siroz.

Summary: COMPLEMENT ACTIVATION IN PATIENTS WITH HEPATITIS B VIRUS-RELATED CHRONIC LIVER DISEASES

It is well known that the immune system plays an important role in the pathogenesis of HBV-related chronic liver diseases. In this study, the role of the complement which constitutes one of the nonspecific effector mechanisms of the immune system was studied in patients with HBV-related chronic active hepatitis (CAH) and cirrhosis. Blood levels of SC5b-9, and activation product of the terminal complement complex, were significantly higher in HBV-related CAH and cirrhosis (respectively $p<0.0001$ and $p<0.05$). Higher SC5b-9 levels in CAH patients correlated with SGOT levels although such a correlation was not noted in cirrhotic. In cirrhotics there was a significant decrease in native complement levels (C3, C4) compared with controls (respectively $p<0.0001$ and $p<0.0001$). Presence of an inverse C3-PTZ (Prothrombin Time) correlation in cirrhotics was not found in CAH patients. Lower C3 levels in CAH patients lacked statistically significance although C4 levels were significantly lower than controls ($p<0.01$).

In conclusion, it seems increased blood levels of SC5b-9 in CAH patients could be related to diseases activity and decreased blood levels of native complement could be due to complement activation rather than diminished hepatic synthesis. In cirrhotics significantly lower native protein levels and presence of C3-PTZ correlation were thought to reflect diminished hepatic synthesis of these native proteins. In spite of a significant increase in SC5b-9 levels in cirrhotic, the absence of an adverse SC5b-9-SGOT correlation were thought to suggest a different mechanism of activation of complement system in CAH and cirrhotic patients.

Key Words: Complement, complement activation, hepatitis B virus, chronic active hepatitis, cirrhosis.

Kompleman sistemi geçmişte yalnızca infeksiyonlara karşı bir savunma sistemi olarak düşünülüyordu. Sistemin immün sistemin diğer komponentleri ve immün yanıtta rol oynayan efektör mekanizmalarla olan ilişkileri ise, yakın geçmişte yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Ayrıca kompleman sisteminin aktivasyonunu duyarlı ve spesifik olarak ölçebilen yöntemler de, son yıllarda geliştirilebilmiştir.

HBV (hepatit B virusu) aracılığı ile ortaya çıkan kronik karaciğer hastalığının patogeneğinde immün sistemin rol aldığı kabul edilmektedir. Bu nedenle HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalığında, immün sistemin bir parçası olan ve immün yanıtı oluşturan efektör mekanizmaları birçok noktada etkileyen kompleman sisteminin rolünün araştırılması gereklidir. Bu noktada, bazı kompleman proteinlerinin karaciğerde sentezlendiği de hatırlanmalıdır (1). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalar HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalıklarında, kompleman sisteminde bazı bozuklukların olduğunu ortaya koymaktadır (2,3). Ancak bu çalışmalarda ya nativ kompleman proteini düzeyleri ya da az sayıda vaka gruplarında, sistem proteinlerinin katabolik hızları ölçülmüştür. Oysa HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalığında bir taraftan immün efektör mekanizmalar harekete geçmekte, diğer taraftan hepatik fonksiyonların giderek bozulmasıyla kompleman proteinlerinin sentezi azalmaktadır. Bu noktada, sistemin aktivasyonunu duyarlı olarak değerlendirecek yöntemlerin kullanılmasına gereksinim vardır.

Yapılan çalışmalarda B virusuna bağlı kronik karaciğer hastalığında, düşük nativ ürün düzeylerinin azalmış sentezin yanı sıra artmış katabolizmaya da bağlı olabileceği speküle edilmiş, C1 ve C3'ün fraksiyonel katabolik hızları artmış olarak bulunmuştur (3,4). Bu çalışmada HBV ile infekte hepatositlere karşı bir immün atağın olduğu kronik aktif hepatitlerde (KAH) ve dekompanse aşamaya gelmiş, sentez fonksiyonları bozulmuş sirozlu hastalarda kompleman kompleksi (TCC) ile ilgili aktivasyon ürünü SC5b-9, EIA (enzym immunoassay) ile ölçüldü. SC5b-9, terminal kompleman kompleksinin iki ana formundan solubl olanıdır. Yağda erir analogun tersine membranın lipid tabakasına girmez; vitronektin olarak adlandırılan bir plazma proteinine bağlanır;

sistem aktive olunca kandaki değeri yükselir (5). Bu çalışmada SC5b-9 ölçümü, nativ komponentlerde olmayıp komplekste ortaya çıkan yeni antijenik determinantlara karşı geliştirilmiş monoklonal antikörlerle, EIA kullanılarak gerçekleştirildi.

HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışma toplam 40 hasta ve 33 sağlıklı kontrole gerçekleştirildi. Hastaların 20'sini HBsAg (+) KAH (16 erkek, 4 kadın; yaş ortalaması 37.5), diğer 20'sini ise HBsAg (+) siroz (16 erkek, 4 kadın; yaş ortalaması 39.8) oluşturuyordu.

Kronik aktif hepatit ve siroz tanıları, klinik öykü ve laboratuvar bulguları (transaminazlar ve diğer biyokimyasal parametreler, abdominal ultrasonografi, endoskopi) doğrultusunda, karaciğer biyopsi materyallerinin histopatolojik incelenmesi ile kondu.

Hastaların hiçbirinde kompleman aktivasyonuna yol açabilecek akut ve kronik infeksiyon, travma, kollajen-vasküler hastalık, malignite, glomerülonefrit, aterosklerotik kalp hastalığı veya immünolojik mekanizma aracılıklı bir başka karaciğer hastalığına ait kanıt yoktu. Hastaların tümü hospitalize idi ve herhangi bir immünomodülatör ilaç kullanmıyorlardı. Hastaların karaciğer biyopsileri gerçekleştirildikten bir hafta sonra kan örnekleri toplandı.

Nativ kompleman düzeyleri (C3, C4), kan örnekleri alındıktan sonra bekletilmeden turbidimetre ile ölçüldü.

SC5b-9 ölçümü için venöz kan örnekleri direkt olarak ethylenediamino tetraacetic acid (EDTA)'lı tüplere alındı ve en geç bir saat içinde 1200 g'de 10 dakika santrifüjden sonra süpernatantlar -70 santigrad derece derin dondurucuya kondu.

SC5b-9 analizi: Terminal kompleman kompleksi aktivasyon ürünü SC5b-9 nativ kompleman faktörlerinde olmayan, aktivasyon ürünlerinde bulunan neoepitoplara özgü monoklonal antikörlerle enzim immunoassay (EIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü (5). Polisitren mikropלקlar (Linbro), aktive C9'da ortaya çıkan bir neoepitopa özgü fare monoklonal antikoru aE11 (IGRI,

Tablo 1 : Hasta ve kontrol grubuna ait veriler.

	YAŞ (Yıl)	SC5b-9 (AU/ml)	C3 (mg/dl)	C4 (mg/dl)	SGOT (U/L)
KAH	37.5 ± 2.8	2.96 ± 0.42	51.92 ± 3.80	16.02 ± 1.18	153.1 ± 28.8
Siroz	39.8 ± 3.4	1.44 ± 0.23	31.45 ± 2.85	11.56 ± 1.71	74.9 ± 5.6
Kontroller	32.0 ± 1.45	0.98 ± 0.10	60.96 ± 3.05	21.02 ± 1.12	25.6 ± 1.0

Oslo, Norveç) ile kaplandı. Tavşan anti-human C5 antiserumu (Behring) ikinci antikor tabakası olarak kullanıldı. İkinci antikor tabakasında anti-C5 ve anti-C9 kullanımı arasında çok yakın ilişki bulunduğundan, bu metotda anti-C9 yerine anti-C5 kullanılmıştır.

Son basamakta peroksidazla birleştirilmiş anti-tavşan immünglobülini (Atlantic antibody, USA) eklendi. Substrat olarak 2,2'-azino-di-(3-ethyl-benzthiazoline sulphonic acid) (ABTS) kullanıldı. Sonuçlar Dynatech microplate reader MR 700'de okundu ve milimetrede 1000 Arbitrary Unite (AU) içeren zimozanla aktive serum standart olarak kabul edildi.

İstatistik analiz: Sonuçlar ortalama ± SEM (standard error of mean) olarak verildi. İstatistik analiz student's t testi ve basit lineer regresyon ve korelasyon ile yapıldı.

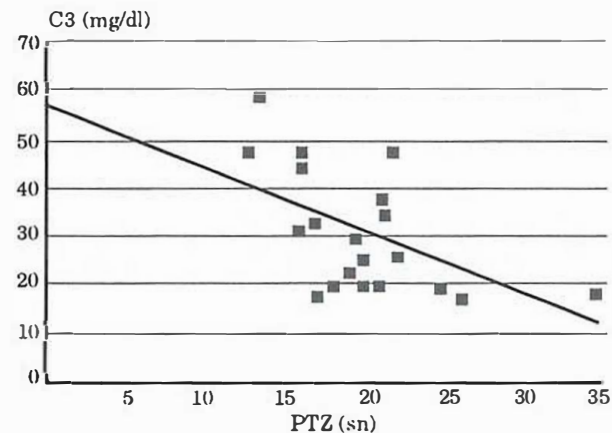
Nativ kompleman (C3, C4) düzeyleri: C3 düzeyi siroz grubunda kontrollere ve KAH'lı hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.0001$), KAH ve kontroller arasında fark gözlenmedi. Siroz grubunda C3-Ptz arasında negatif bir korelasyon vardı ($p < 0.05$) (Şekil 1). Böyle bir korelasyon KAH

grubunda saptanmadı. Siroz ve KAH gruplarının C4 düzeyi kontrollere göre anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.01$). Siroz hastalarındaki C4 düzeylerindeki azalma, KAH vakalarına göre daha belirgindi ($p < 0.05$). Hiçbir grupta C4-Ptz korelasyonu saptanmadı. SC5b-9: KAH ve sirozda kontrollere göre belirgin bir artış dikkati çekiyordu (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p < 0.05$). Bu artış KAH grubunda sirozlara göre daha belirgindi ($p < 0.01$) (Şekil 2). KAH grubunda SC5b-9 düzeyi SGOT değerleri ile istatistiksel anlam taşıyan pozitif bir korelasyon gösteriyordu ($p < 0.01$) (Şekil 3). Siroz grubunda bu korelasyon yoktu.

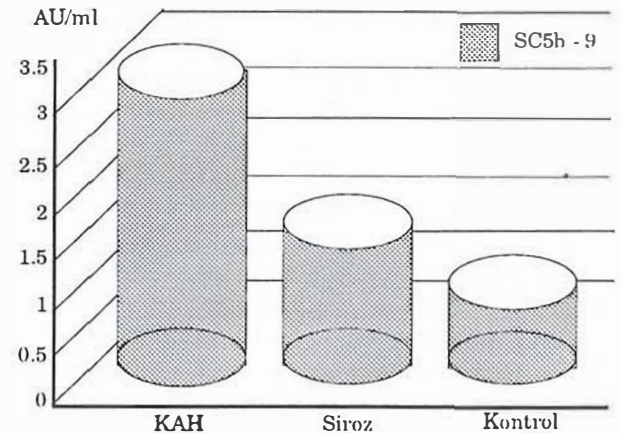
TARTIŞMA

Bu çalışma sonuçları, HBV'na bağlı kronik aktif hepatit ve sirozlu olgularda kompleman sisteminin aktive olduğunu göstermektedir. Bu aktivasyonun KAH grubunda daha belirgin olması, HBV'na bağlı KAH ve sirozda kompleman aktivasyon mekanizmalarının farklı olabileceğini düşündürmektedir.

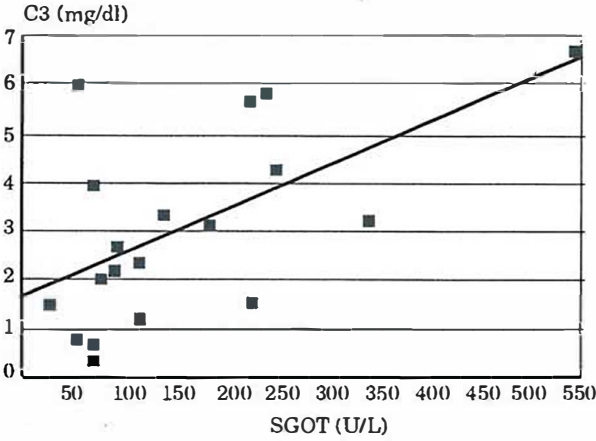
Genel olarak nativ kompleman proteini düzeyindeki düşme ya kompleman proteini sentezinin azalması ya da sistemin aktivasyonuna



Şekil 1 : Sirozlu hastalarda C3-PTZ Korelasyonu



Şekil 2 : Hasta ve Kontrollerde SC5b-9 düzeyleri



Şekil 3 : KAH Olgularında SC5b-9 -SGOT Korelasyonu

bağlı tüketim nedeniyledir. Sirotiklerde nativ kompleman proteini düzeylerinde KAH olgularına göre daha belirgin bir düşme dikkati çekmektedir. Bu, aktivasyona bağlı tüketimden ziyade hepatik fonksiyonlardaki bozulma ile ilgili görünmekte. Çünkü sirotik olgularda C3 ve PTZ arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi. Ayrıca sirotiklerdeki artmış SC5b-9 düzeyleri ile SGOT arasında herhangi bir korelasyon saptanmamış olması ve sirotiklerin SC5b-9 düzeylerinin, KAH'lı olgulara göre daha az oranda artışı bunu destekleyen diğer kanıtlardır. Bununla beraber sirotiklerdeki SC5b-9 düzeylerinde ortaya çıkan artış kompleman sisteminde bir aktivasyonun varlığını göstermektedir. Böylece sirotiklerde nativ kompleman düzeyindeki azalmanın hem kompleman proteini sentezi düzeyinde azalma, hem de sistemin aktivasyonuna bağlı tüketimle ilişkili olduğu ortaya çıkmaktadır. KAH'lı olgularda C3 düzeylerindeki azalma istatistiksel anlam taşımazken, C4 düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir azalma gözlemlendi. SCb5-9 düzeylerindeki belirgin artış, KAH'lı olgularda kompleman sisteminin aktive olduğunu göstermektedir. Bu vakalarda nativ ürün düzeyindeki azalma, daha ziyade kompleman sisteminin aktivasyonu ile ilişkili görünmekte. Zira sentetik fonksiyonları önemli ölçüde korunmuş KAH olgularında, nativ ürün düzeyleri ile PTZ arasında sirozdakine benzer bir korelasyon saptayamadık. Böylece, KAH olgularındaki nativ ürün düzeyindeki düşme hepatik sentez fonksiyonlarındaki bozulma ile ilgili değil, kompleman sisteminin aktivasyonuna bağlı görünmektedir.

KAH olgularında, SC5b-9 ve SGOT arasında ortaya konan korelasyon, kompleman aktivasyonunun hastalık aktivitesi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Önceki çalışmalarda HBV'na bağlı kronik karaciğer hastalığında heterojen vaka gruplarında nativ kompleman proteinlerinin düzeyleri düşük bulunmuş; nativ ürün düzeyindeki bu azalmanın hepatik sentez fonksiyonlarındaki bozulmanın yanı sıra artmış katabolizma nedeniyle tüketime de bağlı olabileceği speküle edilmiştir (2,6). Homojen gruplar oluşturularak yapılan ve kompleman proteini turnover çalışmalarını esas alan araştırmalarda, az sayıda hastadan oluşan gruplarda C1q ve C3'ün fraksiyonel katabolik hızları ölçülmüş; bu çalışmalarda istatistik sonuç bildirilmemiş olsa da, hepatit B virusuna bağlı kronik aktif karaciğer hastalığının aktivitesi ve kompleman aktivasyonu arasında ilişki bulunduğunu düşündüren sonuçlar elde edilmiştir (3,4). Ancak bugün kompleman aktivasyonunun HBV'na bağlı kronik aktif hepatitdeki karaciğer hasarında rolü olup olmadığı bilinmiyor. Genel olarak kabul edilen görüş, kronik B tipi hepatitteki hücre hasarının değişen hepatosit membranına karşı oluşan hücrel immün yanıtla ilişkili olduğudur (7). Fokal nekroz alanlarındaki hepatosit hasarı, hepatosit yüzeyinde eksprese olan viral nükleokapsid antijenlere karşı oluşan T-hücre sitotoksitesi ile ortaya çıkıyor görünmektedir (8,9). Kronik aktif hepatitin karakteristik histopatolojik bulgusu piecemeal nekrozdaki karaciğer hasarında T-hücre sitotoksitesi muhtemel görünmekle birlikte hedef antijen iyi bilinmemektedir (10). Bir otoantijenin hedef antijen olması olasıdır (11). Piecemeal nekrozdaki hepatosit lizisinde kompleman direkt rol almasa da diğer major fonksiyonları ile katkıda bulunabilir. Kompleman reseptörü taşıyan hücrelere antijeni yönlendirmek ve komplemanın aktive olduğu bölgeye fagositik hücreleri çekmek bu fonksiyonlardandır. Kompleman, antijene bağlanarak veya hücreler arası interaksiyonla, antijen prezentasyonunu ve antijenin işleme konulmasını etkiler (12). Kompleman reseptörü taşıyan T-hücresi ve APC (Antigen Presenting Cell) arasında kontakt kurarak hücreler arası ilişkilerde önemli rol oynayabilir (13). Bunun da ötesinde C3b antijen spesifik T-hücre proliferasyonunu artırır (14), ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity) ve NK

(Natural Killer) aracılıklı sitotoksitede aksesuar rol alır (13). Kompleman sistemi ile ilişkili bu fonksiyonlar, piecemeal nekrozda görülen hepatosit lizisinden direkt olarak sorumlu olmamakla birlikte, hücrel immünite üzerine olan etkileri ile katkıda bulunabilir. Bütün bunların ötesinde kronik aktif hepatitte görülen daha ciddi histopatolojik bulgu olan confluent (bridging) nekroz'da humoral immün mekanizmanın rolü olduğu düşünülmektedir. Yaygın bridging nekrozun olduğu fulminant B hepatitinde artmış antikor yanıtı ve C3'ün artmış fraksiyonel klirensi buna kanıt oluşturmaktadır (7). Yeni bir eksperimental modelde komplemana gereksinim duyan ve karaciğer hücre membranına karşı oluşturulmuş olan bir antikorla, bridging nekrozla karakterli masif hepatik nekroz oluşturulabilmiştir (15). Ancak bu modelin herhangi bir klinik önemi olup olmadığını şimdilik bilmiyoruz. HBV'na bağlı kronik aktif hepatitteki karaciğer hasarının immün mekanizmaları konusunda giderek daha çok şey öğrenmekle birlikte, karaciğeri infiltre eden lenfositlerin nasıl ve neden özellikle periportal alanda yer aldığı çok açık değil. Bu noktada lenfosit-endotel hücresi arasındaki interaksiyonlar önemli olabilir ve kronik aktif hepatitteki karaciğer hasarında major bir rol oynayabilir. Bugün, lenfosit-endotel ilişkilerinde çeşitli adezyon moleküllerinin önemi iyi bilinmektedir. Kompleman proteinleri, adezyon molekülleri ile olan interaksiyonları aracılığı ile, lenfosit-endotel ilişkisinde kilit rol oynayan bir sistem oluşturmaktadır (13,16). Böylece kompleman komponentleri lenfosit-endotel interaksiyonundaki etkileri ile, B virüsüne bağlı kronik aktif hepatitte görülen hepatosit hasarında önemli roller üstleniyor olabilir.

Diğer taraftan kompleman sistemi, inflamasyonun non-spesifik bir mediatörü olarak inflamatuar hücreleri tetikler; fagosit kemotaksisi yapar; lökosit adezyonu ve oksidatif metabolizmasını hızlandırır; fagositlerden lizozomal enzim salınımına yol açar; düz adale kontraksiyonuna neden olur (17,18). Bunlara ek olarak kompleman aktivasyon ürünleri IL-1, PAF, PGE2, lökotrien B4 ve tromboksan A2 gibi inflamasyonun diğer çeşitli mediatörlerinin sentez

ve/veya sekresyonuna yol açar (17,19). Bu etkilerle B tipi kronik aktif hepatitte non spesifik bir mediatör olarak rol oynayabilir ve serumda artmış olarak saptanan aktivasyon ürünü düzeyleri bir epifenomen olabilir.

IIBsAg (+) siroz olgularının SC5b-9 düzeylerindeki artışın, kronik aktif hepatit vakalarına göre daha az belirgin oluşunun nedenini açıklamak güç olmakla birlikte, bu sonuç iki hasta grubunda kompleman sistemini aktive eden mekanizmaların farklı olduğunu düşündürmektedir. Zira sirotik aşamaya gelmiş bir karaciğere belirgin bir immün atak yoktur ya da hatırı sayılır düzeyde değildir. Bu durumda sirotiklerde kompleman aktivasyonu çeşitli mekanizmalarla ortaya çıkabilir: 1-Dekompanse sirozda retikülo-endotelial sistem fonksiyonlarında ortaya çıkan bozulma barsak kaynaklı endotoksemiye yol açar (20). Bu endotoksemi kompleman aktivasyonuna yol açabilir. 2- İleri dönem karaciğer hastalığında kompleman sistemi regülasyonunda inhibitör rol oynayan proteinlerin hepatik sentezindeki azalma sistemde spontan aktivasyonu başlatabilir. Zira alkolik sirozda inhibitör protein düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (21). 3-Kronik aktif hepatitli vakalarda olduğu gibi sirotik aşamaya gelmiş karaciğer hastalarının dolaşımında da immün komplekslere rastlanmaktadır (22). 4- Son olarak, membran lipid kompozisyonundaki değişikliklerin alternatif yolu uyurabileceği gösterilmiştir (23). Karaciğer hastalığı zemininde hücre membran lipid kompozisyonunda birtakım değişikliklerin olduğu da iyi bilinmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, kronik aktif hepatit olgularında daha belirgin olmak üzere B virüsüne bağlı kronik karaciğer hastalığında kompleman sisteminin aktive olduğunu göstermektedir. Bu aktivasyonun KAH'da görülen hepatosit hasarından sorumlu bir faktör mü yoksa karaciğerdeki inflamasyona iştirak eden bir epifenomen mi sorusunun cevabını henüz bilmiyoruz. Ayrıca sirozda ortaya çıkan aktivasyonun nedenleri konusunda da yeni çalışmalara gereksinimimiz vardır.

KAYNAKLAR

1. Lachmann PJ, Peters DK: Complement. In *Clinical Aspects of Immunology*, Lachmann PJ and Peters DK (eds), 4th edition. Blackwell Scientific publications, Oxford, 1982, pp. 18-49.
2. Finlayson NDC, Krohn K, Marthe H, et al.: Significance of serum complement levels in chronic liver disease. *Gastroenterology* 63: 653-659, 1972.
3. Potter BJ, Elias E, Thomas HC, Sherlock S: Complement metabolism in chronic liver disease: Catabolism of C1q in chronic active liver disease and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 78: 1034-1040, 1980.
4. Thomas HC, Potter BJ, Elias e, Sherlock S: Catabolism of third component of complement in acute type B hepatitis, HBsAg positive glomerulonephritis, polyarteritis nodosum and HBsAg positive and negative chronic active liver disease. *Gastroenterology* 76: 673-679, 1979.
5. Mollnes TE, Lea T, Frøland SS, Harboe M: Quantification of the terminal complement complex in human plasma by an enzyme-linked immunosorbent assay based on monoclonal antibodies against the neoantigen of the complex. *Scand J Immunol* 22: 197-202, 1985.
6. Ellison RT, Horsburg R, Curd J: Complement levels in patients with hepatic dysfunction. *Dig Dis And Sci* 35: 231-235, 1990.
7. Desmet VJ: Immunopathology of chronic viral hepatitis. *Hepato-gastroenterol* 38: 14-32, 1991.
8. Ferrari C, Mondell MU, Penna A, et al.: Functional characterization of cloned intrahepatic hepatitis B virus nucleoprotein-specific helper T-cell lines. *J Immunol* 139: 539-544, 1987.
9. De Vos R, De Wolf-Peters C, Van den Oord JJ, Desmet VJ: Ultrastructural immunocytochemical demonstration of MHC class I antigens in human pathologic liver tissue. *Hepatology* 5: 1071-1075, 1985.
10. Paz LOA, Brenes F, Karayiannis P, et al.: Chronic hepatitis B virus infection. Viral replication and patterns of inflammatory activity: serological, clinical and histological correlations. *J Hepatol* 3: 371-377, 1988.
11. Montano L, Aranguibel F, Boffill M, et al.: An analysis of the composition of the inflammatory infiltrate in autoimmune and hepatitis B virus-induced chronic liver disease. *Hepatology* 3: 292-293, 1983.
12. Frank MM: Complement: a brief review. *J Allergy Clin Immunol* 84: 411-420, 1989.
13. Kinoshita T: Biology of complement. *Immunol Today* 12: 291-295, 1991.
14. Arvieux J, Yssel H, Colomb MG: Antigen-bound C3b and C4b enhance antigen-presenting cell function in activation of human T-cell clones. *Immunology* 65: 229-236, 1988.
15. Okuda K: Acute massive necrosis of the liver induced by antibody/complement, not by T cells. *Hepatology* 10: 118-119, 1989.
16. Volpes R, Van den Oord JJ, Desmet VJ: Distribution of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in chronic hepatitis B infection. *Hepatology* 10: 582, 1989.
17. Frank MM, Fries LF: The role of complement in inflammation and phagocytosis. *Immunol Today* 12: 322-326, 1991.
18. Carlos TM, Harlan JM: Membrane proteins involved in phagocyte adherence to endothelium. *Immunol Rev* 114: 5-28, 1990.
19. Erdei A, Füst G, Gergely J: The role of C3 in the immun response. *Immunol Today* 12: 332-337, 1991.
20. Mondelli M, Eddleston LWF: Mechanism of liver injury in acute and chronic hepatitis B. *Semin Liver Dis* 4: 47-58, 1984.
21. Thomas HC, de Villers D, Potter BJ, et al.: Immune complexes in acute and chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 31: 150-157, 1978.
22. Mold C: Effect of membrane phospholipids on activation of the alternative complement pathway. *J Immunol* 143: 1663-1668, 1989.