

Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)

Dr.İ.Halil ÖZEROL*, Dr.Hatice ÖZBİLGE*, Dr.Mustafa ŞENOL**

Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)'nun etkenleri, 'human immunodeficiency virus' tip 1 ve 2 (HIV-1 ve HIV-2)'dir. Enfeksiyon seksüel ilişki, kan ve vücut sıvıları ve anneden çocuğa olmak üzere başlıca üç şekilde geçer. İntravenöz ilaç kullanımı bildirilmeyen homoseksüel/biseksüel erkeklerdeki %50-63'lük AIDS vakası ile seksüel yolla geçen HIV enfeksiyonunun çoğu, erkekler arası seksüel kontakt yolu ile meydana gelir. Vücuda giren virüs miktarı, giriş yolu ve hastanın yaşına bağlı olarak HIV enfeksiyonu ve AIDS'in ortaya çıkışı arasındaki latent süre değişmektedir. Hastalığın patofizyolojisi tamamen anlaşılamamıştır. Ancak helper CD4 lenfositleri azalmaktadır. Bu nedenle immün disfonksiyon meydana gelmekte, çeşitli oportunistik enfeksiyonlar ve neoplaziler görülmektedir. Enfeksiyona sebep olan virüs, kültür ve çeşitli serolojik testler ile tespit edilebilir. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile meydana gelen enfeksiyonun tedavisi ve birlikte görülen oportunistik enfeksiyonlara karşı profilaksi çalışmaları, bugün için, devam etmektedir. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1(4):310-320,1994]

Anahtar Kelimeler: AIDS, akkiz immün yetmezlik sendromu

Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

HIV-1 and HIV-2 are the causative agents of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Infection through sexual contact, blood and body fluids, and from mother to child remain the only three modes of transmission. Most sexual transmission of HIV infection is occurred through sexual contact between males, with 50-63% of AIDS cases occurring in homosexual/bisexual males not reporting intravenous drug use. The latency period between HIV infection and the development of AIDS may vary according to viral inoculum, route of entry, and age of the patient. The pathophysiology of illness is incompletely understood, but is in large part related to destruction of helper, CD4 lymphocytes. This results in immune dysfunction and the development of a variety of opportunistic infections and malignancies. Infection with the virus can be determined by a number of serologic techniques as well as viral culture. Current studies for treatment of human immunodeficiency virus (HIV) infection, and for prophylaxis against associated opportunistic infections are continuing. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1(4):310-320,1994]

Key Words: AIDS, acquired immunodeficiency syndrome

AIDS, human retrovirüslerden HIV-1 ve HIV-2 adlı virüslerin sebep olduğu en ağır enfeksiyonlardan biridir. İlk kez 1981 yılında New York, California, Los Angeles ve San Francisco'lu seksüel olarak aktif genç homoseksüellerde, özellikle *Pneumocystis carinii* pnömonisi olmak üzere çeşitli fırsatçı enfeksiyonlar ve/veya genç yaşlarda sık görülmeyen bazı neoplaziler (özellikle Kaposi sarkomu) ile seyreden bir hastalık olarak tanımlandı. Sonraki yıllarda bu hastalık hızla yayılmaya ve AIDS risk grubundaki kişileri etkilemeye başladı. Toplumda en

fazla homoseksüeller, intravenöz drog müptelaları, hemofiliyaklar, kan transfüzyonu yapılanlar ve bunların seks partnerleri etkileniyordu¹⁻³. Amerika Birleşik Devletlerindeki AIDS patlamasını Avrupadaki AIDS vakaları izlemiş ve Dünya Sağlık Örgütünün kayıtlarına göre; AIDS'lilerin sayısı Aralık 1989'da 215.144 iken 1994 yılında 2.5 milyona ulaşmıştır^{4,5}. Bu verilerden yararlanılarak, HIV ile infekte kişilerin sayısının 1994 yılı sonunda 14 milyona ve 2000 yılında 40-80 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir^{3,5}.

* : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı - Malatya

** : İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı - Malatya

Türkiyede de HIV infeksiyonları artış göstermektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre; Türkiyede, 1992 yılında 153 HIV ile infekte, 88 AIDS'li hasta ve 40 ölüm vakası görülürken 1 Ekim 1994'de HIV ile infekte vakaların 243'e, AIDS'lilerin 141'e ve ölüm sayısının 54'e ulaştığı bildirilmektedir.

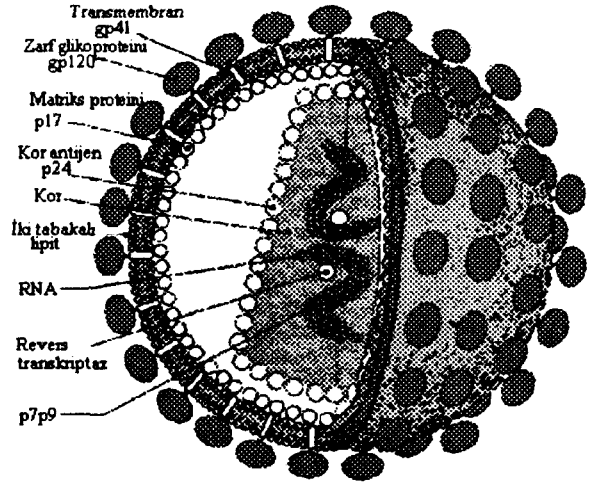
Etyoloji

AIDS'in epidemiyolojik tabiatı ajanın bir virüs olabileceğini düşündürmüştü ve çalışmalar bu yönde ilerletilmiştir. 1983 yılında, Fransada, Paris Pasteur enstitüsünde Luc Montagnier ve ark. lenfadenopatili bir hastadan izole ettikleri virüse lymphadenopathy-associated virus (LAV) adını vermişlerdir⁶. Bir yıl sonra Amerikalı araştırmacılar (Max Essex ve Robert Gallo), T lenfositlerinin infekte olduğunu görmüş ve hücre kültüründe virüsü izole ederek buna human T lenfotropik virus tip-III (HTLV-III) adını vermişlerdir⁷. Aynı virüs için Levy AIDS-related retrovirus (ARV) adını kullanmıştır⁸. 1986 yılında 'Uluslararası virüs taksonomisi komitesi'nin önerisi ile bu virüse human immunodeficiency virus (HIV) denilmiştir.

HIV, bir retrovirüstür. Retrovirüsler, RNA virüslerinden olup lentivirüs familyasına aittirler. HIV'in çeşitli genleri ve fonksiyonları keşfedildikten sonra infeksiyonu tespit eden serolojik testler geliştirilmiş ve hasta kişilerle risk grubundakilerde ya bu virüs izole edilmiş ya da bu virüse karşı oluşmuş antikolar gösterilmiştir⁹. İnsan immünyetmezlik virüslerinden HIV-2, 1980 yılında Batı Afrikada tespit edilmiştir. HIV-2'nin birçok biyolojik ve genetik özelliği HIV-1'e benzer. Her ikisinin de regülatör ve strüktürel genleri identiktir. Bulaşma yolu aynıdır. Ancak HIV-2 infeksiyonları nadirdir, seropozitif kişiler genellikle asemptomatiktir, infekte anneden yenidoğana daha az oranda bulaşır¹⁰. Oportunistik infeksiyonlar da daha seyrekir^{11,12}. Bu nedenle daha az virülen bir virüs tipi olarak kabul edilir. Simian immünyetmezlik virüsü ile akraba olduğu düşünülmekte ve bu nedenle HIV terimi ile sadece HIV-1 kastedilmektedir.

HIV'in iki tabakalı lipitten yapılabir zarfı ve içte RNA kapsayan bir çekirdeği vardır. Zarf üzerinde ince tarafı ile iki tabakalı lipidi boydan boya delen, toplu iğne şeklinde, glikoproteinler bulunur (Şekil 1). HIV proteinlerinin sentezi çeşitli genler tarafından düzenlenir (Tablo I). Bunlardan nef, tat, rev genleri virion proteinlerinin ve virüsün sentezlenmesini kontrol eden regülatör faktör şebekesini oluşturan proteinleri kodlar. Viral ve

sellüler genlerin transkripsiyonu, tat tarafından aktive edilir¹³.



Şekil 1. HIV'in yapısı¹³

Tablo I. HIV genleri ve fonksiyonları¹³

Gen	Fonksiyonu
gag	Gruba spesifik antijen; kor ve kapsid proteinlerini kodlar
pol	Polimeraz; revers transkriptaz, proteaz, integrazı kodlar
env	Zarf (envelope) glikoproteinlerini kodlar
tat	Viral ve sellüler genlerin transaktivasyonu
rev	mRNA oluşumunu ve sitoplazmaya gidişini düzenler
nef	Negatif early faktör; virüs replikasyonunu down-regüle eder
vif	Viral infektivite faktör; replikasyonu başlatmaya yardım eder.

Epidemiyoloji

HIV-1; seksüel ilişki, kan ve kan ürünleri ile parenteral ve anneden çocuğuna perinatal yoldan olmak üzere başlıca üç şekilde geçer. AIDS vakalarının büyük çoğunluğu homoseksüel/biseksüel yolla geçmekte olup, heteroseksüel i.v drog müptelaları ve risk grubundaki (Tablo II) kişilerle heteroseksüel ilişki kuranlarda da görülür. Tokalaşma, kucaklaşma, öpüşme, öksürme, hapşırma, sivrisinek-böcek ısırıkları, yiyecekler ile veya ortak kullanılan tabak, tuvalet, yüzme havuzları ve banyo kabinleri ile bulaşmaz. Virüsün aerosolizasyonla taşınıp taşınmadığı bilinmemektedir. Virüs, tükürük, gözyaşı, ter, alveol sıvısı, beyin omurilik sıvısı, amniyon sıvısı, semen ve servikovajinal sekresyonlarda bulunur. Bu nedenle vaginal cinsel ilişki sırasında erkekte kadına veya kadından erkeğe bulaşabilmektedir. Virüs, infekte kişilerin kanında hem hücre içinde hem de serbest halde bulunur. 1985 öncesi yıllarda, donör

Özerol ve ark.

Akkız immün yetmezlik sendromu (AIDS)

kanlarında HIV aranmaması nedeni ile kontamine kan ve kan ürünleri (hemofiliyalara verilen pıhtılaşma faktörü FVIII ve IX)'nin sebep olduğu AIDS vakaları görülüyordu¹⁴. 1985'te donör kanlarında HIV aranmaya ve HIV'i inaktive edici işlemler yapılmaya başlanmış ve daha sonraki yıllarda transfüzyona bağlı AIDS vakaları azalmaya başlamıştır. Tatuaj iğneleri ve kontamine mürekkepler ile de HIV bulaşabilir.

Tablo II. AIDS için yüksek riskli gruplar^{1,15-17}

- Homoseksüel/biseksüel erkekler, lezbiyenler
- İntravenöz drog müptelaları
- Orta Afrikalı/Karayip adalı olan ve birden çok seksüel partneri bulunan göçmenler
- Hemofiliyaklar
- 1985'ten önce kan transfüzyonu veya organ transplantasyonu yapılanlar
- Üstteki risk grubuna dahil bir kişi ile seksüel ilişki kuranlar
- AIDS riski taşıyan bireylerden doğan çocuklar

Bildirilen ilk 60.000 vakalık seride %63 oranında homoseksüel veya biseksüel ilişki, %19 oranında da heteroseksüel i.v drog kullanımı tespit edilmiştir (Tablo III). 1985'e kadar AIDS vakalarının dörtte üçü homoseksüel veya biseksüel erkeklerde, %1'i heteroseksüellerde görülmekte iken virüsün farklı gruplara yayılması ile 1990'da bu oranlardan birincisi %60'ın altına düşmüş, ikincisi %10 oranına ulaşmıştır. Kadınlar, genellikle heteroseksüel ilişki sonucu enfekte olmaktadır. HIV enfeksiyonları, 1985 öncesinde kadınlarda %4 oranında görülürken 1991'de %12'ye yükselmiştir. 1991'den 1992 yılına kadar bildirilen vakalar arasında kadınlar yine çoğunluğu oluşturmuş, bunların daha çok İspanyol kökenli olduğu tespit edilmiştir. Moreira ve ark. Brezilyadaki AIDS vakalarının %60'ının homoseksüel/biseksüellerde, %19'unun i.v drog kullananlarda, %11'inin heteroseksüellerde, %2'sinin kan transfüzyonu yapılanlarda ve %2'sinin sebebi bulunamayan grupta görüldüğünü bildirirken¹⁸, Cayla ve ark. Barcelonada 2321 AIDS'li hastada intravenöz drog kullanımını %50.9, homoseksüel ilişki oranını %33.2 olarak bildirmişlerdir¹⁹. Günümüzde de i.v ilaç kullanan kişiler ve homoseksüel erkekler (%50.8) AIDS vakalarının %80.3'ünü oluşturmaktadır²⁰. HIV'in, intravenöz drog kullanan heteroseksüel gruplarda yayılmasını neonatal HIV vakalarında artış izlemiştir. HIV ile enfekte annelerden çocuklarına; doğum öncesi transplasental yolla, doğum sırasında servikovajinal sekresyonlarla ve doğum sonrası sütle virüs bulaşabilmektedir. HIV enfeksiyonunun vertikal geçişini araştıran bazı yazarlar, HIV-pozitif

yenidoğanların annelerinin %54.7 oranında i.v drog kullandığını tespit etmişlerdir²¹.

Tablo III. İlk 60.000 AIDS vakasında geçiş şekli ve yüzdeleri²²

Homoseksüel/biseksüel erkekler	63
Heteroseksüel i.v drog müptelaları	19
Homoseksüel erkek+ i.v drog kullanımı	7
Hemofiliyak	1
AIDS risk grubundaki biri ile heteroseksüel temas	2
Haiti, Orta Afrika gibi heteroseksüel geçişim yüksek olduğu yerlerde yaşayanlar	2
Transfüzyon yapılanlar	3
Tespit edilemeyen	3

Vakaların demografik karakteristikleri araştırılmış ve AIDS'lilerin %90'ının 20-49 yaşları arasında, %10'unun 49 yaş üzerinde, %59 vakanın beyaz ırkta, %26 vakanın siyah ırkta ve %14 vakanın da İspanyol ırkında görüldüğü tespit edilmiştir. Tüm AIDS vakalarının %87.9'u erkeklerde, %12.1'i kadınlarda görülmekte olup erkek/kadın oranı 7.3/1'dir²³. Son on yıl içinde HIV ile enfekte kadın ve çocuk sayısında artış olmuştur.

Bildirilen AIDS'li sayısı eksponansiyel bir hızla artmaktadır. 1988 mayısında 60.000 olan AIDS'lilerin sayısı, 1989'da 215.144 rakamına ve 1994 yılında 2.5 milyona ulaşmış, 2000 yılında 12 milyon olacağı hesaplanmıştır^{2,4,5}. HIV enfeksiyonlarını bir buz dağına benzetirsek, AIDS vakaları buzdağının görünen kısmını oluşturmaktadır. HIV ile enfekte kişilerin sayısı 1994 yılında 14 milyon olarak hesaplanmakta ve bu sayının 2000 yılında 40-80 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir^{3,5}.

'1 Aralık Dünya AIDS günü' nedeniyle Sağlık Bakanlığında yapılan açıklamaya göre; Türkiye'de 1 Ekim 1994 sonunda toplam 384 vakaya rastlandığı, bunlardan 243'ünün HIV taşıyıcısı ve 141'inin AIDS'li olduğu bildirilmektedir. Yurdumuzda bu güne kadar AIDS'ten 54 kişi ölmüştür.

Patogenez ve patoloji

HIV, CD4 eksprese eden T lenfositlerine ve makrofajlara tropizm gösterir ve bu hücreleri enfekte eder²⁴. Virüs bu hücreleri enfekte ettikten sonra lenf bezlerinde replike olmaya başlar fakat diğer T lenfositlerinde latent kalır. Latent enfeksiyon uzun sürebilir. Antijen veya mitojenle CD4 T lenfositleri aktive olunca virüsler hücreyi öldürür. Böylece, T4 (helper-inducer) lenfositlerinin sayısı azalır⁹. HIV'in hedef hücreyi öldürebilme yeteneği, hücreler tarafından eksprese edilen CD4 miktarı ile orantılıdır. HIV partikülleri, glikoprotein (gp) 120 aracılığıyla CD4 moleküllerine sıkıca bağlanır ve hücre yüzeyinde CD4 ekspresyonunu ve immün

Özerol ve ark.

Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)

fonksiyonu engellerler. Hücrelerin birbirine yapışmasına ve lizisine neden olurlar. HIV'in sitolitik aktivitesini açıklamak için ileri sürülen bir teori daha vardır. Buna göre, HIV virionlarının veya gp120'nin T lenfositlerindeki CD4 moleküllerine bağlanması ile apoptosis (programlı hücre ölümü) tetiklenmektedir^{25,26}. HIV pozitif donörlerden elde edilen lenfositleri T helper 2 lenfokinleri (IL-4 ve IL-10)'nin apoptosis'e sevkettiği fakat T helper 1 lenfokinleri (IFN γ , IL-2 ve IL-12) ile anti-IL-4 ve anti-IL-10 antikollarının apoptosis'i engellediği gösterilmiştir²⁷. HIV-1 virüsü nükleokapsitlerinin ekzojen süperantijen özelliği gösterdiği tespit edilmiştir²⁸. Elde edilen delillere göre HIV-1 tarafından kodlanan bir süperantijen bazı TCR-V β taşıyan T lenfositlerinin progressif tüketilmesine sebep olmaktadır. Bu hipotez HIV ile infekte olmayan lenfositlerin neden etkilenmediğini açıklayabilir. CD4⁺ T lenfositlerinin şimdiye kadar bilinmeyen bir antijenle anerjik duruma stimüle edilmesi ve daha sonra dolaşımdan kaybolması mümkündür^{26,28,29}. CD4⁺ T lenfositleri; 1) makrofajları aktive eder 2) sitotoksik (Tc) ve süpresör T (Ts) lenfositlerinin, B lenfositlerinin ve NK hücrelerinin fonksiyonunu indükler 3) lenfoid hücreleri çoğaltan ve diferansiye eden faktörlerin, hematopoietik koloni stimulan faktörlerin ve non-lenfoid hücre fonksiyonlarını indükleyen faktörlerin sekresyonunu artırır. T4 lenfositlerinin azalması ile solubl faktörlerin salınması, intrasellüler patojenlere karşı geç tip hipersensitivite cevaplarını oluşturarak immün cevapların düzenlenmesi ve diğer immün sistem fonksiyonları bozulur (Tablo IV).

HIV, makrofajları da infekte eder. Makrofajların yüzeyinde, T lenfositlerine göre daha az CD4 molekülü eksprese olmakta ve bu nedenle HIV'in sitolitik etkisinden etkilenmemektedir. Monosit ve makrofajlar HIV için rezervuar görevi yapar. Dolaşan makrofajlar, beyindeki mikroglia hücreleri, pulmoner alveoler makrofajlar, dendritik hücreler ve diğer monosit-makrofaj serisi hücreler, virüsün vücuda yayılmasını kolaylaştırır³⁵.

HIV, immünsüpresif etki dışında nörolojik anomalilere de neden olur. Genellikle, beyindeki mikroglia hücreleri ve makrofajları ve daha az oranda da nöronlar ve glia hücrelerini infekte eder. Monosit ve mikroglia hücreleri infekte olunca, beyinde inflamatuvar reaksiyonlara neden olan nörotoksik maddeler veya kemotaktik maddeler salgınır. Virüs, nöronlar üzerine direkt sitotoksik etki de yapabilir.

Gp120'ye karşı nötralizan antikollar oluşur ve

Tablo IV. HIV infeksiyonunda gelişen immünolojik bozukluklar^{13,14,30-34}

T LENFOSİTLERİNDE GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER:

- T4 (helper/inducer) lenfositlerinin azalması
- T8 (süpresör/sitotoksik) lenfositlerinin artması
- T4/T8 (Helper/süpresör) T lenfosit oranının azalması (T4/T8<0.5, normalde >1.7)
- Periferik kanda mitojen ve antijenlere lenfosit cevabının azalması
- Natural killer (NK) hücre aktivitesinin azalması
- Virüsle infekte hücrelere karşı Tc aktivitesinin azalması
- Otolog ve allojenik cevapların azalması
- İnterleukin 2 (IL-2) üretiminin azalması
- Aside dayanıksız bir alfa interferon salgılanmasının artması
- Geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonlarında azalma

MONOSİT-MAKROFAJ FONKSİYONLARINDA GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER:

- Fagositozun azalması
- Kemotaksisin azalması
- Antijen sunulmasında defekt
- İnterlökin -1 (IL-1) üretiminin azalması
- IL-1' i inhibe eden bir protein (Kontra IL-1) üretilmesi
- Mikrobisidal aktivitenin azalması
- Tümör nekrotizan faktör (TNF) ve diğer sitokinlerin salınmasının azalması

B LENFOSİTLERİNDE GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLER:

- B lenfositlerinin sayıca artması
- İmmün globulin seviyesinin (poliklonal) artması
- B lenfositlerinde spontan immünglobulin sentezinin artması
- İmmünizasyondan sonra antikor oluşumunun azalması veya olmaması
- Spesifik B hücre mitojenlerine proliferatif cevabın azalması

DOLAŞAN İMMÜN KOMPLEKSLERİN ARTMASI

KOMPLEMAN SEVİYESİ NORMAL YA DA ARTMIŞTIR

THYMOSİN α_1 SEVİYESİNDE ARTMA

SERUM B $_2$ -MİKROGLOBULİN SEVİYESİNDE ARTMA

bunlar antikora bağımlı sitotoksik reaksiyonları (ADCC) başlatabilir. HIV ile infekte CD4⁺ hücrelere karşı CD8⁺ T sitotoksik T hücreleri de oluşur. Diğer hücreler ve sitokinlere bağımlı immün cevaplar HIV'in replikasyonunu suprese ederek akut infeksiyonun latent fazda kalmasına sebep olabilir.

HIV'in, konak immün cevaplarından kaçabilme yeteneği vardır. İmmün cevaplardan kaçış mekanizmaları Tablo V'de gösterilmiştir. Hücre DNA'sına bağlandıktan sonra HIV latent bir faza girer. Replikasyon başlayınca kadar hücre DNA'sında sessiz kalır. Bu nedenle humoral veya hücreyel immün cevaplar oluşmaz. Nötralizan antikollar HIV zarfındaki antijenlere bağlanır. Virüs, zarf antijenleri ile CD4 moleküllerine bağlanınca nötralizan antikollar bağlanacak yer bulamaz. Bunlardan başka, virüs çok hızla genetik değişime uğrar. Aynı hastadan farklı izolatlar elde edilebilmektedir^{13,14}.

Virüsün alınmasından sonra hastalığın bütün belirtileri ile birlikte ortaya çıkışı arasında geçen

Özerol ve ark.

Akkiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)

Tablo V. HIV'in immün cevaplardan kaçış mekanizmaları^{13,14}

Özellik	Fonksiyonu
Lenfosit ve makrofajların infeksiyonu	İmmün savunma elemanlarını inaktive eder
CD4 helper hücrelerin inaktivasyonu	İmmün sistem ve geç tip aşırı duyarlılık cevaplarını aktive eden hücrelerin kaybedilmesi
gp120'de antijen değişikliği	Antikor etkisinden korunur
gp120'nin glikozilleşmesi	Antikor etkisinden korunur
Latent infeksiyon	İmmün sistemin uyarılması gecikir

sürenin ortalama 4.5 yıl olduğu tespit edilmiştir. San Francisco'lu homoseksüel erkeklerde AIDS gelişme süresi %50 vakada 10 yıldır³⁶.

Erişkin bir kişinin HIV-1 ile infekte olmasından AIDS gelişimine kadar geçen süre 6 ay-7 yıl arasındadır. HIV ile infekte asemptomatik kişilerin %5'inde ilk 3 yıl, %10'unda 4 yıl, %15'inde 5 yıl, %24'ünde 6 yıl ve %36'sında 7 yıl içinde AIDS gelişir. %40'ında infeksiyonun diğer belirti ve bulguları görülür (AIDS related complex-ARC, HIV Wasting sendromu).

Klinik sendromlar ve bulguları

HIV infeksiyonu, klinikte bir seri hastalık tablosu halinde görülür. Bunlar; 1.Akut retroviral sendrom (ARS), 2.Persistan generalize lenfadenopati (PGL) sendromu, 3.ARC ve 4.AIDS'tir.

HIV infeksiyonundan 3-6 hafta sonra ARS ortaya çıkar. Ateş, titreme, artralji, myalji, makülopapüler döküntü, ürtiker, abdominal kramplar ve diyare ile karakterizedir. Bu semptomlar 2-3 hafta sürer ve spontan olarak kaybolur. Virüsle karşılaştıktan sonraki 8-12'nci haftalarda serokonversiyon meydana gelir. PGL'ye doğru ilerler.

PGL sendromu, en az üç aydır devam eden nedeni açıklanamayan iki yada daha fazla ekstrainguinal lokalizasyonda lenfadenopati varlığı şeklinde tanımlanır. Sıklıkla ARS ile başlar veya asemptomatik şekilde kalır ya da ARC'ye ilerleyebildiği gibi direkt olarak AIDS'e de ilerleyebilir. Bazı hastalarda ateş, kilo kaybı, diyare, yorgunluk, gece terlemeleri, lenfadenopati ve immünolojik anomaliler görülür. Bu belirti ve semptomları gösteren HIV ile infekte grup ARC olarak adlandırılır.

Tahminen ARC'li hastaların %25'inde üç yıl içinde AIDS gelişir. Ayrıca ARC tek başına da ciddi bir hastalıktır. Önemli sayıda hasta ARC'nin Wasting sendromu neticesinde ölmektedir³⁷. Bu sendromda vücut ağırlığının %30-50'sine varan kilo kaybı görülür. İntermittan ya da remittan ateş vardır. Ateş ve kilo kaybının nedeni bulunamaz.

Tam gelişmiş bir AIDS (Full-blown AIDS) tablosunda oportunistik infeksiyonlar ve Kaposi sarkomu ya da malign lenfomalar gibi neoplaziler görülür (Tablo VI). Yaklaşık % 50 vakada Kaposi

sarkomu olmadan *Pneumocystis carinii* pnömonisi (PCP) gelişirken, %27 vakada PCP olmaksızın Kaposi sarkomu görülmektedir. Hem Kaposi sarkomu hem de PCP ise %10 vakada görülür. AIDS'li homoseksüellerde kanser insidansı genel olarak %40 civarındadır. Bu vakaların %90'ı Kaposi sarkomu, %10'u malign lenfomalardır. Bir çok vakada immün defekte bağlı olarak oportunistik ajanlardan ileri gelen infeksiyonlar görülür. Bu nedenle oportunistik infeksiyonlar (özellikle tüberküloz) tespit edilince anti-HIV-1 antikorları araştırılmalıdır³⁸. HIV infekte kişilerde PPD (purified protein derivative) pozitifliği (≥ 5 mm indürasyon), aktif tüberküloz riskinin yüksek olduğunu ve antitüberküloz tedaviye başlanması gerektiğini gösterir.

Tablo VI. AIDS'li hastalarda sık görülen tablolar^{35,38-42}

Opurtunistik infeksiyonlar	
Protozoal	Beyinde toxoplasmosis Diyareli cryptosporidiasis Diyareli isosporiasis
Fungal	Candidiasis <i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi Ekstrapulmoner cryptococcosis Dissemine histoplasmosis
Viral	Cytomegalovirus infeksiyonları Persistan veya dissemine herpes simpleks infeksiyonları Progressif multifokal lökoensefalopati
Bakteriyel	Dissemine <i>Mycobacterium avium</i> kompleksi Herhangi bir atipik mikobakteriyoz Ekstrapulmoner tüberküloz Salmonella septisemisi Multipl veya tekrarlayıcı piyojenik bakteriyel infeksiyonlar
Opurtunistik neoplaziler	
	Kaposi sarkomu Primer beyin lenfomasi Diğer non-hodgkin lenfomalara
Diğerleri	
	HIV wasting sendromu HIV ensefalopatisi Lenfoid interstisyel pnömoni

Teşhis

Günümüzde AIDS teşhisi; HIV'e karşı antikorların tespit edilmesi, T4 lenfositlerinin mm^3 te

Özerol ve ark.

Akiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)

500'ün altında olması, HIV wasting sendromu ve Kaposi sarkomu veya özellikle *Pneumocystis carinii* pnömonisi olmak üzere oportunistik infeksiyonların tespit edilmesi temeline dayanır.

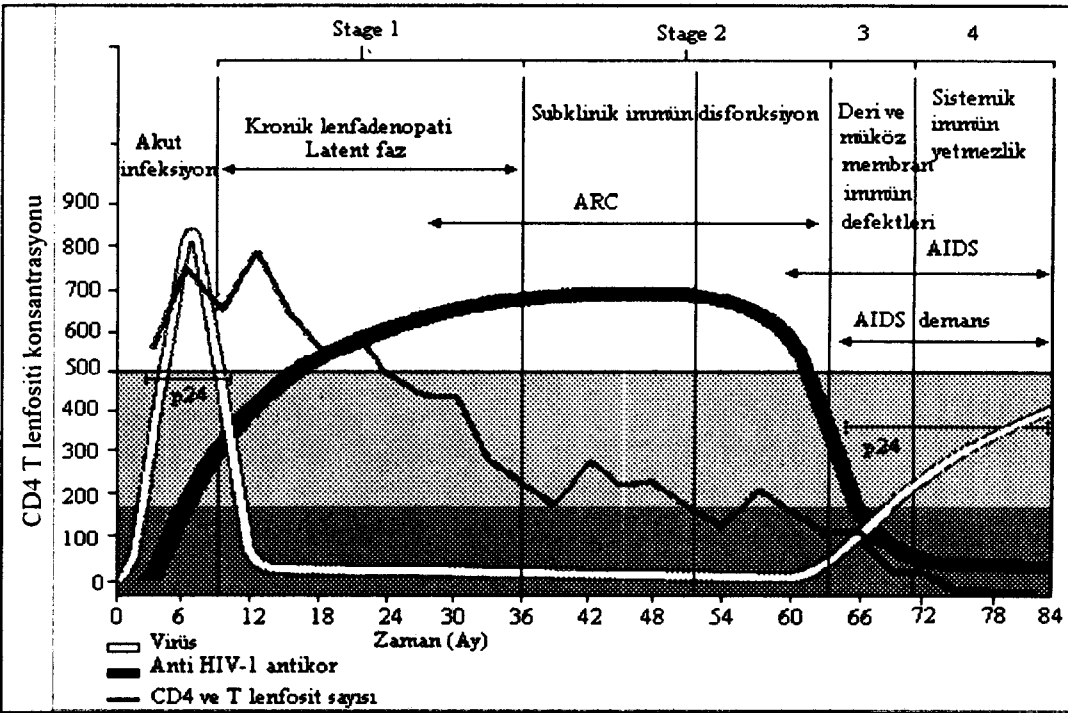
Antiviral tedavinin başlatılabilmesi, infeksiyonu sağlam kişilere bulaştırma riski olan kişilerin (özellikle kan veya organ donörlerinin, gebe kadınların ve seksüel partnerlerinin) tespit edilmesi ve AIDS teşhisini doğrulamak için laboratuvar testlerine ihtiyaç vardır. Hastalığın kronik seyretmesi serolojik olarak tanınmasına imkan sağlar. Fakat ne yazık ki serolojik testler ile infekte kişilerin ne zaman virüsü aldığı tespit edilemez. Virüs izolasyonu rutin olarak yapılmaz.

Rutin taramalarda enzyime linked immunoassay (ELISA) veya aglütinasyon testleri kullanılır. Seropozitif sonuçlar Western blot ve immünfloresan testleri ile doğrulanmaktadır. ELISA testinde zarf proteinlerinden biri ya da birkaçına karşı oluşan antikorlar (örn.anti-gp120) tespit edilir. İnfeksiyonun başlangıç dönemlerinde hastalarda antikorlar bulunmaz. ELISA testi negatif bulunur. Bu hastalarda 1.5, 3, 6 ve 12 ay sonra testin tekrarlanması gerekir. HIV infeksiyonundan 6 hafta-6 ay içinde virüsün üç ana gen ürününe (gag[p55,

p24, p15], pol[p34, p68] ve env[gp160, gp120, gp41]) karşı antikorlar gelişir. ELISA testi spesifik (>%97) ve sensitif (>%97) bir testtir. Ancak, nadir de olsa yanlış pozitiflik görülmektedir⁴³. Western blot testi, core proteinleri (p24) dahil viral antijenlerin herbirine karşı oluşan antikorları tespit eden bir konfirmasyon testidir. Akut HIV infeksiyonu sırasında p24 viral antijenler ortaya çıkar. İnfeksiyon ilerleyince anti-p24 antikorlarının etkisiyle azalmaya ve daha ileri dönemlerde anti-p24 antikorlarının azalmasıyla artmaya başlar (Şekil 2). HIV ile infekte hastaların %60'ında lenfositlerde p24 antijeni tespit edilir ve aktif viral replikasyonun göstergesidir^{33,34}.

İki defa ELISA testi ile pozitif bulunan hastalar, Western blot testi ile doğrulanmalıdır. HIV ile karşılaşma riski olanlarda Western blot testi şüpheli sonuç verirse 2-3 ay sonra ELISA ve Western blot testleri tekrarlanmalıdır. Serumda antikorlar tespit edilmesi hastanın AIDS'li olduğunu göstermez. Klinik tanı, semptom, belirti ve laboratuvar testleri ile konur.

HIV ile infekte annelerden doğan bebeklerde infeksiyon riski %25-30'dur. Bu bebeklerde, 6 aya kadar anneden geçen dolaşan antikorlar bulunur. Erken tanı için; virüs kültürü, polimeraz zincir



Şekil 2. HIV infeksiyonlarının dönemleri ve ortalama süreleri. CD4 lenfositleri, latent periyotta bile sürekli azalır. Böylece oportunistik infeksiyonlar kolaylaşmaktadır¹³.

reaksiyonu ile gen amplifikasyonu, neonatal IgA antikorların veya p24 gibi spesifik viral proteinlerin tespit edilmesi gerekir. Bu testler pahalı ve her laboratuvarında yapılamayacak kadar zor testlerdir¹⁹.

Serum veya besiyerinde revers transkriptaz ölçümleri yapılarak, HIV ve diğer retrovirüsler tespit edilebilir. Aynı testle besiyerinde bulunan viral antijenler (p24) de tespit edilebilmektedir.

Son yıllarda HIV-1'in A'dan O'ya kadar 9 subtipi daha tespit edilmiş¹⁴⁻¹⁶ ve bunların günümüzde kullanılan HIV testleri ile tespit edilemeyeceği vurgulanmıştır¹⁷.

HIV kültürü zordur. Rutin olarak yapılmaz. Virüs hücreye bağlı halde bulunur. Kültürde T lenfositlerin çoğalmasını sağlamak için, HIV'le infekte olmayan donörlerin periferik kan mononükleer hücreleri (PMNCs) alınır, interlökin-2 eklenir ve hastanın periferik kan mononükleer hücreleri (PMNCs) ile birlikte kültür yapılır. Kültür ile latent virüsler de tespit edilebilmektedir. Karakteristik sitopatik etki olarak sinsiya oluşumu ve sitoliz görülür¹⁸.

T lenfosit subtipleri tespit edilerek T4/T8 oranı bulunur. HIV infeksiyonlarında mutlak T4 sayısı ve T4/T8 oranı düşüktür. T4/T8 oranı; hepatit, Ebstein-Barr, sitomegalovirüs gibi çeşitli viral hastalıklarda da azalabilmektedir. Bu nedenle AIDS için diyagnostik değeri yoktur. CD4 lenfosit konsantrasyonu AIDS hastalığının hangi dönemde olduğunu belirtir (Şekil 2).

Tedavi

Zidovudine (ZDU veya azidothymidine - AZT),

dideoxyinosine (ddI) ve dideoxycytidine (ddC) gibi antiretroviral ilaçlar kullanılır. Bu ilaçlar hastalığı iyileştirmez, ancak semptomların başlamasını önler ya da geciktirir. HIV infeksiyonlarında ZDU tedavisine erken başlanması ile; lenfosit sayısı yükselmeye başlar, hastaların yaşam süresi uzar, oportunistik infeksiyonların sıklığı ve ağırlığı azalır, semptomatik hastalığa geçiş dönemi uzar, hastalar kilo alır ve performansları artar^{3,19}.

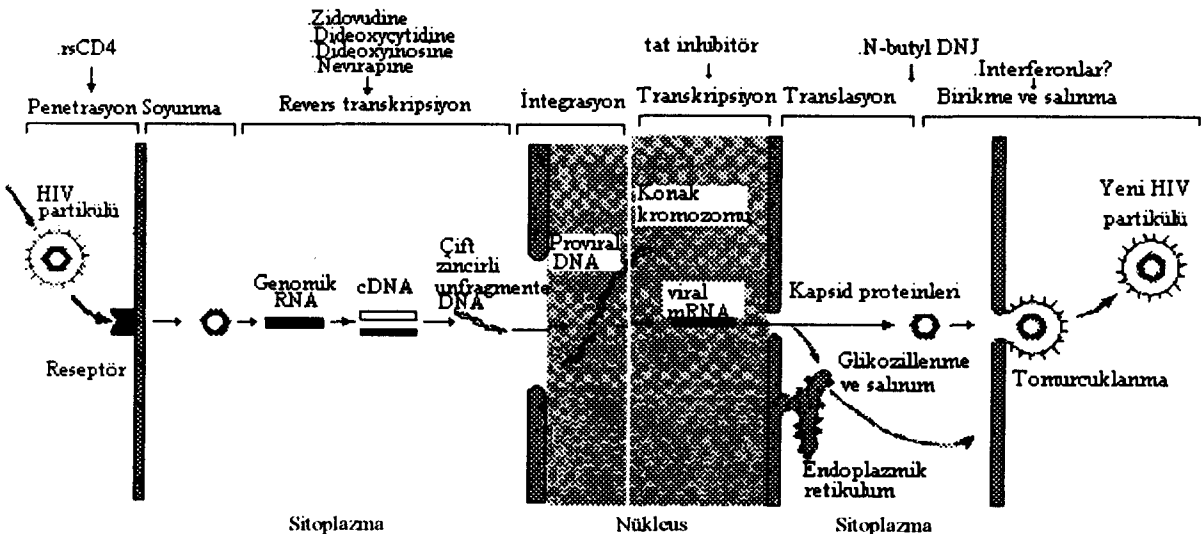
ZDU, ddI ve ddC sentezlenen DNA'nın yapısına girdiklerinde revers transkriptaz aktivitesi inhibe olmakta ve zincirin uzaması durmaktadır. ZDU'nun hematolojik, ddI ve ddC'nin periferik nöropatik toksik yan etkileri bulunur. Bu nedenle hastanın tedavi sırasında izlenmesi gerekir.

Bunlardan başka; diğer nükleotid analogları, revers transkriptaz inhibitörleri, CD4 ve gp120 analogu reseptör antagonistleri, proteaz inhibitörleri, tat fonksiyonunu bloke eden (Ro 24-7429) ilaçlar, glikoprotein glikozillenmesini inhibe edenler ve antisense RNA gibi anti-HIV drogların geliştirilme çalışmaları devam etmektedir (Şekil 3).

HIV infeksiyonlarının seyri sırasında ortaya çıkan semptomlar ve oportunistik infeksiyonlar da tedavi edilmelidir (Tablo VII).

Eğitim

HIV infeksiyonlarının kontrol altında tutulabilmesi için, topluma bulaşma ve korunma yolları anlatılmalıdır. HIV ile karşılaşma ihtimalini azaltmak için seksüel partner sayısının azaltılması (tek eşlilik), anal ve ejakülasyonlu oral seksin yapılmaması ve kondom kullanılması



Şekil 3. HIV'in yaşam siklusu ve antiretroviral ajanların etki yerleri¹

Özerol ve ark.

Akiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)

Tablo VII. HIV'le infekte hastalarda görülen oportunistik infeksiyonların tedavisi

Oportunistik infeksiyon	Tedavisi	Primer hastalıktan korunma	Nükslerden korunma
<i>Pneumocystis carinii</i> pnömonisi	Trimetoprim-dapsone; kortikosteroid	Zidovudine; aerosolize pentamidine/trimetoprim- sulfametoksazol/dapsone	Aerosolize pentamidine/trimetoprim- sulfametoksazol/dapsone
Candidiasis	Flukonazol; ketokonazol	Yok	Flukonazol; ketokonazol
Cryptococcosis	Flukonazol	Yok	Flukonazol
Cytomegalovirus hastalıkları	Ganciclovir; foscarnet; didanosine	Yok	Yok
Herpes simplex/herpes zoster (acyclovir'e rezistan)	Vidarabine veya foscarnet	Yok	Yok
Cryptosporidiosis	Yok	Yok	Yok
Toxoplasmosis	Sulphadiazin; Klindamisin- primetamin	Yok	Yok
Isosporiasis (<i>Isospora belli</i>)	Trimetoprim-sulfametoksazol; primetamin		Trimetoprim-sulfametoksazol; primetamin
<i>Mycobacterium avium</i> kompleksi (MAC) ile bakteriyemi	Antimikobakteriyel tedavi	Isoniazid+pyridoxime (1 yıl)	
Disseminate histoplasmosis	Amphotericin B		Amphotericin B; fluconazole

önerilmelidir.^{3,13,50-52} Kondomlar vaginal seks sırasında %0.5, anal seks sırasında ise %3.6-10 oranında yırtılmaktadır.⁵³ Bu nedenle seksüel partnerlerin HIV bakımından seronegatif olup olmadığı araştırılmalı, multipl partneri olanlarla seksüel ilişkiden, açık yaralarla temastan ve travmatik öpüşmelerden kaçınılmalıdır. HIV'le infekte annelerin bebeklerine meme-sütü vermemesi, i.v drog kullananların ortak enjektör kullanmaması ve kliniklerde enjektörlerin yeniden kullanılmaması gerekir.

Kullanmadan önce kan ve kan ürünleri HIV yönünden taranmalı, HIV testi pozitif kişilerden kan ve organ alınmamalıdır.

HIV ile infekte hastalara sağlık bakımı uygulayan sağlık personeli infeksiyon riski yönünden uyarılmalı, kana ve öteki vücut sıvılarına maruz kalma düzeylerini azaltacak önlemler alınmalıdır. Özellikle kan bulaşmış iğnelere ve keskin cisimlere dokunulmamalı, iğneler elle şırıngadan çıkarılmamalıdır. İğneler ve keskin cisimler delinmez torbalara konulmalı, hasta atıkları güvenli bir şekilde yok edilmelidir. HIV ile infekte enjektörlerin kazaen batması halinde infeksiyon riski %0.3 olduğu¹⁹ ve bu şekilde 6 dışçide infeksiyona rastlandığı bildirilmiştir.⁵⁴

İnfeksiyon kontrol önlemleri

HIV infeksiyon kontrol işlemleri, hepatit B'deki gibidir. Kan alınacak her kişi HIV ve diğer kanla bulaşan patojenlerle infekte imiş gibi düşünülmelidir. Koruyucu giysiler (eldiven, maske ve önlük) giyilmeli ve kan ürünleri ile temastan kaçınmak için diğer önlemler alınmalıdır. Kanla kontamine yüzeyler %10 çamaşır suyu, %70 etanol veya isopropil, %2 glutaraldehit, %4 formaldehit veya %6'lık hidrojen peroksitle dezenfekte edilmelidir. Çamaşıruları deterjanlı sıcak su içinde yıkayarak

virüsler inaktive edilebilir.

İmmünizasyon

Aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. İmmünojen olarak gp120 veya onun prekürsörü olan gp160 kullanılır. Bu proteini kodlayan genler klonlanmış ve farklı ökaryotik hücre sistemlerinde (örn. maya, baculovirus) çoğaltılmış ve subünit aşuları geliştirilmiştir. Hibrit bir aşı geliştirmek amacıyla env geni, vaccinia virüsü içine yerleştirilmiştir. Bu virüs inoküle edilince canlı bir virüsle aşılannmaya benzer reaksiyonlar oluşturur ve viral antijene hem humoral hem de sellüler reaksiyonlar ortaya çıkar. Spesifik epitoplara ve T hücresi antijenleri de denenmektedir.^{55,56}

HIV'in bazı özellikleri nedeniyle AIDS'e karşı aşı geliştirilmesi zordur. Virüsün seksüel ilişki sırasında vücuda girmesini engelleyecek sekreteruar antikorlar geliştirecek bir aşıya ihtiyaç vardır. HIV infeksiyonundan koruyucu aşuların tek başına antikor oluşturması yetmez, aynı zamanda sellüler immün cevapları da stimüle etmelidir. Virüsün mutasyonlarla sürekli antijenlerini değiştirebilmesi de etkili bir aşı geliştirilmesini zorlaştırmaktadır.⁵⁷ Virüs sinsişiyalar aracılığıyla yayılabilir ve hastalarda latent dönemde kalarak antikorlardan korunur.

Prognoz

Günümüzde HIV'le infekte olan kişilerde hangi klinik tablo görülürse görülsün eninde sonunda AIDS'e ilerleyeceği ve ölüme neden olacağı kabul edilmektedir.

Ekim 1993'e kadar A.B.D. de hastalık kontrol merkezi (CDC)'ne 339.250 vaka bildirilmiş, bunlardan 204.390'ı ölmüştür. Buna göre vaka fatalite oranı %60.2 olarak tespit edilmiştir.⁵⁸ Vakaların ortalama yaşam süresi 1983-1986 yıllarında 14.7 ay, 1986-1988 yıllarında 19.1 ay ve 1988-1993 yılları arasında 15.7 ay olarak tespit

edilmiştir⁹.

KAYNAKLAR

1. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. Cecil Essentials of Medicine. 2nd ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1990:620-6.
2. Camberland ME, Curran JW. Epidemiology and Prevention of AIDS and HIV infection. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Disease, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1990:1029-46.
3. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. Cecil Essentials of Medicine. 3rd ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1993:702-19.
4. World Health Organization. Wkly Epidem Rec Genova 65th year 1990;5:29-36.
5. Karon JM, Buehler JW, Byers RH, Farizo KM, Green TA, Hanson DL, et al. Projections of the number of persons diagnosed with AIDS and the number of immunosuppressed HIV-infected persons--United States, 1992-1994. Morb Mortal Wkly Rep 1992;41(RR-18):1-29.
6. Montagnier L, Chermann JC, Barre-Sinoussi F, Klatzmann D, Wain-Hobson S, Alizon M, et al. Lymphadenopathy associated virus and its etiological role in AIDS. Int Symp Princess Takamatsu Cancer Res Fund 1984;15 (1):319-31.
7. Essex M, McLane MF, Kanki P, Allan J, Kitchen L, Lee TH. Retroviruses associated with leukemia and ablative syndromes in animals and in human beings. Cancer Res 1985;45(9 Suppl):4534-8.
8. Levy JA, Kaminsky LS, Morrow WJ, Steimer K, Luciw P, Dina D, Hoxie J, Oshiro L. Infection by the retrovirus associated with the acquired immunodeficiency syndrome. Clinical, biological, and molecular features. Ann Intern Med 1985;103(5):694-9.
9. Hamburg MA, Koenig RG, Fauci AS. Immunology of AIDS and HIV infection. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and Practice of Infectious Disease, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1990:1046-59.
10. Adjorlolo-Johnson G, De Cock KM, Ekpini E, Vetter KM, Sibailly T, Brattegaard K, et al. Prospective comparison of mother-to-child transmission of HIV-1 and HIV-2 in Abidjan, Ivory Coast. JAMA 1994;272(6):462-6.
11. Soro BN, Gershy-Damet GM, Rey JL. The pathogenicity of the human immunodeficiency virus HIV-2 as seen by epidemiologists. Med Trop (Mars) 1993;53(1):45-53.
12. Romieu I, Marlink R, Kanki P, M'Boup S, Essex M. HIV-2 link to AIDS in West Africa. J Acquir Immune Defic Syndr 1990;3(3):220-30.
13. Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. Medical Microbiology. 2nd ed. Wolfe International Student Ed. London 1994:684-701.
14. Biberfeld G, Bottiger B, Karlsson A, Sandstrom E, Morfeldt-Mansson L, Blomback M, et al. HTLV-III infection in homosexuals and hemophiliacs in Sweden. Cancer Res 1985;45(9 Suppl):4609-11.
15. Berkelman RL, Heyward W, Stehr-Green JK. Epidemiology of human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 1989;86:761-70.
16. Prohaska TR, Albrecht G, Levy JA, Sugrue N, Kim JH. Determinants of self-perceived risk for AIDS. J Health Soc Behav 1990;31(4):384-94.
17. Reynolds G. HIV and lesbian sex. Lancet 1994;344:544-5.
18. Moreira Junior ED, Silva N, Brites C, Carvalho EM, Bina JC, Badaro R, Johnson WD Jr. Characteristics of the acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. Am J Trop Med Hyg 1993;48(5):687-92.
19. Cayla JA, Jansa JM, Iglesias B, Artazcoz L, Plasencia A. The epidemiology of the acquired immunodeficiency syndrome in Barcelona (1981-1991) (I). A descriptive study and time trends. Med Clin (Barc) 1993;101(8):286-93.
20. Update: acquired immunodeficiency syndrome--United States, 1992. Morb Mortal Wkly Rep 1993; 42(28):547-51, 557.
21. Casabona Barbara J, Sanchez Ruiz E, Salas Ibanez T, Curell Aguila N, Fortuny Guasch C, Marti Gaudes C, Rodes Monegal A. Vertical transmission of HIV infection: descriptive epidemiology, risk factors and survival. An Esp Pediatr 1992;37(5):367-71.
22. Blease RM, Lane Ec. AIDS and other Immunodeficiency Diseases. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). Textbook of Rheumatology. 3rd ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1989:1373-80.
23. World Health Organization. AIDS surveillance in Europa. Quarterly report 1989;22:1-30.
24. Wong-Staal F, Ratner L, Shaw G, Hahn B, Harper M, Franchini G, Gallo R. Molecular

- biology of human T-lymphotropic retroviruses. *Cancer Res* 1985;45(9 Suppl):4539-44.
25. Gougeon ML, Montagnier L. Apoptosis in AIDS. *Science* 1993;260(5112):1269-70.
 26. Gougeon ML, Colizzi V, Dalglish A, Montagnier L. New concepts in AIDS pathogenesis. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993;9(3):287-9.
 27. Rowe PM. HIV and immune system. *Lancet* 1994;344:1081.
 28. Lafon M, Lafage M, Martinez-Arends A, Ramirez R, Vuillier F, Charron D, et al. Evidence for a viral superantigen in humans. *Nature* 1992;358(6386): 507-10.
 29. Gougeon ML, Dadaglio G, Garcia S, Muller-Alouf H, Roue R, Montagnier L. Is a dominant superantigen involved in AIDS pathogenesis?. *Lancet* 1993;342(8862):50-1.
 30. Kansu E. Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS)'nun immünoopatogenezi. In: Akalın HE, Kansu E (eds). 'Human Immunodeficiency Virus' enfeksiyonu. Güneş Kitabevi 1989:20-32.
 31. Stites DP, Stobo JP, Wells JV. *Basic & Clinical Immunology*. 6th ed. Appleton & Lange. USA 1987:347-53.
 32. Kreiss JK, Lawrence DN, Kasper CK, Goldstein AL, Naylor PH, McLane MF, et al. Antibody to human T-cell leukemia virus membrane antigens, beta 2-microglobulin levels, and thymosin alpha 1 levels in hemophiliacs and their spouses. *Ann Intern Med* 1984;100(2):178-82.
 33. Kashala O, Kayembe K, Kanki P, Mukeba P, Diese M, Kalengayi M, Izzia KW, Essex M. Humoral aspects of anti-HIV immune responses in Zairians with AIDS: lower antigenemia does not correlate with immune complex levels. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993;9(3):251-8.
 34. Stites DP, Terr AI. *Basic and Clinical Immunology*. 7th ed. Appleton & Lange. USA 1991:697-706.
 35. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. *J Neurosurg* 1985;62(4):475-95.
 36. Chausson RE, Volberding PA. Clinical Manifestations of HIV Infection. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone 1990;1059-92.
 37. Fauci AS, Lane HC. The acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 11th ed. McGraw Hill Book Company 1987:1392-5.
 38. McAnulty JM, Rubin GL, Levy MH. Mycobacterial disease and AIDS in New South Wales. *Med J Aust* 1992;157(2):119-21.
 39. Levy JA, Ziegler JL. Acquired immunodeficiency syndrome is an opportunistic infection and Kaposi's sarcoma results from secondary immune stimulation. *Lancet* 1983;2(8341):78-81.
 40. Zakowski P, Fligiel S, Berlin GW, Johnson L Jr. Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency. *JAMA* 1982;248(22):2980-2.
 41. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML, Davis RL. Central nervous system disorders in AIDS. *Immunol Ser* 1989;44 (1):371-401.
 42. Karahalios D, Breit R, Dal Canto MC, Levy RM. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection: lack of impact of early diagnosis by stereotactic brain biopsy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5(10):1030-8.
 43. Carlson JR, Bryant ML, Hinrichs SH, Yamamoto JK, Levy NB, Yee J, Higgins J, et al. AIDS serology testing in low- and high-risk groups. *JAMA* 1985;253(23):3405-8.
 44. De Leys R, van der Borgh B, van den Heesevelde M, et al. Isolation and partial characterization of an unusual human immunodeficiency retrovirus from two persons of West Central African origin. *J Virol* 1990;64:1207-16.
 45. Gurtler L, Hauser P, Eberle J, von Brun A, et al. A new subtype of human immunodeficiency virus type 1 (MVP5180) from Cameroon. *J Virol* 1994;68:1581-5.
 46. Csillag C. HIV-1 subtype C in Brazil. *Lancet* 1994;344:1354.
 47. Schable C, Zekeng L, Pau CP, Hu D, Kaptue L, Gurtler L, et al. Sensitivity of United States HIV antibody tests for detection HIV-1 group O infections. *Lancet* 1994;344:1333-4.
 48. Cheng-Mayer C, Shioda T, Levy JA. Host range, replicative, and cytopathic properties of human immunodeficiency virus type I are determined by very few amino acid changes in tat and gp120. *J Virol* 1991;65(12):6931-41.
 49. Levy EM, Wu JM, Cohn SE, Liebman H, Black PH. Increased T-cell colony formation in AIDS patients treated with zidovudine: a possible mechanism for increased lymphocyte number.

Özerol ve ark.

Akiz immün yetmezlik sendromu (AIDS)

- AIDS 1989;3(9):605-7.
50. Lawrance L, Levy SR, Rubinson L. Self-efficacy and AIDS prevention for pregnant teens. *J Sch Health* 1990;60(1):19-24.
51. Yep GA. HIV prevention among Asian-American college students: does the health belief model work?. *J Am Coll Health* 1993;41(5):199-205.
52. Dubois-Arber F, Masur JB, Hausser D, Zimmermann E, Paccaud F. Evaluation of AIDS prevention among homosexual and bisexual men in Switzerland. *Soc Sci Med* 1993;37(12):1539-44.
53. del Rio-Chiriboga C, Uribe-Zuniga P. The prevention of sexually transmitted diseases and AIDS by the use of the condom. *Salud Publica Mex* 1993;35(5):508-17.
54. Scully C, Mortimer P. Gnashings of HIV. *Lancet* 1994;344:904.
55. Belshe RB, Graham BS, Keefer MC, Gorse GJ, Wright P, Dolin R, et al. Neutralizing antibodies to HIV-1 in seronegative volunteers immunized with recombinant gp120 from the MN strain of HIV-1. NIAID AIDS Vaccine Clinical Trials Network. *JAMA* 1994;272(6):475-80.
56. McElrath MJ, Corey L, Berger D, Hoffman MC, Klucking S, Dragavon J, et al. Immune responses elicited by recombinant vaccinia-human immunodeficiency virus (HIV) envelope and HIV envelope protein: analysis of the durability of responses and effect of repeated boosting. *J Infect Dis* 1994;169(1):41-7.
57. Ikuta K. HIV vaccine trials. *Hokkaido Igaku Zasshi* 1993;68(5):603-8.
58. Hamm RH, Donnell HD Jr, Watkins W. An update on the epidemiology of AIDS in Missouri. *Mo Med* 1994 ;91(3):132-6.
59. Osmond D, Charlebois E, Lang W, Shiboski S, Moss A. Changes in AIDS survival time in two San Francisco cohorts of homosexual men, 1983 to 1993. *JAMA* 1994;271(14):1083-7.

**Yazışma adresi : Yrd.Doç.Dr.İ.Halil ÖZEROL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD
44300 MALATYA**