

AIDS : ACQUIRED IMMUNE DEFICIENCY SYNDROME KAZANILMIŞ İMMUN YETERSİZLİK SENDROMU

Özden Tulunay*

ABD'nde, homoseksüel nüfusun yoğun olduğu San Francisco ve New York gibi eyaletlerde 1980'lerde, bu kişilerde bilinen Cytomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV) enfeksiyonları sıklığı yanında Kaposi Sarkomu (KS) sıklığı dikkati çekmeğe başladı. Centers for Disease Control (CDC) 1981'de tıp camiasının dikkatlerini bu konuya çekerek, ABD'nde homoseksüel erkeklerde KS ile Pnömosistis karinii (Pneumocystis carinii-PC) pnömonisi ve diğer fırsatçı hastalıkların umulmadık sıklıkta geliştiğini açıkladı (15). Antitenin öğrenilmesiyle, daha dikkatli ve yoğun çalışma ve gözlemler sayesinde, bu kişilerde temelde, kazanılmış (Acquired) bir immun yetersizliğin bulunduğu ortaya kondu. Tablo, enfeksiyöz ajanla gelişen bir sendrom görünümündeydi. Diğer taraftan, vakalar ilave oldukça, hastalığın homoseksüel erkeklere özgü olmadığı, başka risk gruplarının da bulunduğu anlaşıldı.

Ana hatları CDC tarafından tarif edilmiş olan sendrom, «Acquired Immunodeficiency Syndrome» olarak, AIDS kısa adıyla bilinir hale geldi. Bu tanıma göre, AIDS tanısı için gerekler şöyle belirtilebilir :

— Temelinde bir hücrel immun yetersizlik bulunduğunu işaret edecek bir hastalığın bulunması (60 yaşından küçük bir kişide, KS, PC pnömonisi veya diğer fırsatçı hastalıkların bulunması gibi...).

— Bu temeldeki immun yetersizliğin bilinen bir nedeninin bulunmaması veya beraberinde immun direnç kaybı bulunduğu bilinen bir başka durumun söz konusu olmaması (immunosupressif tedavi, lenforetiküler malignite gibi...).

Bu kriterlere uyan hastalardaki çalışmalar, risk grubundaki bazı kişilerin, hastalık gelişmesinden önce, kendilerini sağlıklı risk grup-

* A.Ü. Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

larından ayıran bazı özellikler, semptom veya bulgular içerdiğini göstermiştir. Bunların bazıları bir süre sonra tipik AIDS geliştirmektedir. Kalanlar ise, aynı durumda yaşamlarına devam etmektedir. Hastalık öncesinde tesbit edilen ve en sabit bulgusunun generalize lenfadenopati olması nedeniyle «Kronik Lenfadenopati Sendromu» olarak bilinen bu devre, Pre-AIDS olarak da isimlendirilen ve AIDS prodromu olabileceği düşünülen bir devredir.

En fazla ABD'nden bildirilen AIDS'li hastaların sayısı son yıllarda giderek artmaktadır. Konuya dikkatlerin çekildiği yılın 1981 olduğu düşünülürse, bu artışta tablonun tanınması ve bilinçli şekilde aranmasının da rolü düşünülebilir. Avrupa'dan da giderek artan sayıda vaka bildirilmekte, Santral Afrika'dan benzer klinik, serolojik tablolar tarif edilmektedir (8).

RİSK GRUPLARI :

1. Homoseksüel ve biseksüel erkekler (% 70 - 90)
2. İ.V. ilaç bağımlılığı olanlar (% 5 - 20)
3. Hemofilik hastalar (% 0.5 - 2)
4. Diğer

Bu gruplar içinde ilk üçü önemli risk gruplarını oluşturmaktadır. Başlangıçta Haitililer de bir risk grubu olarak düşünülmüştür. O tarihlerde New York ve San Francisco'dan bu bölgelere yapılan sekturları, ayrıca Haitililer'de diğer nedenlere bağlı immun yetersizlik durumlarının gelişmesi göz önüne alınınca, AIDS'li Haitililer'in diğer risk gruplarına dahil olmaları ihtimali yüksek görünmektedir (21). Bu nedenle, Haitili olmanın ayrı bir risk grubu olarak düşünülmesi abartılmış bir sonuç görünümündedir.

1. HOMOSEKSÜEL ve BİSEKSÜEL ERKEK

Hastalığın tarifinden epey önce San Francisco ve New York'da homo-bi-seksüel erkek nüfusta, çeşitli tip immun yetersizliği olan hastalarda görülmeğe alışılmış olan CMV, HSV gibi viruslarla karşılaşma sıklığının yüksekliği gözlenmekteydi. Büyük bir eşcinsel nüfusa sahip San Francisco'da bu kişilerde gelişen yeni klinik tabloların kolaylıkla fark edilebilmesi mümkün oldu ve 1980'de söz konusu virusların sıklığı yanında KS sıklığı dikkatleri çekmeğe başladı. Bu kişiler, KS'nun alışılmış yaş grubundan çok genç olduğu gibi, bunlarda hastalığın seyri ve tedaviye cevabı da farklıydı. Artan bu gözlemler

San Francisco Tıp Fakültesinde bir «KS Kliniği» kurulmasıyla sonuçlandı (Şahsi gözlem). Bu kişilere yoğun şekilde eğilmekle, virus taşımak, KS geliştirmek gibi özellikleri yanında ciddi şekilde immunosupressif oldukları ortaya kondu. Yüksek oranda fatal seyir, geçen süre içinde çok sayıda otopsi olanağı vererek, bilgi birikimi sağladı.

Bunların sonucunda homo-bi-seksüel erkeklerin en büyük risk grubunu oluşturduğu anlaşıldı. Bu gözlem başlarda hastalığın homo-seksüellğe bağlı intrinsek bir faktörle geliştiği düşüncesine yol açıtıysa da kısa zamanda böyle olmadığı anlaşıldı.

2. İ.V. İLÂÇ BAĞIMLILARI :

Bu kişilerde de hastalığın geliştiğine dair gözlemler (38), AIDS'in bulaşabilir bir ajanla ortaya çıktığı fikrini oluşturdu ve homoseksüellikle ilgili intrinsek bir faktör bulunduğu düşüncesini geçersiz kıldı. Bu kişilerin, hijyenik olmayan şartlarda paylaştıkları enjektör ve ilişkili malzemenin aynen viral hepatitisdeki gibi, enfeksiyöz ajanın transferiyle bu kişilerin risk grubu olmalarına yol açtığı anlaşılmaktadır.

3. HEMOFİLİK HASTALAR :

Hemofilik hastalarda da AIDS geliştiğine dair gözlemler (CDC), kanla geçen bir ajanı kuvvetle destekleyen diğer bir gözlem oldu. Hiçbir cinsel sapma hikâyesi bulunmayan bu kişilerde bulaşmanın Faktör VIII konsantreleriyle olduğuna dair indirekt deliller mevcuttu. Giderek artan gözlemler, çok fazla kişiye ait kandan elde edilen faktör VIII ve IX u devamlı almak zorunda olan Hemofilik kişilerin, AIDS'de diğer bir risk grubu olduğunu kesinleştirdi (11,13,48,50).

4. DİĞER

- AIDS'li hasta veya AIDS risk gruplarından bir erkekle cinsel ilişkisi olan kadın
- Semptomlu, semptomsuz Hemofilik hastaların karıları
- Artifisyel inseminasyonla enfekte semen alan kadınlar
- Enfekte kan transfüzyonu yapılan kişiler
- Risk grubundaki ailelerin bebekleri

İlk üç grup dışındaki bazı kişilerde AIDS in geliştiğine dair gözlemler, bu kişilerde AIDS le sebepsel ilişkisi olduğu düşünülen virusa

karşı antikorların tesbiti, yukarda özetlendiği gibi, çeşitli kişilerden oluşan, karışık diğer bir risk grubunu ortaya koydu. AIDS li bir hasta veya AIDS risk gruplarından bir erkekle cinsel ilişkisi olmuş kadınların hastalık geliştirmesi (23,24), semptomlu veya semptomsuz Hemofilik hastaların karılarında anti-HTLV-III antikorların tesbiti (33), artifisyel inseminasyonda kullanılan enfekte semen yoluyla HTLV-III taşıyıcısı haline gelen semptomsuz kadınların gözlenmesi (58), bu grubun örneklerini oluşturmaktadır. Heteroseksüel yayım ihtimalini akla getiren bu tür gözlemlerin anlamı henüz belirgin değildir. Kadından erkeğe geçişi gösteren örnek tesbit edilmemiştir. Bu heterojen grupta, risk grubuna ait kişilerden transfüzyon yapılmış olan kişilerle, risk grubundaki ailelerden doğmuş bebekler de yer almaktadır (14). Bebeklerde gözlenen tablonun prenatal veya perinatal devrede anneden geçen bir ajanla kazanılmış olması muhtemel görünmektedir.

KLİNİK :

CDC AIDS'li hastaların % 58'inin beyaz, % 27'sinin zenci, % 14'ünün Latin ırktan olduğunu bildirmiştir (15). Hastaların 20-49 yaşları arasında olduğu ve ancak % 6'sının kadında geliştiği anlaşılmaktadır.

PRE-AIDS :

Gözlemler bazı risk gruplarında AIDS gelişmesinden önce bir başka sendromun geliştiğini göstermektedir. Pre-AIDS, Kronik Lenfadenopati Sendromu, Progressif Generalize Lenfadenopati olarak bilinen bu tablonun tanımı CDC tarafından yapılmıştır. Buna göre; bir kişinin Pre-AIDS olarak kabulü için :

— En az 3 aydır, en az iki ekstrainguinal bölgede lenfadenopati mevcudiyeti gereklidir.

— Aşılama, ilaç kullanma gibi bir lenfadenopati nedeni olabilecek nedenin bulunmaması aranmalıdır.

— Biopsi sonucu, lenf ganglionunda «Kronik benign reaktif hiperplazi» göstermelidir.

Bu kişiler takip edildiğinde bazılarında klasik AIDS tablosunun gelişmesi, bu sendromun bir AIDS prodromu olabileceğini düşündürmektedir (19,38,41,56). Bu sendromda da klasik hastalıktaki gibi, ateş, gece terlemesi, zayıflama, halsizlik ve düşkünlük gelişebilmekte, lenfopeni izlenmektedir.

KLASİK AIDS :

Klasik AIDS tablosu fırsatçı hastalıklar, KS ve diğer lenfoid malignitelerden oluşur. Tablo I'den anlaşılacağı gibi, en sık fırsatçı hastalık PC pnömonisidir. Bu veya KS hastalığındaki en sık komponenttir. En büyük grubu KS bulunmaksızın PC pnömonisi bulunanlar meydana getirmektedir (% 51). PC pnömonisi bulunmaksızın KS, % 27 oranında, her ikisi birlikte % 7 oranında tesbit edilmektedir. PC pnömonisi ve KS bulunmaksızın diğer fırsatçı hastalıkların gelişmesi % 16 oranında izlenmektedir (15).

Tablo I : AIDS'de Enfeksiyöz Ajanlar

Pneumocystis carinii
Cytomegalovirus
Candidiasis
Mycobacterium avium-intracellulare
Cryptococcus neoformans
Herpes simplex
Cryptosporidiosis
Toxoplasma gondii
Herpes zoster

AIDS'de gelişen enfeksiyonların çok çeşitli olduğu Tablo I'den anlaşılmaktadır. PC dışında en sık etkenler CMV, Cryptococcus neoformans, Mycobacterium avium-intracellulare olarak tesbit edilmektedir. Çevresel bir saprofit olan ve nadiren hastalık oluşturabilen Myc. avium-intracellulare'nin bu sendromda sık bir patojen olduğu göze çarpmaktadır (64). Bunlarda histiositik proliferasyon olduğu, granülomların pek gelişmediği gözlenmektedir. CMV ve HSV enfeksiyonları çok sık olduğu gibi, EBV ile karşılaşma bulguları hastaların hemen tama yakınında tesbit edilmektedir. Candidiasis özellikle, oral ve özofajyal lokalizasyonlarda ciddi enfeksiyonlar olarak seyretmektedir. Toksoplasma da oldukça sık hastalık nedenlerindendir. Prodromun bir yıldan uzun tahmin edildiği hastalıkta, prognoz hiç iyi görünmemekte, klasik hastalık geliştiğinde hemen kesinlikle fatal seyretmektedir.

KS ve DİĞER NEOPLAZMLAR :

AIDS'li hastalarda fırsatçı hastalıklara ilave olarak KS ve diğer lenfoid maligniteler de prognozu çok kötü bir şekilde etkilemektedir. CDC'nin toplamış olduğu hastalardan, KS ve lenfomaların AIDS'de % 40 oranında geliştiği anlaşılmaktadır (15). Primer ve sekonder tipteki diğer immun yetersizlik durumlarında tesbit edilenden iki defa daha sık bir gelişmeyi ifade etmektedir (46). Yine bu hastalarda, dilde yassı hücreli karsinom, rektumda kloakojenik karsinom sık görülmektedir. Bu sıklığın AIDS'le ilişkili olmayıp, homoseksüel erkek risk grubunun sık malignitelerini teşkil etmeleri nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (15).

KS :

KS, klasik şekliyle, nodüler, infiltratif, florid, lenfadenopatik tiplerde gelişen, kökeni tartışmalı ve son zamanlarda yeni bulguların ortaya çıktığı bir malignitedir. Deri lezyonları dermisde, epitelle örtülü organ lezyonları submukozada yerleşir. Kapsül göstermeyen gelişme, iltihap hücreleriyle birlikte şişkin, fuziform fibroblast görünümüne hücreler ve vasküler mesafeler içerir. Başlangıçta iltihabi granülasyon dokusuyla karıştırılabilecek bir gelişmedir. Vasküler boşluklardan ekstrasvaze olmuş eritrositler, bunlardan hemosiderin pigmentinin teşekkülü ve bunların histiositlerle fagositozu neticesi pigmentli hücre grupları teşekkülüyle birliktedir. Zaman geçtikçe, granülasyon dokusu görünümü kaybolarak, fibroblastik bir tümör görünümü hakim olur. Fuziform hücre komponenti proliferasyon ve mitozlarla belirgin bir fibrosarkom görünümü ortaya koyar.

AIDS'li hastalarda bilinen bu klasik özelliklerine uymayan özellikler sergilemektedir. AIDS'le birlikte gelişenlerden **epidemik tip** olarak bahsedildiği görülmektedir. **Non-epidemik tip** olarak isimlendirilebileceğimiz klasik şeklinde mevcut özellikler şöyle sıralanabilir : Yaşlı İtalyan, Musevi erkeklerde, ayrıca Afrikalı çocuk ve erişkinlerde, **transplant** hastalarında endemik olarak gelişmektedir (3). Hastaların hemen tamamında lokalize veya total vücut irradyasyonu ile tedavi şansı bulunmaktadır (27,43). İleri devrelerde bile kombine kemoterapi hastalığı oldukça kontrol altına alabilmekte (62), hastaların uzun yaşam şansı bulunmaktadır (51).

Epidemik KS'nda ise, lenf ganglionu ve organ tutulması çok sık gelişmekte, hatta % 5 hastada deri tutulmaksızın organ lezyonları

gelişebilmektedir. Ekstrakutan lezyonlar içinde lenf ganglionu ve gastrointestinal sistem ilk sıraları tutmaktadır. Epidemik tipin tedaviye cevabı oldukça kötüdür ve hastaya uzun yaşam olanağı vermemektedir.

Son zamanlarda lenfatik endotel kaynaklı olduğu bildirilen (5) bu maligniteyi özellikle küçük biopsi materyellerinde tanıma gücü vardır, hatta imkansız olabilir.

Son yıllarda yapılan klinik ve otopsi çalışmaları, çeşitli sistemlerde önemli bazı bulgular ortaya koymuştur. Tanıya özellikle histopatoloji yönüyle ışık tutabilecek bulgular sistemlere göre aşağıdaki şekilde özetlenebilir :

PATOLOJİK BULGULAR : AKCİĞERLER :

AIDS'li 66 hastadan oluşan, 30'unda KS ile birlikte pulmoner hastalık belirtileri bulunan bir serideki biopsi ve otopsi çalışmasında (44), tek başına (6 hasta) veya fırsatçı hastalıkla birlikte (6 hasta) olmak üzere akciğerlerde KS ile tutulma görülmüştür. KS'nun peribronşial, perivasküler, trakeobronşial ve plevral yerleştiği tesbit edilmiş, fırsatçı hastalıklarla birlikte bulunduğu, hastadaki pulmoner şikayetlere ne oranda katkıda bulunduğu morfolojiyle kararlaştırılmasının güç olduğu anlaşılmıştır. Akciğerde KS tanısının ancak büyük biopsiler veya otopsiyle verilebileceği sonucuna varılmıştır. Diğer taraftan bronkopulmoner lavaj ve transbronkial biopsilere çeşitli özel boyalar ve kültür uygulamalarının, pulmoner enfeksiyonlu AIDS hastalarında % 86'ya varan oranda enfeksiyon ajanının tesbitine olanak verebileceği gözlenmiştir (6).

AIDS'li 17 homoseksüel erkek otopsisinde (42), akciğerlerde çok sık CMV enfeksiyonu bulunmasına rağmen (15 hasta), hayattayken tanı koyabilmenin nadir olduğu (2 hasta) tesbit edilmiştir. PC pnömönili 7 hastada diffüz alveoler harabiyet geliştiği, pulmoner KS'unun ciddi pulmoner kanamaların en sık nedeni olduğu bulunmuştur.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM :

Gastrointestinal sistem AIDS'de oldukça sık ve fatal sonuçta etken olabilecek şekilde tutulmaktadır. Diarelerle düşkün hale gelen hastalarda çeşitli fırsatçı hastalıklar, KS gelişmekte, bunlar dışında

bazı spesifik kabul edilebilir morfolojik değişiklikler oluşmaktadır. Malnutrisyon nedeni olabilecek bu değişiklikler, Kotler ve ark.'nın, 12 diareli AIDS'li hastadaki çalışmalarıyla tesbit edilmiştir (32).

Jejunumda : Parsiyel villöz atrofi, kript hiperplazisi, intraepitel-yal lenfosit artışı, midvillus epitel yüksekliğinde azalma gibi bulgular saptanmıştır.

Rektumda : Kript basalinde epitel dejenerasyonu (Apoptozis), viral inklüzyonlar, kript epitellerinde nukleer büyüklük ve oryantasyon bozukluğu, tunika propria ve submukozada mast hücresi, tunika propriada immatür plasmosit infiltrasyonu tesbit edilmiştir.

KS'lu, massif gastrointestinal kanamalı bir hasta otopsisinde midede, KS varlığından başka, % 25 ini tutan lenfoma tesbit edilmiş, bu tür şiddetli kanamalarda sekonder malignitelerin düşünülmesi tavsiye edilmiştir (36).

BÖBREKLER :

Birçok AIDS'li hastada, başta asemptomatik proteinüri olmak üzere üriner bulgular geliştiği anlaşılmaktadır. Yetmiş beş vakadan oluşan, 30'unda otopsi yapılmış olan bir seride (45) asemptomatik proteinürlü hastalarda çeşitli derecede mesangial lezyon bulunabildiği gibi, normal morfoloji tesbitinin de mümkün olabileceği görülmüştür. Nefrotik düzeyde proteinüri gelişenlerde ise (5 hasta), fokal glomeruler sklerozis görülmüştür. Sıklıkla akut renal yetmezlik gelişebilirken, muhtemelen yaşamın uzun olmamasından kronik renal yetmezlik tesbit edilmemiştir.

KARACİĞER :

Kırk iki AIDS'liden oluşan geniş bir otopsi çalışmasında karaciğer için spesifik veya patognomonik bir AIDS bulgusu olabilecek herhangi bir özellik tesbit edilmemiştir. Karaciğerde Mycobacterium avium-intracellulare (8 hasta), KS (6 hasta), cryptococcus (3 hasta), CMV (2 hasta) lezyonları gelişebildiği görülmüştür (18).

HEMOPOETİK SİSTEM :

Abrams ve ark. KS bulunan 6 AIDS'lide kemikiliğinin pansitopeniye rağmen kalitatif ve kantitatif yönden normal olduğunu görmüşlerdir (1). Hafif retikülin artışı, hemofagositik faaliyet gibi non-spe-

sifik bazı değişiklikler gözlemiş ve pansitopeniyi periferik tahribe bağlamışlardır. Diğer taraftan Schneider ve Pieker 8 AIDS'lideki çalışmalarıyla tesbit ettikleri myelodisplazi ve hipersellüler kemikiliği nedeniyle pansitopeniyi yetersiz hematopoeze bağlamaktadırlar (53).

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ :

Bu sistemde de AIDS'e ait spesifik bir bulgu mevcut değildir. Yer yer iltihap hücreleri ve demyelinizasyon tesbit edilen progressif idiyopatik ansefalopati, tekrarlayan kriptokoksik meninjit, progressif multifokal lökoansefalopati, toksoplasmaya bağlı yer tutan lezyon ve bazen primer yerleşim bölgesi olarak lenfoma en sık rastlanan patolojilerdir (15,26).

CMV ve toksoplasmaya bağlı koryoretinitis sık gelişmektedir.

Enteresan olarak Castleman Hastalığını takiben KS geliştiren AIDS'li hastalar bildirilmektedir (34).

TİMUS :

AIDS'li 14 hastanın otopsisinde, timusun 30 çeşitli kontrol timuslarıyla karşılaştırılmalı olarak incelenmesiyle, timusların kontrollerden çok daha ileri bir involüsyon gösterdiği tesbit edilmiştir. Ayrıca olgun plasmosit infiltrasyonu, kan damarlarında belirgin hyalinizasyon veya «onion-skinning» tarzında değişiklikler görülmüştür. Tesbit edilen en çarpıcı değişiklik Hassal Korpusküllerinde izlenmiştir. Komple yokluk veya yüzde yüz oranda geliştiği görülen kalsifikasyon olmuştur.

ULTRASTRÜKTÜREL BULGULAR :

Bazı araştırmacılar, ilerde AIDS için «marker» olmalarını ümit ettikleri bazı ultrastrüktürel yapıları AIDS veya Pre-AIDS gösteren vakalarda tesbit etmişlerdir (2,12,55). Bu bulguların sellüler komponentler mi, konak cevabı bulguları mı, yoksa bulaşabilir bir ajana bağlı strüktürler mi oldukları anlaşılmış değildir. Aydınlanmaları, yeni çalışma ve araştırmaları gerektirmektedir.

TRS : Tubuloreticular Structures

Dilate endoplasmik retikulum sisternalarında tesbit edilen, dış çapları 24 nm olan, dallanan, anastomozlaşan yapılardır. Lupus ve diğer bazı otoimmün hastalıklar, viral patolojilerde de izlenebilen bir bulgudur.

TRF : Tube and Ring Forms

Elektron-dens alanla ayrılmış ,konsantrik endoplasmik retikulum sisternalarıdır. Longitudinal kesitler tüb (tube), transvers kesitler halka (ring) şeklindeki yapıları oluşturur. Non-A, Non-B hepatitide de tesbit edilmektedir.

NP : Nuclear pocket

Genellikle malignitelerde de tesbit edilen nukleus tomurcuklanmaları, çıkıntılarıdır.

Bunlar içinde en sık TRS tesbit edilmekte, lenfositlerden başka makrofaj, fibroblast gibi hücrelerde de bulunmaktadır. TRF ise sadece lenfositlerde ve TRS nin tesbit edilebildiği hallerde, ayrıca daha düşük oranda tesbit edilebilmektedir. İlerde özellikle tanı güçlüğü olabilecek vakalarda marker olarak kullanılabilimleri ümidiyle çalışmalar devam etmektedir.

Tanı ve patogeneze çok önemli olabilecek diğer bir ultrastrüktürel çalışma konusu AIDS ve Pre-AIDS'de virusların gösterilmesi- dir. Virusların bu kişilerin dokularında, bunlara ait materyel veya serumlarla enfekte edilmiş hücre kültürlerinde gösterilebildiği bilinmektedir (31,47,54).

Görüldüğü gibi, sendromun tanısında oldukça önemli bulgular söz konusudur. Bunların çeşitli kombinasyonları önemli klinik ve diğer laboratuvar bulgularla birlikte tanıya olanak vermektedir.

İMMUN SİSTEMLE İLGİLİ LABORATUVAR BULGULARI :

Hastalıkta mevcut temel bozukluk olan immun yetersizlik incelendiğinde, patogeneze yönünden de önemli olacak bulgular tesbit edilmektedir.

İmmun fonksiyon anomalisiyle ilgili bulgular Tablo II'de gösterildiği gibi çeşitlidir ve hiçbiri tek başına tanı koydurucu değildir. Bulgular en belirgin özellikleriyle gruplanacak olursa, hücresel immun sistemde belirgin bir fonksiyon azlığından, humoral immun sistemde ise hiperaktiviteden bahsedilebilir.

OKT4 veya Leu 3 monoklonal antikorlarla ortaya konduğu gibi, T4 (Helper/inducer) lenfositlerde azalma vardır. Bu da absolu veya relatif bir T8 (Supressor) lenfosit artmasıyla birliktedir. Böylece Helper/Supressor hücre oranında (T4/T8) bir küçülme söz konusudur. (29). Bu şekilde oluşan periferik T hücre kaybı, önemli bulgu olan

lenfopeniden sorumlu görünmektedir. Oysa periferik B lenfosit aktivasyonu, aşırı bir poliklonal Ig artışı ile sonlanır. Başlıca IgG ve IgA şeklinde olan bu artıştan başka, serumda immün kompleksler de gösterilmiştir (57). B hücrelerin bazı ajanlarla, mesela, EBV ile, T hücrelerin regülatuvar kontrolünden kurtulmuş olarak, stimüle ve aktive olmaları muhtemeldir (15). Ancak yeni bir antijene de novo serolojik cevap verememe gibi yetersizlik de gözlenmektedir (35). Isıya hassas alfa-interferon varlığı, yüksek alfa-1-timozin seviyeleri (25), normal lenfositlerin in-vitro immün cevaplarını supresse edebilen maddelerin bulunduğu (9) gösterilmiştir.

Tablo II : AIDS'de Immün Fonksiyon Bozuklukları

— Lenfopeni
— T4/T8 oranında küçülme
T4 de azalma; T8 de artma veya normal
— İn-vivo T-hücre fonksiyonlarında bozulma
Enfeksiyon ve neoplazmlara hassasiyet
Geç hipersansitivite cevaplarında bozulma
Kutanöz anergi
— İn-vitro T-hücre fonksiyonlarında bozulma
Blast transformasyonda azalma
Alloreaktivite azalması
Spesifik, non-spesifik sitotoksiste azalması
B lenfositlere yardım fonksiyonunda düşme
— Poliklonal B-hücre aktivasyonu
Serum Ig'i ve dolaşan immün komplekslerde artma
Yeni bir antijene cevap verememe
Spontan Ig salgılayan hücrelerde artma
B-hücre aktivatörü in-vitro sinyallere refrakter kalma

Neoplazmların ve fırsatçı hastalıkların sık gelişmesi ve fatal seyretmesi gibi T hücre fonksiyonları bozukluğunu ifade eden bulgular yanında, hastaların kutanöz anerjileri, spesifik (MLR) (9), non-spesifik (mitojen) (35) cevaplarında bozulma gibi özellikleriyle sellüler immün fonksiyonlarının bozuk olduğu tesbit edilir.

SAIDS : SIMIAN AIDS :

Gözlemler bir kısım maymunların (pigtail macaque-M. mulatta, M. nemestrina) bir immün yetersizlik tablosu geliştirdiğini göstermek-

tedir. Retroperitoneal ve subkutan fibromatozis geliştirdikleri de görülmektedir. Ancak AIDS'de en önemli bulguyu oluşturan T4/T8 lenfosit oranında bir ters dönme durumu ve yine en sık ve en ciddi bulgusu olan PC pnömonisi insidansında yükselme tesbit edilmemektedir (41,59,60,63). Bunlarda HTLV III'e çok benzeyen D - tipi retroviruslar tesbit edilmektedir (16). Ayrıca doku ekstreleri ve plazmalarında filtre edilebilir bir ajanla sağlıklı maymunlara AIDS geçirilebilmektedir (20). Bu şekilde hastalık için spontan veya transfer edilebilir bir hayvan modelinin bulunması, AIDS'in anlaşılması, patogenezi ve tedavisinin çözümü için büyük bir olanak teşkil etmektedir.

PATOGENEZ :

AIDS'den sorumlu tutulan etyolojik ajan ve bunun hastalarda gösterilmesiyle ilgili bulgular patogenezi çalışmalarında önemli bir yer tutmaktadır. Ayrıca hasta serum veya materyelleri ile deney hayvanların da benzer hastalık tablosunun yaratılabilmesi veya benzer hastalık tablosuna spontan sahip maymunlarda insandakine benzer virusların gösterilebilmesi bu konudaki önemli gelişmeleri teşkil etmektedir.

Son zamanlarda hastalıktan sorumlu tutulan Retroviruslarla ilgili delillerin giderek, arttığı gözlenmektedir (39). Zarflı viruslardan oluşan retroviruslar çeşitli vertebralılarda malign tümörlere yol açabilmektedir. Kediler arasında horizontal taşınan feline leukemia virus immunosupresyona yol açabilmektedir, insan için enfeksiyöz değildir (49). Human T - Leukemia Virus - I ve II olmak üzere, T hücre tropizmi gösteren, akut ve kronik lösemiyle birlikte olan retroviruslar izole ve karakterize edilmiştir. T lenfomalı bir zenci Afrikalı'dan izole edilen (47) Human T - Lenfotropik Virus - I (HTLV-I)'in Güney Japonya, Karayipler ve Afrika'da endemik erişkin T hücre maligniteleriyle birlikte bulunduğu görülmüştür (49). Hairy-cell lösemisinin T hücre varyantına sahip bir hastadan HTLV-II izole edilmiştir (49). Bu her iki tip retrovirusun da AIDS'li hastalardan tek başına veya birlikte izole edilebildiği görülmektedir (17,61).

Barre-Sinoussi ve ark. (4), prodromal AIDS'li bir homoseksüel erkekte «Lymphadenopathy associated virus» (LAV) olarak isimlendirdikleri bir virus izole ettiler. Hemen sonra tam gelişmiş klinik tabloya sahip vakalarda da benzer veya aynı virusu «Immune deficiency associated virus» (IDAV) buldular. Bu arada Nanitonal Institute of Health'de Gallo ve ark. (17), 48 AIDS'liden kontrollerin hiçbirinde bu-

lunmayan lenfotropik retrovirus izole etmişlerdi. Bir neoplastik T-hücre Line'ına geçirilebilen bu virusu büyük miktarlarda elde etmek mümkün olabildi ve HTLV-III olarak isimlendirildi.

Böylece AIDS'de HTLV-I, HTLV-II'den farklı diğer bir virus tipinin bulunduğu anlaşılmış oldu (17,49,54). T4 lenfotropik olduğu gösterilen, sitopatik etkileri gözlenebilen bu virusun proteini AIDS'li hastaların % 85'den fazlasıyla reaktifti (52).

Çalışmalar arttıkça, LAV ile HTLV-III'nin aynı değilse bile benzer oldukları anlaşılmaktadır. AIDS'le yakından ilişkili olduğu gösterilen HTLV-III ile ilgili bulgu ve çalışmalar şöyle özetlenebilir :

— Hasta serumundan, hücre kültürlerinde üretilen virusların HTLV-III özelliklerinde olduğunun elektron mikroskopik olarak gösterilmesi (49).

— İmmün fluoresan mikroskopi ile hasta serumunda HTLV-III pozitifliğinin gösterilmesi (52).

— T-hücre kültürlerine irradiye donör hücreleri veya hücresiz sıvıların ilavesiyle virusun geçirilebilmesi (49).

— Serumda viral reverse transcriptase (RT) aktivitesinin gösterilmesi (47).

Bu şekilde, AIDS'de varlığı gösterilen HTLV-III, 100 - 120 nm çapta, olgun şeklinde kendine özgü silendirik yapıda «core» içeren, bir virustur. Hücrelerin plasma membranından tomurcuklanmayla (budding) salıverildiği tesbit edilmektedir. Benzer yapıdaki viruslar SAIDS'de de gösterilebilmektedir.

Bu virus hastalık için tek başına yeterli midir, yoksa genetik hassasiyet, CMV veya sementin yol açtığı immunosupresyon gibi bir kofaktör mü gereklidir bugün için henüz anlaşılabilmiş değildir. Prospektif çalışmalar durumu aydınatabilecektir.

Hücre kültürlerinde HTLV-III ve LAV ile selektif olarak T4 hücrelerin enfekte edilebildiği, virus teşekkülüyle birlikte T4 antijen modülasyonunun, sitopatik değişikliklerin ve hücre ölümünün geliştiği görülmektedir. Diğer taraftan bizzat T4 antijenin bu viruslar için reseptör olduğu, anti-T4 antikörlerle viral enfeksiyonun bloke edilebildiği gösterilmiştir (10,30). Böylece hastalıkta özellikle T4 hücrelerin enfekte olduğu görülmektedir. Bu durum önemli bazı bulgularla bir-

likte değerlendirildiğinde, patogenezi açıklayabilecek önemli hipotezler gündeme gelmektedir.

Grody ve ark.'nın AIDS'li kişilerin timuslarında izledikleri ve stres atrofi gösteren timuslar dahil, hiçbir kontrolde göremedikleri önemli bulgu hatırlanacak olursa (22), AIDS'li hastalarda Hassal korpüskülerinin komple yokluğu veya komple kalsifikasyonu söz konusudur. Hassal korpüsküleri ve retikulo-epitelyal hücrelerin T-Helper ve suppressor aktivite regülasyonundan sorumlu **Timulin**'in sentez yeri olabileceği gösterilmiştir (28). Ayrıca anti-HTLV monoklonal antikorların normal insan timusu epitelyal komponentleriyle kros-reaksiyon verdiği bildirilmektedir (22). Bu durumda AIDS'de belki de prodromal bir viral enfeksiyon, bunun yol açtığı krosreaktif tipte bir otoimmün timus, özellikle Hassal korpüskül tahribi ve neticede Timus-dependent tipte bir immün yetersizlik söz konusu olmaktadır. Bunu da immün yetersizliğe bağlı fırsatçı hastalıklar ve malignitelerin gelişimi gibi sekonder gelişmeler takip edince, bilinen AIDS tablosu gelişiyor olabilir.

AIDS'in en sık komponenti olan KS ile ilgili de birçok araştırma yapılmaktadır. KS dokusunda CMV genomu gösterilmiş, KS DNA'sı ile «nude» farelerde KS benzeri multipl hemorajik nodüller gösterilmiştir (37). «Transforming gene»e sahip olma ihtimalini gösteren bu bulgulardan başka, maymunlardaki spontan subkutan KS benzeri fibrotik nodüllerde ultrastrüktürel olarak, Tip A ve D retrovirus partiküllerinin gösterilmesi (7) de KS'unda viral bir etyolojinin muhtemel olduğunu işaret etmektedir.

AIDS'in aydınlatılabilmesi ve tedavisinin sağlanmasında elimizde mevcut olanaklar şöyle sıralanabilir :

- Bugün hastalık etkeni olduğu kesin söylenmese de, hastalıkla önemli oranda beraber olduğu gösterilen bir virus mevcuttur.
- Bu virusun hücre kültürlerine adaptasyonu ve bu yolla çoğaltılabilmesi sağlanabilmektedir.
- Hastalığın spontan hayvan modeli vardır, hasta mahsulleriyle hayvanlara geçirilebilmesi olanak dahilindedir.

Bu olanakların hastaya ait klinikopatolojik çalışma sonuçlarıyla birleştirilmesiyle AIDS'in yakın gelecekte aydınlatılabileceği ümit edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Abrams DI, Chinn EK, Lewis BJ, Volberding PA, Conant MA, Townsend RM : Hematologic manifestations in homosexual men with Kaposi's sarcoma, *Am J Clin Pathol* 81 : 13-18, 1984.
2. Anderson MG, Dixey J, Key P, Ellis DS, Tovey G, McCaul TF, Murray-Lyon IM, Gazzard B, Lawrance A, Evans B, Byrom N, Zuckerman AJ : Persistent lymphadenopathy in homosexual men : a clinical and ultrastructural study, *Lancet* 1 : 880-882, 1984.
3. Anthony CW, Koneman EW : Visceral Kaposi sarcoma, *Arch Pathol* 70 : 740-748, 1960.
4. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dautuet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L : Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS) *Science* 220 : 868-871 1983.
5. Beckstead JH, Wood GS, Fletcher V : Evidence for the origin of Kaposi's sarcoma from lymphatic epithelium, *Am J Pathol* 119 : 294-300, 1985.
6. Broaddus C, Dake MD, Stulbarg MS, Blumenfeld PC : Bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsy for the diagnosis of pulmonary infections in the acquired immuno-deficiency syndrome, *Ann Intern Med* 102 : 747-752, 1985.
7. Che-Chung T, Warner TFCS, Uno H, Giddens WE Jr, Ochs HD : Subcutaneous fibromatosis associated with an acquired immune deficiency syndrome in pig-tailed Macaque, *Am J Pathol* 120 : 30-37, 1985.
8. Clumeck N, Mascart Lemone F, De Maubeuge J, Brenez D, Marcelis L : Acquired immunodeficiency syndrome in black African. (Letter), *Lancet* 1 : 642, 1983.
9. Cunningham-rundles S, Michelis MA, Masur H : Serum suppression of lymphocyte activation in-vitro acquired immunodeficiency disease, *J Clin Immunol* 3 : 156-165, 1983.
10. Dagleish AG, Beverly CL, Clapham PR, Crawford DH, Greaves MF, Weiss RA : The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus, *Nature* 312 : 763-766, 1984.
11. Davis KC, Horsburgh CR Jr, Hasiba U, Schocket AL, Kirkpatrick CH : Acquired immunodeficiency syndrome in a patient with hemophilia, *Ann Intern Med* 3 : 284-286, 1983.
12. Dobbins III WO, Weinstein WM : Electron microscopy of the intestine and rectum in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) *J Immunol* 127 : 1063 (Abst), 1984.

13. Elliot JL, Hoppes WL, Platt MS, Thomas JG, Patel IP, Gansar A : The acquired immunodeficiency syndrome and *Mycobacterium avium-intracellulare* bacteremia in a patient with hemophilia, *Ann Intern Med* 98 : 290-293, 1983.
14. Fauci AS : Acquired immunodeficiency syndrome. The everbroadening clinical spectrum, *J Am Med Ass* 249 : 2375-2376, 1983.
15. Fauci AS, Macher AM, Longo DL, Lane HC, Rook AH, Masur H, Gelmann EP : Acquired immunodeficiency syndrome : epidemiologic, clinical, and therapeutic considerations, *Ann Intern Med* 100 : 92-106, 1984.
16. Gabel C, Tsai C-C : A comparative ultrastructural study of virions in human pre-AIDS, and simian AIDS : *Ultrastruc Pathol* 7 : 251-259, 1984.
17. Gallo RC, Salahuddin SZ, Popovic M, Shearer GM, Kaplan M, Haynes BF, Parker TJ, Redfield R, Oleske J, Safai B, White G, Foster P, Markham PD : Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS, *Science* : 500-502, 1984.
18. Glasgow BJ, Anders K, Layfield LJ, Steinsapir KD, Gitnick GL, Lewin KJ : Clinical and pathologic findings of the liver in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *Am J Clin Pathol* 33 : 582-588, 1985.
19. Gottlieb MS, Schoff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A : *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men : evidence of a new acquired cellular immunodeficiency, *N Engl J Med* 305 : 1425-1431, 1981.
20. Gravell M, London WT, Houff SA, Madden DL, Dalakas MC, Sever JL, Osborn KG, Maul DH, Henrickson RV, Marx PA, Lerche NW, Prahalada S, Gardner MB : Transmission of simian acquired immunodeficiency syndrome (SAIDS) with blood or filtered plasma, *Science* 223 : 74-76, 1984.
21. Greco RS : Haiti and stigma of AIDS, (letter) *Lancet* 2 : 515-516, 1983.
22. Grody WW, Fligiel S, Naeim F : Thymus involution in the acquired immunodeficiency syndrome, *Am J Clin Pathol* 84 : 85-95, 1985.
23. Groopman JE, Sarngadharan MG, Salahuddin SZ, Buxbaum R, Huberman MS, Kinniburgh J, Sliski A, Mc Lane MF, Essex M, Gallo RC : Apparent transmission of human T-cell leukemia virus Type III to a heterosexual woman with the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med* 102 : 63-66, 1985.
24. Harris C, Small CB, Klein RS, Friendland GH, Moll B, Emeson EE, Spigland I, Steigbigel NH : Immunodeficiency in female sexual partners of men with acquired immunodeficiency syndrome, *New Engl J Med* 308 : 1181-1184, 1983.

25. Hers EM, Reuben JM, Rios A, Mansell PWA, Newell GR : Elevated serum thymosin alpha levels associated with evidence of immune dysregulation in male homosexuals with history of infectious diseases or Kaposi's sarcoma. *N Eng J Med* 308 : 45-46, 1983.
26. Ho JL, Poldre PA, McEniry D, Howley PM, Snyderman DR, Rudders RA, Worthington M : Acquired immunodeficiency syndrome with progressive multifocal leucoencephalopathy and monoclonal B-cell proliferation, *Ann Intern Med* 100 : 693-696, 1984.
27. Holecek MJ, Harwood AR : Radiotherapy of Kaposi's sarcoma, *Cancer* 41 : 1733-1738, 1978.
28. Jambon B, Montagne P, Bene MC, Brayer MP, Faure G, Duheille J : Immunohistologic localisation of «facteur thymique serique» (FTS) in human thymic epithelium, *J Immunol* 127 : 2055-2059, 1981.
29. Kalish RS, Schlossman SF : The T4 lymphocyte in AIDS, *N Engl J Med* 313 : 112-113, 1985.
30. Klatzmann D, Barre-Sinoussi F, Nugeyre MT, Dauguet C, Brun-Vezinet F, Rouzioux C, Gluckman JC, Chermann J-C, Montagnier L : Selective tropism of lymphadenopathy associated virus (LAV) for helper-inducer lymphocytes, *Science* 225 : 59-63, 1984.
31. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S, Gruet J, Guetard D, Hercend T, Gluckman J-C, Montagnier L : T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV, *Nature* 312 : 767-768, 1984.
32. Kotler DP, Gaetz HP, Lange M, Klein EB, Holt PR : Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med* 101 : 421-428, 1984.
33. Kreiss JK, Kitchen LW, Prince HE, Kasper CK, Essex M : Antibody to human T-Lymphocyte-tropic virus Type III in wives of hemophiliacs, *Ann Intern Med* 102 : 623-626, 1985.
34. Lachant NA, Sun NCJ, Leong LA, Oseas RS, Prince HE : Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia (Castleman's disease) followed by Kaposi's sarcoma in two homosexual males with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), *Am J Clin Pathol* 83 : 27-33, 1985.
35. Lane HC, Masur H, Edgar LC, Whalen G, Rook AH, Fauci AS : Abnormalities of B-cell activation and immunoregulation in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *N Engl J Med* 309 : 453-458, 1983.

63. Lind SE, Schaley RT, Harris NL : Malignant lymphoma presenting as Kaposi's sarcoma in a homosexual man with the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med* 102 : 338-340, 1985.
37. Lo S-C, Liotta LA : Vascular tumors produced by NIH/3T3 cells transfected with human AIDS kaposi's sarcoma DNA, *Am J Pathol* 118 : 7-13, 1985.
38. Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Vande Stouwe RA, Holzman MS, Wormser G, Brettman L, Lange M, Murray HW, Cunningham-Rundles S : An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia : initial manifestation of cellular immune dysfunction, *N Engl J Med* 305 : 1431-1438, 1981.
39. Marx JL : Strong new candidate for AIDS agent, *Science* 224 : 475-477, 1984.
40. Marx PA, Maul DH, Osborn KG, Lerche NW, Moody P, Henrickson RV, Arthur LO, Gilden RV, Gravell M, London WT, Sever JL, Levy JA, Munn RJ, Gardner MB : Simian AIDS : isolation of a type D retrovirus and transmission of the disease, *Science* 223 : 1083-1086, 1984.
41. Mathur-Wagh U, Enlow RW, Spigland I, Winchester RJ, Sacks HS, Rorat E, Yancowitz SR, Klein MJ, William DC, Mildwan D : Longitudinal study of persistent generalised lymphadenopathy in homosexual men : relation to acquired immunodeficiency syndrome, *Lancet* 1 : 1033-1038, 1984.
42. Nash G, Fligiel S : Pathologic features of the lung in the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) : an autopsy study of seventeen homosexual males, *Am J Clin Pathol* 81 : 6-12, 1984.
43. Nisce LZ, Safai B, Poussin-Rosillo H : Once weekly total and subtotal electron beam therapy of Kaposi's sarcoma *Cancer* 47 : 640, 1981.
44. Ognibene FP, Steiss RG, Macher AM, Liotta L, Gelmann E, Pass HI, Lane HC, Fauci AS, Parrillo JE, Masur H, Shelhamer JH : Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med* 102 : 471-475, 1985.
45. Pardo V, Aldana M, Colton RM, Fischl MA, Jaffe D, Moskowitz L, Hensley GT, Bourgoignie JJ : Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome, *Ann Intern Med* 101 : 429-434, 1984.
46. Penn I : The occurrence of cancer in immune deficiencies *Curr Prob Cancer* 6 : 3-6, 1982.
47. Poiesz BJ, Ruscetti FM, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Callo RC : Detection and isolation of Type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma, *Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 7415-7419, 1980.

48. Poon MC, Landay A, Prasthofer EF, Stagno S : Acquired immunodeficiency syndrome with *Pneumocystis carinii* pneumonia and *Mycobacterium avium-intracellulare* infection in a previously healthy patient with classic hemophilia : clinical, immunologic, and virologic findings, *Ann Intern Med* 98 : 287-290, 1983.
49. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, Gallo RC : Detection, isolation and continuous production of cytopathic Retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and Pre-AIDS, *Science* 224 : 497-500, 1984.
50. Ragni M, Lewis JA, Spero JA, Bontemp FA : Acquired immunodeficiency-like syndrome in two haemophiliacs, *Lancet* 1 : 213-214, 1983.
51. Safai B, Mike V, Giraldo G, Beth E, Good RA : Association of Kaposi's sarcoma with second primary malignancies : possible etiopathogenic implications, *Cancer* 45 : 1472-1479, 1980.
52. Sarngadharan MG, Popovic M, Brunch L, Schüpbach J, Gallo RC : Antibodies reactive with human T-lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS, *Science* 224 : 506-508, 1984.
53. Schneider DR, Picker LJ : Myelodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome, *Am J Clin Pathol* 84 : 144-152, 1985.
54. Schüpbach J, Popovic M, Gilden RV, Gonda MA, Sarngadharan MG, Gallo R : Serological analysis of a subgroup of human T-lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) associated with AIDS, *Science* 224 : 503-505, 1984.
55. Sidhu GS, Stahl RE, El-Sadr W, Zolla-Pazner S : Ultrastructural markers of AIDS, *Lancet* 1 : 990-991, 1983.
56. Siegal FP, Lopez C, Hammer GS, Brown AE, Kornfeld SJ, Gold J, Hassett J, Hirshman SZ, Cunningham-Rundles C, Adelsberg BR, Parham DM, Siegal M, Cunningham-Rundles S, Armstrong D : Severe acquired immunodeficiency in homosexual males, manifested by chronic perianal ulcerative Herpes simplex lesions, *N Engl J Med* 305 : 1439-1444, 1981.
57. Stahl RE, Friedman-Kien A, Dubin R, Marmor M, Zolla-Pazner S : Immunologic abnormalities in homosexual men : relationship to Kaposi's sarcoma, *Am J Med* 73 : 171-178, 1982.
58. Stewart GJ, Tyler JPP, Cunningham AL, Barr JA, Driscoll GL, Gold J, Lamont BJ : Transmission of human T-cell lymphotropic virus type III (HTLV-III) by artificial insemination by donor, *Lancet* 2 : 581-584, 1985.

59. Stromberg K, Benveniste RE, Arthur LO, Rabin H, Giddens WE, Ochs HD, Morton WR, Tsai C-C : Characterization of exogenous Type D Retrovirus from a fibromatosis, *Science* 224 : 289-292, 1984.
60. Tsai C-C, Blakely GA, Uno H, Frohna B, Warner TFCS : Retroperitoneal fibromatosis (Kaposi's sarcoma-like tumor) with lymph node lesions in pigtail macaques (*Macaca nemestrina*), *Lab Invest* 50 : 61A, 1984.
61. Vilmer E, Barre-Sinoussi F, Rouzioux C, Gazengel C, Vezinet Brun F, Dauguet C, Fischer A, Manigue P, Chermann JC, Griscelli C, Montagnier L : Isolation of new lymphotropic retrovirus from two siblings with haemophilia B, one with AIDS, *Lancet* 1 : 753-757, 1984.
62. Volberding P, Conant MA, Stricker RB, Lewis BJ : Chemotherapy in advanced Kaposi's sarcoma : implications of current cases in homosexual men, *Am J Med* 74 : 652-656, 1983.
63. Warner TFCS, Uno H, Tsai C-C, Giddens WE : Cutaneous Kaposi's sarcoma-like tumor in pigtail macaques (*Macaca nemestrina*), *Lab Invest* 50 : 65-66A, 1984.
64. Zakowski P, Fligel E, Berlin GW, Jhonson BL Jr : Disseminated Mycobacterium avium-intracellulare infection in homosexual men dying of acquired immunodeficiency, *J Am Med Ass* 248 : 2980-2982, 1982.