

AİDS ve ETYOLOJİYE YÖNELİK SON DURUM

Dr. M. Mahmut BAYIK (*)

Aids ilk tanımlandığı 1981 yılı ortalarından beri tüm dünyanın ilgisini çeken ve toplumda korku yaratan bir hastalık haline gelmiştir. İlk kez Centers for Disease Control (CDC) un Los Angeles'da eskiden sağlıklı 5 homoseksüelde Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) (1) ve 26 homoseksüelde Kaposi Sarkomu (KS) görüldüğü (2) şeklindeki raporları ile ortaya çıkmıştır. İmmünolojik sistemde ağır yetersizliğe yol açan ve önceleri etyolojisi bilinmeyen bu hastalığın bugün bir retrovirus tarafından meydana getirildiği bilinmektedir. Hastalığın tanısında birliği sağlamak için CDC tarafından tanımlaması yapılmıştır (3). Buna göre Aids tanısı için :

1. Altta bir hücrel immünolojik yetmezlik bulunduğunu gösterir bir hastalığın tanısı (60 yaşın altında görülen KS, PCP ve diğer fırsatçı enfeksiyonlar).

2. Bilinen immünolojik yetmezlik nedenlerinin bulunmayışı veya direnci azaltan bazı hastalıkların bulunmayışı (lenforetiküler tümörler veya immünoşüpresif tedavi) gerekir.

Daha sonraları Aids'in her zaman karakteristik tablosu olan fırsatçı enfeksiyonlar ve maligniteler yapmayan fakat sadece immünolojik yetmezlik yapan formları ile sadece lenfadenopati ile giden formları da saptanarak bu durumları belirlemek amacı ile tam gelişmiş aids (Full-Blown Aids), aids'le ilişkili kompleks (Aids-Related complex = ARC), Kronik lenfadenopati sendromu ve Pre aids isimleri de kullanılmıştır (4). Buna göre :

1. Tam Gelişmiş Aids : CDC tarafından yapılan tanımlamadaki kriterlere uyan aids'dir.

2. Aids'le İlişkili Kompleks : Risk grubuna giren hastalarda görülen bulgu ve semptomlar topluluğu. Bu bulgu ve semptomlar yay-

(*) Şişli Etfal Hastanesi 3. Dahiliye Kliniği Başasistanı (Şef. Prof. Dr. Suat Efe).

gün lenfadenopati, istemsiz kilo kaybı, ateş, kronik diare, halsizlik ve letarji, lenfopeni, lökopeni, anemi, idiopatik trombositopeni, aids için karakteristik immünolojik anormallikler olabilir. Bu hastalar kendilerini tam gelişmiş aids grubuna dahil ettirecek tipik fırsatçı enfeksiyonlar veya KS göstermezler. Bu hastaların % 20 kadarı tam gelişmiş aids'e döner.

3. Kronik Lenfadenopati Sendromu : Lenfadenopati yapabilen herhangi bir başka hastalık veya ilaç kullanımına ait öykü olmamasına rağmen fizik muayenede ele gelen, iki veya daha çok ekstrainguinal bölgeyi tutan, en az 3 ay süreli lenfadenopatidir. Biyopsi yapılırsa reaktif hiperplazi bulunmalıdır.

4. Pre-Aids : Tam gelişmiş aids tablosu göstermeye aday aidsle ilişkili kompleks vakalarını tanımlamak için kullanılan bir deyimdir. Bu deyim hangi hastaların tam gelişmiş sendroma döneceğine dair yeterli veri toplanamadığı için kullanılmamalıdır.

Hastalık hemen her 6 ayda bir sayıca ikiye katlanarak çoğalmaktadır (5). Hastalığın kuluçka dönemi oldukça uzun olduğundan hemen önü alınsa bile daha bir süre çoğalarak yayılacağı beklenmektedir. 30 Nisan 1985'e kadar A.B.D. de 10.000 hasta (9887 erişkin, 113 çocuk) bulunmuştur. Bu vakaların 4942'si (Erişkinlerin % 49'u, çocukların % 69'u) ölmüştür. Ocak 1983'den önce tanı konulanların % 75'i ölmüştür (6). Vakaların % 94'ü erkektir. 20 Ağustos 1985 tarihli vaka sayısı 183'ü çocuk olmak üzere 12.559'dur (31).

Avrupada ise 30 Haziran 1985'e kadar 1226 vaka bildirilmiştir. Her bir milyon nüfusa düşen aids vakası ele alındığında en yüksek oran İsveç-9, 7, Danimarka-9, 4, ve Fransa'dadır-7, 0. Bu rakam A.B.D. için 48,4 dür. Belçika ise özellik göstermektedir. Belçikadaki vakaların % 74'ü Afrikadan gelenlerdir. Avrupadaki vakaların sayısı bir yılda % 160 artmıştır ve son sekiz ayda ikiye katlanmıştır. Avrupadaki vakaların % 65'i Fransa, B. Almanya ve İngilteredendir. Ölüm oranı % 51'dir. (626 kişi). Vakaların % 91'i erkektir. Avrupada 29 çocuk hasta bildirilmiştir. Belçikadaki Afrikalı 141 vakanın 112'si herhangi bir risk grubuna düşmemektedir (7).

Risk Grupları :

Aids için risk grupları ve bunların oranları hastalığın başından beri oldukça sabit kalmıştır. Buna göre hastalık için risk grupları 5 Kasım 1984'e kadar tesbit edilen 6720 vakada :

Homoseksüel ve Biseksüeller	% 73	
İntravenöz ilaç kullananlar	% 17	
Haitililer	% 4	
Hemofilikler	% 1	
Transfüzyona bağlı olanlar	% 2	
Heteroseksüel temas	% 1	
Yukarıdakilerden hiçbirisi	% 4	şeklinde dir.

A.B.D.'de son yıllarda transfüzyona bağlı Aids vakalarının sayısı artmışsa da oran gene de % 2 dolaylarında kalmaktadır. Avrupada ise homoseksüel oranı 15 ülkenin 11'inde vakaların % 60-100'ünü teşkil ederken Belçika, İtalya, İspanya ve Yunanistanda % 50'den azdır. Bu Avrupadaki vakaların esas risk gruplarına bağlı olmayan ülkelerden gelmiş olmasından kaynaklanır. Örneğin Belçikadaki vakaların % 74'ü ekvatorial Afrika, Fransadaki vakaların % 13'ü Afrika, % 8'i Haiti, İsveç'deki vakaların % 13'ü Afrika kökenlidir (7).

Etken olan virusun izole edilmesi ile hemofilikler, kan transfüzyonu alanlar ve infantlardaki Aids vakaları konusunda çok şey aydınlanmıştır. Donör-Resipient çiftlerinde virus izolasyonu (11) ile hemofilikler için kullanılan faktör VIII konsantratlarında virus izolasyonu bu hastalardaki hastalığı izah etmektedir (4, 8).

Hastalık giderek yaygınlık kazanmaktadır. A.B.D. de homoseksüellerde virusla ilgili serolojik testler 1978'de % 4, 5 vakada (+) sonuç verirken bugün bu oran % 67,4'e yükselmiştir (19). A.B.D.'deki homoseksüellerin de % 2, 4'ü Aids'lidir (10). Homoseksüellerdeki hastalık oranının bunların cinsel yaşam özellikleri ile ilişkisi araştırıldığında hastalığın çok sayıda seksüel partneri olanda, seksüel ilişkide pasif durumdakilerde ve seksüel temas sayısı çok olanlarda daha çok görüldüğü dikkati çekmektedir (9).

Aids ve Fırsatçı Enfeksiyonlar :

Aids immünolojik sistemde meydana getirdiği ağır yetmezlik nedeniyle birçok fırsatçı virus, fungus, protozoa, bakteri enfeksiyonlarına yol açar. Bunları gözden geçirirsek :

Candidiasis : Özellikle oral candidiasis çok görülür distale doğru ilerleyerek ösofagial candidiasis de yapar. Disfaji, odinofaji, retrosternal yanma hissi yapar. Ösofagogramlarda mukozal erozyonlar

görülür. Ösofagus biyopsisinde de invaziv candidiasis görülür. Hastalık trakeobronkial mukozayı da tutabilir (9).

Aids'li hastalarda Herpes Virus enfeksiyonları da çok görülür. Hem primer hem de rekürnant Herpes Simpleks virusu enfeksiyonları oral, genital, perianal bölgelerde eritematöz zemin üzerinde vesiküler lezyonlar olarak görölürler. Rekürrensleri genellikle yaygın genital ve perirektal ülserasyonlar şeklinde görölür (44). Hastalık ayrıca ösofagial ve trakeobronkial mukozayı da tutabilir.

Cytomegalovirus enfeksiyonları genellikle hemen bütün aids vakalarında görülen dissemine enfeksiyonlardır (3, 45). Vücutta boğaz yıkama suları, kan, idrar, kemik iliği, BOS, semen gibi değişik yerlerden izole edilmiştir. Ateş, granülositopeni, lenfositopeni, trombositopenik purpura, makülopapüler raşlar, interstisiyel pnömoni, chorioretinitis, ensefalitis, ülseratif gastrointestinal lezyonlar yapabilir. Chorioretinitis Cytomegalovirus enfeksiyonundan başka az sayıdaki hastada Toxoplasmosis gondii ile oluşabilirse de en çok Cytomegalovirus ile oluşur. Başlangıçta perivasküler eksüdalar ve kanamalarla asemptomatik seyreder, lezyonlar makülayı tutunca görüş engellenir. Otopside nekrotik retina, choroidea ve optik sinir dokularında çok sayıda Cytomegalovirus inklüzyon hücrelerine rastlanır (9).

Aynen Cytomegalovirus enfeksiyonları gibi Ebstein Barr virusu enfeksiyonları da hemen bütün aids vakalarında görölür. Bu enfeksiyonlar da disseminedir ve hastaların hemen hepsinde çeşitli vücut sıvılarından üretilebilir ve erken antijen, capsid antijeni ve nükleer antijenlerine karşı antikörler izole edilebilir. Bu enfeksiyonun sıklığı ile hastalarda lenfoid malignitelerin sık görölmesi arasında bir ilgi olabilir (9).

Mycobacterium avium intracellulare tabiatıta saprofit olarak bulunan bir Mycobacterium türüdür. Genel olarak sağlam kişilerde hastalık yapmaz ancak Aids'li vakalarda dissemine hastalık yaptığı gösterilmiştir. Gastrointestinal sistem, akciğerler, karaciğer, dalak, kemik iliği, lenf nodunda enfeksiyonlara yol açar. Bir araştırmada 8 vakanın kan kültüründe üretilmiştir (46). Biyopside gerçek bir granülomanın ya çok kötü bir biçimde oluştuğu ya da oluşmadığı histiositik bir olay görölür. Asit fast boyamalarda histiositlerin stoplazmalarında büyük kümeler halinde Mycobacteria'lar görölür. Bu kümeler lepramatöz leprada görölene benzer (9).

Aids'de diffüz pnömonitis diğer sık görülen bir durumdur. Cytomegalovirus Cryptococcus neoformans, Mycobacterium avium intracellulare ve hatta KS'nun intrasellüler kanaması bu tabloyu yaparsa da diffüz pnömonitisin en çok görülme sebebi Pneumocystis carinii pnömonisidir (2, 47, 48). Pneumocystis carinii pnömonisi klinikte 3 şekilde görülür (49). Bunlar :

1. En sık görülen şekli, 4 yaşın altındaki sağlıklı çocuklarda asemptomatik veya hafif semptomatik enfeksiyon şeklinde görülendir.

2. Prematüre veya kötü beslenmiş çocuklarda genellikle fatal, ağır seyreden diffüz pnömonitis.

3. Büyük çocuklarda ve erişkinlerde immünoşüpresif tedavi, neoplastik hastalık veya altta yatan ciddi bir hastalık sonucu oluşan pnömonidir.

Pneumocystis carinii pnömonisi aids'de diğer immünoşüpresyon yapan hastalıklara göre daha farklı seyreder (3, 50). Aids'li hastalarda Pneumocystis carinii pnömonisi hastada hafif öksürük, göğüsde huzursuzluk hissi ile 2-10 haftalık subakut ve sinsli bir seyirle başlar. Akciğer grafisinde seyrek infiltratlar görülür ancak PCP vakalarının + 5 kadarında atipik veya normal akciğer grafileri bulunmuştur (12). Hastalarda oda havasında PaCO₂ 80-95 mmHg arasında değişen minimal hipoksemi vardır. Histopatolojik olarak transbronkial, perkütan veya açık olarak alınan akciğer biyopsi örneklerinde hücre içi Pneumocystis organizması gösterilir, bronş lavajlarında da organizma gösterilebilir. Organizmanın gösterilmesi için toluidin mavisi 0, gram Weigert veya Methanamine silver kullanılabilir (51).

Aids'li hastalarda Legionella türleri, pyojenik bakteriler, Coccioides immitis ve Histoplasma capsulatum ile akciğer enfeksiyonlarına da rastlanır (12).

Pek çok hastada Santral Sinir Sistemi de hastalığa tutulur ve progressif ensefalopati, tekrarlayan Cryptococcal meningitis, Toxoplasma gondii ile oluşan kitle lezyonları, progressif multifokal lökoensefalopati ve Santral Sinir Sisteminin lenfoması şeklinde kendini gösterir (9).

Ensefalopati yavaş gelişen ilerleyici demans şeklinde seyreder ve hastayı her türlü yetisinden mahrum bırakır. BBT'de beyinde fo-

kal bir lezyon görülmez fakat lateral ventriküller genişleyebilir. Beyin biyopsisi veya otopside sıklıkla demyelinizasyonla giden nonspesifik inflamasyon görülür. Önceleri nedeni anlaşılamayan bu durumu daha sonra beyin dokusunun kendisinde etyolojik retrovirusa özgül RNA ve beyin hücreleri DNA'sında HTLV-111 genomunun gösterilmesi ile HTLV-111'ün direkt etkisi ile meydana gelen bir ensefalopati olduğu anlaşılmıştır. Zaten koyunlarda degeneratif nörolojik hastalığa yol açtığı bilinen bir lenti virus olan visna virus ile HTLV-111 arasında morfolojik ve genetik benzerlikler de saptanmıştır (13). Progressif mültifokal lökoensefalopatili hastalarda BBT intraaxial hipodens fokal lezyonlar gösterir. Beyin biyopsisi örneklerinde de immünohistokimyasal boyama teknikleri ile karakteristik inklüzyon hücreleri görülür.

Cryptococcal meningitis Aids'li hastalarda oldukça sık görülen bir komplikasyondur. Aslında Cryptococcal meningitis pozitif kan ve kemik iliği kültürleri ile dissemine bir olayın bir parçasıdır. Çok yerli bir tedavi de yapılırsa hastalık sıklıkla tekrarlar.

Toxoplasma gondii ve lenfoma Aids'li hastalarda santral sinir sisteminin kitle lezyonlarının en önemli sebepleridir. Toxoplasma bu hastalarda diffüz ensefalopati de yapabilmekte ve Aids'lilerin % 6-20' sinde santral sinir sistemini tutmaktadır (14). Toxoplasma enfeksiyonlu hastalar ateş ve fokal nörolojik bulgular gösterirler. Kontrast madde verilerek yapılan BBT tek ve çok sayıda dens kitle lezyonları gösterir. Maalesef serolojik olarak Sabin-Feldman testi ile de her zaman tanıya gidilememektedir. Bu nedenle kesin tanı doku kesitlerinde tachyzoite'in gösterilmesi veya normalde dorman kistler içermeyen dokulardan fare peritonuna yapılan zerkler sonucu organizmanın izole edilmesine dayanır.

Persistan ve tekrarlayıcı diare de Aids'li hastalarda sık görülen problemlerdendir. Bazıları günde birkaç defa mülayim kıvamda dışkı yaparken bazıları günde 15 litreye ulaşan miktarlarda dışkı yaparlar. Aids'li homoseksüeller homoseksüel toplumda görülen Entamoeba histolytica, Giardia lamblia ve Shigella, Salmonella, Campylobacter türü organizmalarla semptomatik hastalıklar yapan barsak problemleri çekerler. Bu patojenleri ortadan kaldıran uygun tedaviye karşın bol sulu diare önlenemez. Persistan sulu dışkı yapan hastaların bazısının dışkısı Cryptosporidiosis içerir (3, 52, 53). Cryptosporidium ince ve kalın barsak epitelial yüzüne tutunan enterik bir cocci-

dia'dır, aslen hayvanlarda hastalık yapar, nadiren immünolojik olarak sağlıklı kişilerde de kendi kendine geçen ishal yapabilir. Sukroz flotulasyon metodu ile dışkıda protozoanın oocyst şekli bulunabilir. Her ne kadar tetkikler sonucu bazı hastalarda Celiac hastalığı, Cytomegalovirus lezyonları, barsak duvarının *M. avium* intracellulare ile infiltrasyonu veya gastrointestinal sistem Kaposi Sarkomu gösterilebilirse de persistan diareli pek çok hastada dikkatli dışkı tetkiki, endoskopik tetkik, ince barsak biyopsisi ve otopsiye rağmen bir patojen tesbit edilemez.

Aids'li hastalarda yeni yeni fırsatçı enfeksiyonlar da görülmektedir. Listeriosis (18), Stafilococcus, Streptococcus ve Salmonella (17) enfeksiyonları Microsporiosis myositi (15), Parvovirus enfeksiyonları (16) da artık Aids'le beraber görülebilen fırsatçı enfeksiyonlar arasında sayılmaktadır.

Aids ve Malignite :

Aids hastalarında iki tip malignitenin sıklığı artmıştır. Bunlardan biri Kaposi Sarkomu diğeri ise Burkitt lenfoması (54), immünoblastik lenfoma (55) (Rappoport'un klasifikasyonuna göre diffüz histiositik), lenfoblastik lenfoma ve Hodgkin hastalığı gibi histolojik tipleri içeren malign lenfomalardır. Nadiren hastalarda hem KS hem de malign lenfoma bulunur.

Aids gelişebilecek yüksek risk grubundan olan erkek homoseksüellerde iki değişik tip malignitenin insidansı artmıştır. Bunlar dilin squamos hücreli karsinoması ve rectumun cloacogenic karsinomasıdır. Dil karsinoması tütün ve alkol kullanan yaşlı erkeklerde görülür. Rektumun transisyonel epitelinden menşee alan cloacogenic karsinoması tüm rektal kanserlerin % 3'ünü teşkil eder ve diğer histolojik tipteki rektal kanserlerle aynı epidemiyolojiyi gösterir. Bu iki tip malignitenin genç homoseksüel erkeklerde görülmesi 1970'lerin başında da dikkati çekmiştir ancak o zaman bunun Aidsden değil de bu grup hastalarda tesadüfen bulunduğu düşünülmüştür.

Aids'li hastaların ortalama % 34'ünde KS gelişmekte ve yaklaşık % 28'i de bundan dolayı ölmektedir (9). Lenfoma insidansı da KS'una eklenirse (% 3-4) hastaların yaklaşık % 40'ında malignite gelişmektedir. Bu rakam diğer primer ve sekonder immünolojik yetmezlik sendromlarındakinin iki mislidir.

Kaposi Sarkomunun lokal invazyon, organ ve lenf nodu tutulumuna göre 4 klinik subgrubu vardır. Nodüler KS ciltte (genellikle bacaklarda) mavi veya kahverengi nodül ve plaklar halindedir. Lezyonlar çok sayıda ve yaygın olabilir. Ototransplantasyon ve Koebner fenomeni (travma yerlerine yayılım) görülebilir. Aids Kaposisinde cilt lezyonları klasik Kaposiye göre farklılık gösterebilir ve ekimoz, nevüs, böcek ısırığı, dermatofibromata, sekonder sifilis veya liken planusu andırabilir (56).

Florid ve infiltratif KS lokal olarak yıkıcı lezyonlar yapan subtipleridir. Florid tipte mantarimsı deri lezyonları olur. İnfiltratif tipte ise deriden direkt yayılım ile derin doku ve kemik invazyonları olur. Dissemine veya lenfadenopatik KS subtipinde ise viseral organlara veya lenf nodlarına uzak yayılımlar olur (57).

Klinik sendroma bakmaksızın KS'unun iki temel histopatolojik görünümü vardır. Vasküler proliferasyon (vasküler sahaların endotel ile döşeli olması şart değildir) ve faktör VIII'e karşı antikoru bağlayabilmeleri ve endotelial gelişme faktörüne karşı in vitro proliferasyon göstermeleri nedeniyle endotelial orijinli olması muhtemel, retikülün liflerinden bir ağ içine yerleşmiş iç şeklinde neoplastik hücreler. Tümörler hücrelerin atipi derecesine ve vasküler oluşumların çokluğuna göre sınıflandırılabilir. Deri tutulumu intradermal olma eğilimindedir. Diğer epitel ile örtülü organlarda da lezyonlar submukozal olma eğilimindedir.

KS'nun coğrafi dağılımı : Zaire ve çevresinde yoğunlaşmak üzere Afrika'da çoktur. Zairede tüm malignitelerin % 9'udur. Çöl bölgelerinde görülmez. Zairenden güneye indikçe insidansı giderek düşer. Güney Afrikada tüm malignitelerin % 1.1'idir (4).

KS Aids'li hastalardan başka yaşlı İtalyan ve Musevi erkeklerde (insidansı 0,03/100.000) de görülür. Bu epidemik olmayan hastalık formunda organ tutulumu % 10'dur. Tersine epidemik formunda organ tutulması % 72'dir. Lenf nodları (% 81) ve Gastrointestinal sistem (% 81) sıklıkla hastalığa tutulur, oldukça az görülse de akciğer tutulumu (% 11) ağır fizyolojik bozukluğa yol açabilir. Gastrointestinal sistemin ağızdan anüse kadar bütün segmentleri hastalığa tutulabilir ve orofarengial lezyonlar ile diğer gastrointestinal sistem lezyonları arasında korelasyon vardır. Hastaların ortalama % 5'inde deri tutulumu olmaksızın viseral organ tutulumu vardır.

Kaposi sarkomunun nedeni bilinmemektedir. İmmün yetmezlikli hastalarda immün yetmezliğin düzeltilmesinden sonra hastalığın kaybolması hastalık nedeni olarak immün yetmezliğin sorumlu olduğunu düşündürür ve hastalığın malign transformasyondan çok reaktif olduğu yönündeki fikirleri destekler.

Kaposi sarkomu Aids'li erkek homoseksüellerde ilk başvuruda % 46 oranında, heteroseksüel erkeklerde ve IV ilaç kullananlarda % 3, 8 oranında görülür (58). Bu gösteriyor ki erkek homoseksüellerde KS görülmesini artıran bir başka faktör de vardır. Bu Cytomegalovirus olabilir. Erkek homoseksüellerde CMV'un serolojik olarak (+) liği % 94 iken ilaç kullananlarda % 66'dır. Giraldo ve arkadaşları (59) KS'lu Afrikalı hastalarda yaptıkları çalışmada tümörü, tümörün in vitro kültürünü incelediler ve CMV enfeksiyonunun KS'lu hastalarda prevalan olduğunu gösterdiler. Ayrıca tümör örneklerinde ve tümörün kültürdeki hücrelerinde CMV nükleik asidini yüksek oranda buldular. İn situ nükleik asit hibridizasyon tekniği ile de KS hücrelerinde CMV gösterilmiştir fakat çevre dermisde gösterilememiştir (4). Öte yandan CMV hücre transformasyonu kapasitesine sahiptir ve bu in vitro olarak sıçan hücrelerini transformasyona uğratmasıyla da gösterilmiştir. Son zamanlarda CMV DNA'sının subgenomik fragmanlarının NIH/3T3 fibroblastlarına ve sıçan embryo hücrelerine in vitro olarak geçebildiği gösterilmiştir (4). CMV'un KS'daki rolü henüz tam belirginleşmemiştir fakat pek çok delil virusla neoplasm arasında etyolojik bir ilişki olduğunu göstermektedir.

Kaposi sarkomunda HTLV-III'ün rolü hakkında da şüpheler vardır. Ancak klasik Afrika Kaposili hastalarda HTLV-III seropozitivitesi saptanmamıştır (30). KS doku DNA'sının hibridizasyon çalışmaları da tümör hücrelerinde HTLV-III genomu göstermektedir dolayısı ile HTLV-III'ün KS'na direkt olarak yol açmadığı görülmektedir.

Aids'de İmmünolojik Bozukluklar :

Bugün için Aids'deki immünolojik bozuklukların esas olarak hastalık etkeni HTLV-III'ün Helper-Inducer T Lenfositlerine karşı selektif tropizminden kaynaklandığı bilinmektedir (20). İmmünolojik bozukluğun bir kısmı da immünoşüpresse bir hastada meydana gelen fırsatçı enfeksiyonlara özellikle de Herpes Simplex Virus enfeksiyonlarına bağlıdır (4).

Hastalarda görülen en önemli bozukluklardan biri ağır lenfopenidir. Bunlarda lenfosit sayısı genellikle $500/\text{mm}^3$ den azdır. Lenfopeni esas olarak OKT-4 veya Leu-3 monoklonal antikorları ile tesbit edilen Helper/Inducer sub grubu T Lenfositlerdedir; öte yandan OKT-8 veya Leu-4 monoklonal antikorları ile gösterilen Cytotoxic/Supressor T Lenfosit sub grubunda sayısal değişme farklılıklar gösterir. Bu hücrelerin sayısı artabilir, hafif azalabilir veya normal sınırlarda kalabilir. Sonuçta T helper/T supressor hücre oranı azalmaktadır; bu oran normalde 1,75-2,1 arasında iken bu hastalarda çok düşer. İşte esas immünolojik anormalliğin bu T helper hücrelerde azalma mı yoksa T helper/T supressor oranında azalma mı olduğu bilinmemektedir (3).

Hücre sel immüniteyi gösteren in vitro testlerden biri olan deri testleri de (ppD, candida, tricophyton, SK-SD, PHA) bu hastalarda anerjik bir cevap gösterir. Hastaların % 10'dan azında uygun antijenler kullanılmasına rağmen deri testleri (+) dir. Sendromun erken dönemlerinde bu testler oldukça normal olabilir (3).

Gene T hücresi fonksiyonu ile ilgili testlerden olan mitotik aktivite testleri de bozuktur. Hastaların hem Phytohemaglutinin, Pokeweed mitojeni gibi nonspesifik mitojenlere karşı verdiği mitotik cevap, hem de mixed lenfosit kültürü şeklinde ölçülen alloreaktivite testleri mitotik aktivitede azalma gösterir. Genelde bu hastalarda virus spesifik sitotoksik T lenfosit aktivitesinde ve Natural Killer Cell aktivitesinde aşırı derecede azalma vardır.

Bu hastaların monosit/makrofajlarının kemotaktik hareketlerinde de azalma görülmüştür. Bu azalma fırsatçı enfeksiyonu olan Aids'lilerde KS'lulara göre ve tam gelişmiş Aids'lilerde Aids'le ilişkili komplekslere göre daha fazladır (21).

Aids'de B hücresi fonksiyonları da bozulmuştur. Bu hastalarda spontan olarak immünoglobulin salgılayan hücrelerde artma olurken T hücresine etkimeyen B hücresi mitojenlerine B hücresi proliferatif cevabı azalmıştır. Bu da Aids'de görülen in vivo poliklonal aktivasyonu izah eder (22).

Bu hastalarda presipite olabilen dolaşan immün komplekslerde de artma vardır. Bu kompleksler özellikle IgM ve IgG içermektedirler. İçerdikleri kompleman miktarları çok azdır. Bu durum da Aids hastalarında görülen otoimmün trombositopenik purpura (23), fokal ve segmental glomerulosklerosis (24) ve vaskülitisi izah eder. Bu do-

laşan immün komplekslerin miktarı immünolojik yetmezliğin derecesi ile artmaktadır. Ancak bu poliklonal aktivasyona rağmen bu hastaların B lenfositlerinin antijene özgül antikor cevabı oluşturmada yetersiz kaldığı da gözlenmektedir. Gene bu hastalarda solubl suppressor faktörler yapıldığı (25), alfa interferonun asit labil formunda artma olduğu, beta 2 mikroglobulin ve lizozim düzeylerinde artma olduğu (26) da gösterilmiştir.

Hastaların lenfositlerinin immünolojik cevapta rolü olan bazı lenfokinleri üretme ve virus spesifik T lenfosit diferansiyasyonu için gerekli bazı lenfokinlere verdikleri cevap da azalmıştır. Bu hastaların lenfositleri Phytohemaglutinin ile uyarıldığında normale göre çok az gama interferon ve interleukin-2 salgılamaktadırlar. Ayrıca normal insanların lenfositleri alfa ve beta interferonla uyarıldığında Natural Killer Cell aktivitesi önemli ölçüde artarken Aids'li hastaların lenfositleri alfa ve beta interferon uyarımına refrakter kalmaktadır, ancak Aids'li hastaların lenfositleri pürifiye interleukin içeren vasatlarda normal oranda gama interferon salgılamakta ve virus spesifik sitotoksik aktivitede artış göstermektedir. İnterleukin 2'nin bu antiviral cevabı nasıl artırdığı belli değilse de sitotoksik T hücresi diferansiyasyonu için gerekli gama interferon salınımını artırmak yoluyla etkiyor olabilir (3).

En son gelişmelerden biri de mitojenlere karşı azalmış lenfosit cevabının lenfosit subgrubunda, özellikle T subgrubundaki kalitatif ve kantitatif anormallikle ilgili olduğunun bulunmasıdır. Lenfositler toplu halde değil de subgruplarına ayrılarak mitojen cevaba verildiğinde bu durum daha da belirgin olarak görülmektedir. Öte yandan tetanoz toksoidi gibi bir solubl protein antijene karşı azalmış cevabın da yalnızca T4 lenfosit sayısında azalma ile ilgili olduğu gösterilmiştir. Bu selektif kalitatif yetersizlik T4 hücre yüzeyinde bir molekülün HTLV-III/LAV reseptörü olduğunu telkin eden buluşla uyum göstermektedir. T4 molekülünün normal fizyolojik fonksiyonunun HTLV-III/LAV ile engellenmesi bu hücrenin solubl antijene cevap vermesini önler (4).

Afrikada Aids :

Bu hastalığın risk grubu dışında normal popülasyona yayılımının önemli olup olmadığı hep merak edilir. Risk grubu hastaların monogam seksüel partnerlerine (heteroseksüel) yayılım hastalığın risk

grubu dışına yayılabileceğini gösteriyor (27, 28). Geçişin olabildiği mekanizmaların arasında heteroseksüel geçiş için erkekten kadına olduğu kadar kadından erkeğe de geçiş olmalıdır. ABD'de erkekten kadına geçiş heteroseksüel geçiş yoludur. Risk gruplarının dışına geçiş için hem erkekten kadına hem de kadından erkeğe geçiş lazımdır. Raporlara göre tek riski özellikle fahişelerle olmak üzere heteroseksüel ilişkisi olan erkeğe geçmiş hastalık oranı çok azdır (4). Bu noktadan hareketle Afrikadaki durum çok ilginçtir. Afrikada sendromun insidansı çok yüksektir. Zairede yıllık vaka oranı 17/100.000'dir (29), erkek/kadın oranı 1,1/1'dir ve erkekten kadına, kadından erkeğe heteroseksüel geçişi gösteren kümeler vardır (9). ABD'de de risk grupları dışında Aids vakalarında erkek/kadın oranı 1,5/1'dir. Afrika ile ABD arasındaki bu fark nereden geliyor? Afrikada HTLV-III'ün endemik bulunması mümkündür, nitekim 250 sağlıklı Zaire'lide HTLV-III antikorları % 12,4 oranında (+) bulunmuştur (30). 1980 yılında 100 Zaireli kadından toplanan serumlarda ise antikor % 5 oranında (+) bulunmuştur (38). Belki de Zairede bilinmeyen kofaktörler tabloyu etkilemektedir.

Çocukluk Çağında Aids :

30 Nisan 1985'e kadar ABD'de 113 (6), 30 Haziran 1985'e kadar da Avrupada 29 çocuk hasta bulundu (7). ABD'deki vakaların % 58'i tanı konulduğunda 1 yaşın altındaydı, % 63'ü erkekti, % 72'sinin ebeveyni Aids için risk grubundandı. % 13'ü kan transfüzyonu almıştı, % 10'unda belirgin bir risk faktörü bulunamadı. Avrupada da risk gruplarına dağılım hemen hemen aynıdır.

Aids'li çocukların 1/3'i 2500 gramın altında ve gebelik yaşına göre küçük doğmuşlardır. Hepatosplanomegali insidansı da çoktur, bu da muhtemel bir transplasental enfeksiyonu göstermektedir. İntravenöz ilaç alışkanlığı olan bir fahişe annenin ayrı babalardan olma 4 çocuğunda da T hücrelerini hedef alan immünolojik yetmezlik bulunmuştur. Bu da geçişin gebelikte olduğunu düşündürmektedir. Bu geçiş in utero veya intrapartum olmalıdır. Avustralyada bir vakada postnatal olarak anne sütü ile geçiş bildirilmiştir. Transfüzyona bağlı vakalarda geçiş enfekte kan ve kan ürünleri ile olmalıdır (31). Bu transfüzyon sonrası Aids olmuş çocukların donörlerinde Aids ya da Aids ile ilişkili kompleks bulunması ile ispatlanmıştır.

Çocukluk çağı Aids'inin tanısı da problem teşkil eder. CDC çocukluk çağı Aids'i için şu tanımlamayı yapmıştır.

1. Altta hücre sel immünolojik yetmezlik bulunduğunu gösterir bir hastalığın tanısı (Bu hastalıklar erişkin Aids'lerdeki ile aynıdır, ancak bu fırsatçı enfeksiyonların yokluğu halinde de HTLV-III pozitif vakalarda histopatolojik olarak ispatlanmış kronik lenfoid interstisyel pnömonitis de yeterli kabul edilmiştir).

Çocuklarda bu fırsatçı enfeksiyonların Aids delili kabul edilmesi için konjenital enfeksiyonlar ekarte edilmelidir (Doğumdan sonra ilk bir ay içinde görülen Toxoplasmosis veya ilk altı ay içinde görülen Cytomegalovirus enfeksiyonu gibi konjenital enfeksiyonlar).

2. Altta immünolojik yetmezlik bulunduğunu gösterir bilinen bir sebep veya immünolojik direnci azaltan bir hastalık veya ilaç öyküsü olmamalıdır.

Çocukta ekarte edilmesi gereken özel durumlar da vardır. Bunlar :

1. Primer immünolojik yetmezlik hastalıkları : Ağır kombine immünolojik yetmezlikler : DiGeorge sendromu, Wiskott-Aldrich sendromu, Ataxia Telangiectasia, graft versus host hastalığı, nötrope ni, nötrofil fonksiyonu anormallikleri agammaglobulinemi veya IgM de artma ile beraber hipoglobulinemi.

2. Sekonder immünolojik yetmezlik durumları : İmmüno süpresif tedavi, lenforetiküler tümörler, açlık.

Çocuk vakalarda hemen her vakada hepatosplenomegali, interstisyel pnömonitis ve gelişme geriliği vardır. Kronik hasta görünümündedirler. Sık ishal atakları, otitis media ve raşlar görülür. Mukokutanöz Candidiasis % 75 vakada vardır. P. carinii ve CMV enfeksiyonları ikinci sırayı alır, % 77 vakada PCP görülmüştür. En çok görülen bakteriler Streptococcus pneumonia ve Staphylococcus aureus'dur. Kaposi sarkomu çocuklarda çok nadirdir (60).

Çocukluk çağında lenfopeni daha azdır, ancak T4 oranında azalma Aids'i düşündürür. Çocuk vakalarda T4/T8 oranında düşme erişkinlerdeki kadar çok değildir, % 15 vakada T4/T8 oranı 1'den büyüktür. Çocuklarda gecikmiş tipte hipersensitiviteyi ölçmek için uygulanacak deri testlerinin en iyisi Candida deri testidir, çünkü çocukların çoğu bu ajanla kronik mukokutanöz enfeksiyonlar geçirir, dolayısı ile antijeni önceden tanırlar (60).

Vakaların % 75'inde poliklonal hipergamaglobulinemi vardır. Bu vakaları diğer konjenital immünolojik yetmezliklerden ayırmada ya-

rarlıdır. Yalnız çocukluk çağı Aids'inin en çok karıştığı immünolojik yetmezlik Nezelof sendromudur ki bunda da tekrarlayıcı enfeksiyonlar, gelişme geriliği, lenfopeni, normal veya artmış immünglobulinler olabilir. Bu ikisini ayırmada öykü ve T lenfositleri subgruplarının ayırımı dışında Nezelof sendromunda eksik olan nükleosid fosforilaz veya adenosine deaminazın ölçümleri yararlı olur. Nezelof sendromunda timik displazi de vardır, çocuk Aids'lerinde timik displaziye rastlanmamıştır. Son olarak Nezelof sendromunda immünglobulinler normal olabilirse de Aids'deki kadar yüksek düzeylere ulaşmaz (32).

Çocuk Aids'lerinin 1/3'ünde trombositopeni görülür, trombosit şekillerinin normal olması bunları Wiskott-Aldrich sendromundan ayırır (60).

Aids Etiyolojisi :

Önceleri nedeni bilinmeyen bu hastalığın epidemiyolojik çalışmalar sonucu enfeksiyöz bir ajan tarafından meydana getirilebileceği düşünüldü. Kedilerde panlökopeni ve immünoşüpresyon yaparak fırsatçı enfeksiyonlara yol açan kedi lösemi virusu isimli bir retrovirus dikkati retroviruslar üzerine çekti (9). O sıralarda yeni bulunan ve insan T hücrelerine özellikle de Helper/Inducer T hücrelerine karşı tropizm gösteren Human T Cell Leukemia/Lymphoma virus 1 ve 11 bu hastalığın da böyle bir etken tarafından doğurulabileceğini düşündürdü. Daha sonraki çalışmalarla Aids hastalarında National Cancer Institute ve Pasteur Institute'da ayrı ayrı viruslar gösterildi. Bugün HTLV-III/LAV ismi ile tanınan bu virusun hastalığın etkeni olduğu kesinlikle bilinmektedir. HTLV-III, HTLV ailesinden bir retrovirusdur.

Retroviruslar RNA viruslarıdır, reverse transcriptase denen ve genomunu DNA içine kopya etmeye yarayan bir enzim taşırlar. Retroviruslar genellikle üç gen taşırlar. Bunlar : Viral internal core proteinleri için gen (gag), polimeraz veya reverse transcriptase için gen (pol), ve kılıf glikoproteinleri için gen (env). Onkojen olarak bilinen bazı retroviruslar target hücresinde transformasyona yol açan bir başka gen (onc) taşırlar. HTLV ailesinde bu gen yoktur (4).

1976'da önce T-Cell Growth Factor (TCGF) diye isimlendirilen sonradan interleukin-2 olduğu anlaşılan bir proteinin keşfinden sonra sağlam ve hasta T hücresi kültürleri yapılabilmeye başladı ve daha sonra da bazı T hücreli lenfoproliferatif hücre kültürlerinde bugün

Human T-Cell Leukemia/Lymphoma virus (HTLV) diye bilinen virüsler gösterildi. Bunlardan HTLV-I erişkin T hücreli lenfomalarının, HTLV-II ise bazı Hairy cell leukemiaların etkenidir (33).

HTLV-I dünyada güney Japonya, Afrika, Batı yarıkürenin belli bölgeleri örneğin ABD'nin güneydoğusu ve Karaibler bölgesinde endemiktir (33).

HTLV-I'in hücreleri transformasyona uğratma yeteneği vardır. Bu iş için virusa ait pX olarak isimlendirilen özel bir RNA segmenti olmalıdır. Bugün HTLV virüslerinde bu bölge gösterilmiştir. Bu bölge protein kodlayabilecek yetenektedir, nitekim kodladığı 40.000 mol ağırlıklı proteini de gösterilmiştir (4).

HTLV virüslerinin genel özellikleri :

1. Bunlar özellikle OKT4 (+) T hücreleri olmak üzere olgun T hücrelerinden izole edilen eksojen virüslardır.

2. Olgun T hücrelerini in vitro olarak enfekte ederler keza diğer hücreler de belli durumlarda enfekte olur.

3. Hepsinin benzer biyokimyasal özellikler taşıyan yüksek molekül ağırlıklı (100.000) ve Mg^{++} kullanan reverse transcriptase'ı vardır.

4. Bazı çapraz reaksiyon gösteren antijenleri vardır.

5. Benzer büyüklükte yapısal core proteinleri vardır.

6. Nükleotid sıralanmasında bir homoloji gösterirler.

7. Genomunun 3' ucunda pX sıralanması vardır.

8. Bazı T hücrelerinin in vitro enfeksiyonu ile multinükleuslu dev hücrelerin oluşmasına yol açarlar.

1982'de Aids etkeninin bir HTLV virüsü olabileceği düşünüldükten sonra ilk olumlu bulgu Essex ve Lee'nin Aids'li hastalarda HTLV-I kılıf antijenlerine karşı antikor bulmaları ile geldi. Bu antijen HTLV-I in kılıf antijeninin bir parçasıdır. Daha sonra Barre-Sinoussi ve arkadaşları da bu virüsü izole ettiler ancak bunun HTLV ailesinin diğer fertlerine (1 vell) benzemediğini söylediler. Gerçekten de iki noktada haklıydılar. Birincisi bu hastalarda HTLV-I ve II'nin zarf proteinlerine ait antikorları buluyorlar ancak internal yapısal proteinlerine karşı antikor bulamıyorlardı, ikincisi de HTLV-I zarf antikorlarını bulsalar bile HTLV-I ve II'yi nadiren izole edebiliyorlardı (33).

Önceleri elde edilen virusla ilgili çalışmalar çok zordu, çünkü HTLV-I ve II'nin aksine hastaların lenfosit kültürlerinde T4 hücreleri kısa zamanda dejenere oluyor ve virus ortamdan kayboluyordu. Dolayısı ile ilk zamanlar bulunan virusların ayrı ayrı viruslar mı yoksa aynı virus mu olduğu bilinemediğinden etken değişik değişik isimlerle anıldı (HTLV-III, LAV, IDAV-I, IDAV-II, ARV gibi).

Sonunda bir neoplastik T hücresi hedef popülasyonunun keşfi ile engel kalktı. Bu hücreler HTLV-III üretiyor ama ölmüyordu. Bu sayede :

1. Virusun immünolojik ve nükleik asit çalışmaları yapılarak HTLV-III'ün HTLV-I ve HTLV-II'den morfolojik, immünolojik ve genetik açıdan farklı olduğu bulundu.

2. Şimdiye kadar izole edilen 90 kadar virusun aynı ajan (veya çok benzeri) olduğu gösterildi.

3. İsteyen araştırmacıya araştırma ve karşılaştırma için düzenli olarak virus sağlandı.

4. Sonuncusu da, ki pratik açıdan en önemlisidir, seroepidemiolojik çalışmalar için yeterli antijen üretme imkanı doğdu.

HTLV-I ve II'nin HTLV-III ile pek çok ortak özelliği olmasına rağmen son nükleik asit hibridizasyon çalışmaları HTLV-I ve II'nin iyi korunmuş pX bölgeleri bulunmasına rağmen HTLV-III'ün pX bölgesinin daha az korunduğunu göstermiştir. HTLV-I ve II T hücrelerini *in vitro* transformasyona uğratmaktadır; bu etki iyi korunmuş pX bölgelerinin iyi korunmamasına bağlı olabilir (4).

HTLV-III *in vivo* olarak hızla çoğalır, belki de bu hızlı çoğalmadan ötürü HTLV-III isolatlarının RNA yapısında çeşitlilikler bulunmaktadır ve bu genetik bir polimorfizmi gösterir. Bu durum RNA'nın enzimatik kırılma metodu ile incelenmesiyle gösterilmiştir. Bu nedenle HTLV-III birbirine çok benzeyen çeşitli genetik formlar gösterir, LAV da bunlardan biridir (33).

Enzimatik kırılma paternine göre çıkarılan RNA haritalarında çeşitli isolatlarda farklı RNA yapısı görülmektedir. Genel olarak yapı uzunluk ve sıralanmalar bakımından benzerlikler gösterse de farklılıklar da vardır. Bu farklılık viral zarfı kodlayan bölgelerde de olmakta ve zarf antijenleri farklı HTLV-III türleri oluşmakta; bu da aşı yapılabilmesini zorlaştırmaktadır. Bu durum belki de hastaların vi-

rusa verdikleri cevaplar ve bir dizi diğer faktörler birlikte, belki de bunların kombinasyonu sonucu HTLV-III enfeksiyonlarına karşı sağlıklı taşıyıcı durumdan tam gelişmiş hastalığa kadar değişik cevaplar alınmasından sorumlu olabilir (4).

Araştırmalar Aids'li hastaların % 10'unda HTLV-III'den başka HTLV ailesinden diğer bir virusun enfeksiyonunun da (en çok HTLV-I, daha az olarak da HTLV-II) bulunduğunu göstermiştir. Belki de bu kombine enfeksiyon Aids'in klinik durumunu etkileyebilir (4).

HTLV-III'ü antijenik yönden tanıyabilmek için başlıca üç serolojik test vardır. Bunlar :

1. Tümüyle parçalanmış virusa karşı antikor bakan Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA).
2. LAV'ın ana core proteinine (p25) karşı antikor bakan Radio Immuno Precipitation Assay (RIPA).
3. Esas viral antijenlere karşı antikor bakan Western Blot tekniğidir (34).

Elisa'nın sensitivitesi, Western blot'ın spesifitesi daha çoktur (36).

Virusun yapısal proteinlerine ve kılıf proteinlerine karşı antikor oluşur. En belirgin reaksiyonlar 65.000, 60.000, 50.000, 41.000 ve 24.0000 mol ağırlığındaki antijenlere karşıdır. Molekül ağırlığı 88.000, 80.000, 39.000, 32.000, 28.000 ve 21.000 olan antijenlere karşı antikor cevabı daha azdır. 50.000 mol ağırlıklı antijene (p55) karşı cevap yalnızca p24 (+) olana'da görülür ki bu da bu iki antijenin birbiri ile ilgili olduğunu gösterir. p55 muhtemelen p24'ün prekürsörüdür. H4/HTLV-III kültür sıvılarında en çok tesbit edilen antikor p24 ve p41'e karşı olanlardır ki bunlar virusun ana komponentleridir ve viral yapısal proteinlerdir. p65 ise daha çok HTLV-I ve II'nin kültürlerinde bulunmaktadır ve HTLV-I'in env geni tarafından kodlanan antijeni-ne (kılıf antijeni) karşıdır ve başkalarının bulduğu gp61 ile aynıdır. HTLV-III kültürlerinde p65 bulunsa bile bu çok zayıftır (35).

Öte yandan pürifiye HTLV-III'e karşı oluşturulan tavşan antiserumu HTLV-II'ye karşı da biraz reaksiyon gösterir, HTLV-I'e karşı daha az reaksiyon verir. HTLV-II'ye karşı antiserum hem HTLV-I hem de HTLV-III ile reaksiyon verir. HTLV-I'e karşı antiserum ise

HTLV-II ile reaksiyon verirken HTLV-III ile çok zayıf reaksiyon verir (35).

HTLV-III'ün nükleotid sıralanmasının HTLV-1 ve II ile benzerlikler gösterdiği bilinmektedir. HTLV-III morfolojik yönden de HTLV-I ve II'den farklılıklar göstermektedir. HTLV-III'ün core kısmı HTLV-I ve II'deki gibi sferik değil fakat silindirikdir. Biraz önce bahsedildiği gibi bu üç virus arasında antijenik yönden de farklılıklar vardır. Bütün bunlar HTLV-III'ün HTLV ailesinden olduğunu fakat HTLV-I ve II'den farklı olduğunu ve HTLV-II'ye HTLV-I'den daha yakın olduğunu göstermektedir (35).

Aids hastalarında enfekte lenfositlerin membran antijenlerine (HTLV-MA) karşı antikolar da saptanmıştır. İndirekt immünofluoresan tekniği ile gösterilen bu antikolar Aids'li hastaların % 25'inde tesbit edilmiştir. Lenfadenopati sendromluların % 26'sında aynı antikolar bulunmuştur (37).

Son zamanlarda haricen sağlıklı risk grubu hastalarda seropozitivite oranı artmıştır. Sağlıklı erkek homoseksüellerde bu oran 1978'de % 1 iken 1984'de % 65'e, IV ilaç kullananlarda % 87, asemptomatik hemofili A'lılarda % 72'dir (34). Bazı yazılara göre seropozitif hastaların % 10'unda iki sene içinde hastalık gelişecektir. Bu da ileride ne kadar çok sayıda tam gelişmiş Aids görüleceğinin işaretidir (4).

Başlangıçta tam gelişmiş Aids'lilerin % 100'ü, Aids'le ilişkili kompleks'lilerin de % 90'ı virus için seropozitifdir.

Virus elde etme insidansı (isolatların sayısı/hastalar veya donörlerin sayısı) Tam Gelişmiş Aids de % 50, Aids'le ilişkili kompleksde % 80 ve sağlıklı risk grubu hastalarda % 30'dur. Virusun tam gelişmiş Aids de, Aids'le ilişkili komplekse göre daha az izole edilmesi ileri dönemdeki hastaların kötü hematolojik durumuna bağlanır. Virusun izolasyonu ile virusla relatif olarak temasa gelme riski arasında da kuvvetli bir ilişki vardır. Örneğin virus sağlıklı ve partnerini rastgele seçmeyen (senede 6 partnerden az) homoseksüellerde % 15 oranında izole edilirken, rastgele seksüel partneri olan sağlıklı homoseksüel erkeklerde ortalama % 50 oranında izole edilmiştir. Serolojik testler ve virus izolasyon çalışmalarının karşılaştırılması göstermektedir ki viral proteinlere karşı yüksek, sebat eden antikor titrasyonlarının gösterilmesi genellikle aktive olma yeteneğindeki virus var-

lığını göstermektedir. Bu korelasyon özellikle Aids'le ilişkili kompleksli hastalarla, sağlıklı homoseksüel erkekler ve yüksek risk gruplarına bağlı donörlerde belirgindir.

İzole edilen HTLV-III'lerin çoğu periferel kan mononükleer hücrelerinden olmakla beraber diğer dokular da enfeksiyöz virusu barındırırlar. Virus kemik iliği ve lenf nodunda lökositlerden, tükürükten (39), semenden (40, 41), gözyaşından (42), beyinden 13 de izole edilmiştir. Bu dokularda HTLV-III ile enfekte lenfositlerin bulunmasının önemi açık değildir. Ancak hastalığın patolojisinde ve muhtemel geçiş yollarında önemli rolleri olabilir.

HTLV-III'ün in vitro karakteristiği onun meydana getirdiği immünolojik anormallikle uyumludur. Enfekte kişilerde en çok etkilenen hücre Helper/Inducer (OKT4/Leu 3a +) fenotipindeki T lenfositleridir (3). Bu hastaların hücreleri hücre kültürüne konduğunda OKT4/Leu 3a (+) hücreler hemen ölür ve virus salgır. HTLV-III taze hücrelerin kültüre konmasından 2-3 hafta sonra salgır (4). Virus özellikle OKT4/Leu 3a (+) hücrelerden salgır. İn vitro olarak en kolay enfekte olan ve sitopatik etki görülen hücreler OKT4/Leu 3a (+) T lenfositleridir. İn vitro olarak enfekte edilen normal periferel kan hücrelerinin virus salma paterni hastaların hücrelerinin virus salma paternine benzer. Virus genellikle enfeksiyondan iki hafta sonra salgılmaktadır ve OKT4/Leu 3a (+) lenfositler hücre kültüründen çabucak kaybolmaktadır. HTLV-III ile enfekte hücreler ise mültinükleuslu dev hücre formasyonu göstermektedir.

Bu çalışmalardan çıkan başka sonuçlar da vardır ki bu da OKT4/Leu 3a (+) lenfositlerden başka hücrelerin de HTLV-III tarafından enfekte edilebileceğidir. Öte yandan B hücresi ve monositoid hücre gibi belli hücreler kullanılarak yapılan çalışmalar göstermiştir ki T hücrelerinden başka hücreler de enfekte edilebilir ve en azından geçici süre ile virus üretebilir (4). Bu son gözlemler bu hücre tiplerinin enfekte kişilerde virus rezervuarı olarak çalışabileceği ihtimalini gündeme getirmektedir.

Aids'de Tedavi :

Aids'de tedavi üç kısımda incelenebilir.

1. Hastalığın etkeni virusa karşı tedavi.
2. İmmünolojik tablonun düzeltilmesine yönelik tedavi.
3. Hastalığın tablosunu yapan enfeksiyonların ve malignitelerin tedavisi.

Tabii ki en iyi tedavi virusun yok edilmesini sağlayacak tedavidir. Bu konuda henüz başarı sağlanmamıştır. Bu tedavileri tersden başlayarak anlatırsak :

15

Aids'de Enfeksiyonların Tedavisi :

1981-1984 arasında New York'da tedavi edilen (61) hastaya göre ilk başvuru sırasında hastalık tablosuna göre ortalama yaşam süresi : Yalnız KS'lularda 125 hafta, yalnız PCP'lilerde 35 hafta ve PCP hariç herhangi bir fırsatçı enfeksiyonda 18 haftadır.

Asıl ölüm sebebi enfeksiyonlardır, tek başına kanser nadiren ölüm sebebi olur, bu da nadiren KS'dur (62). NIH'e göre 75 ölümden 3'ü hariç hepsi enfeksiyondandır.

Tedavi açısından fırsatçı enfeksiyonlar üç gruba ayrılır.

1. Antimikrobial tedaviye cevap verenler ancak tedavinin kesilmesi ile tekrarlayanlar (PCP, Toxoplasma gondii, Candida, Cryptococcus neoformans, Herpes simplex, Herpes zoster).

2. Etkili bir antimikrobial tedavisi olmayanlar (M. avium intracellulare, EBV).

3. Konvansiyonel ilaçlara cevapsız ama deneysel ilaçlara cevap verebilecek gibi olanlar (CMV, Cryptosporidia) (4, 63).

Pneumocystis carinii pnömonisi. En önemli ve hayatı tehdit edici enfeksiyondur. Vakaların % 65-80'inde en az bir kez olur. Korunma tedaviden önemlidir çünkü vakaların % 30-50'si atak sırasında ölür (12, 64).

Trimethoprim-Sulfametaksazol Akut Lenfoblastik Lösemili çocuklarda PCP profilaksisinde etkilidir. Teorik olarak bu ilaç veya benzer folik asit antagonistleri (Sulfadoxine, Pyrimethamine gibi) Aids'de de profilaktik olarak yararlı olabilir. Hastalıkta ilk denenen Trimethoprim-Sulfametaksazol'dür ve bu Pentamidine İsothionate'a tercih ediliyor. Hastalar 5-10 günde iyileşmezse T.S.'e Pentamidine eklenir. Sıçan modellerinde T.S ile kombine halde kullanılan Dapsone da faydalı olmuştur. Öte yandan PCP tedavisinde Difluoromethyl ornithine'e karşı da ilgi vardır ama bu ilaca deneysel destek henüz yoktur. Bu iki ilaç ancak çaresiz vakalarda deneysel olarak kullanılabilir.

Morbidite hasta henüz ağır solunum yetmezliği tablosuna girmeden tedaviye erken başlanırsa düşmektedir (4). Organ transplantasyonu yapılmış ve kanserli hastalarda PCP etkin tedavi ile 3-14 günde iyileşmektedir ancak Aids'lilerin % 75'inde 2-3 haftalık etkin tedaviye rağmen histolojik olarak etken temizlenememektedir (3, 4). Uzun süreli tedavinin ateş, malasi gibi şikayetleri veya % 20'lik tekraralama hızını düşürüp düşürmeyeceği çalışmalar sonucu görülecektir.

Toxoplasma ensefaliti ve Cryptococcosis ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki Aids'de tedavisi mümkün hastalıklar tedavi kesilince nüksetmektedir. Toxoplasmosisli pek çok hasta Sulfadiazin ve Pyrimethamine tedavisinden sonra 2-3 haftada iyileşir. Ancak 6-8 aylık bir tedaviden sonra bile tedavinin kesilmesinden birkaç hafta sonra aynı yerde toxoplasma lezyonları belirmektedir.

Aids'li hastalarda Cryptococcal hastalığın tedavisi çok zordur. Pek çok hasta zaten lökopenikdir ve Flucytosine tedavisi ile beyaz kürelerde düşme olduğu için çoğu tedaviyi tolere edemez. Amphotericin B (0,3-0,6 mg/kg) uzun süre kullanılıp toplam 2-3 g'lık dozların üzerine çıkıldığında genellikle semptomlar düzelmekte kan, BOS steril hale gelmekte, Cryptococcal antijenler düşmektedir. Ancak tedavi kesildikten sonra tekrarlamalar olmaktadır. Üstelik oldukça etkin tedaviye rağmen otopsielerde aktif Cryptococcal hastalık oldukça büyük bir oranda bulunmaktadır (9).

Mycobacterium avium intracellulare hemen daima Inh ve Rifampisine karşı dirençlidir. Diğer antitüberküloz ilaç kombinasyonları da etkisizdir. En iyi in vitro cevap deneysel bir ajan olan Ansamycin ve anti-lepra bir ilaç olan Clofazamine ile alınmaktadır. Bu ilaçlar hastalara sırası ile 150 mg/gün ve 100 mg/gün dozlarda verilir, ancak hiçbir ilaç ve kombinasyon klinik ve mikrobiyolojik olarak tam şifa sağlamamaktadır. Üçüncü jenerasyon sefalosporinler veya Amikasin ile iyi netice alındığına dair raporlar vardır (4).

Aids'li hastalarda Candida ösofajiti ve orofarengial Candidiasis bilinen antifungal tedaviye oldukça iyi cevap verir. Oral Candidiasis her 4 saatte bir Nystatin likit veya Clotrimazole tabletleri kullanılarak tedavi edilebilir. Ancak bazan oral Ketoconazole veya IV Amphotericin B gerekebilir. Oral Candidiasis genellikle tedavinin kesilmesi ile hemen nükseder, bu nedenle hastalar yaşamları boyunca oral Ketoconazole veya Nystatin tedavisi altında tutulmalıdır (9). Candi-

da ösofajiti ya oral Ketoconazole veya IV Amphotericin B'ye çok iyi cevap verir. Semptomlar birkaç günde düzelir, 14 gün sonra da endoskopik olarak saptanan tam şifa oluşur, ancak tekrarlamalar sıktır (9).

Mukokutanöz Herpes simplex virus enfeksiyonu 7-10 günlük IV Acyclovir tedavisine çok iyi cevap verir. Viral çoğalma birkaç günde durur ve lezyonlar epitelize olur, ancak rekürrensler de çok sık görülür.

Cryptosporidiosis için hiçbir ilaç fayda sağlamamıştır, bazı az sayıda hastada teinture d'opium, diphenoxylate ve cholestyramine ile semptomatik iyileşmeler sağlanmıştır (9).

Cytomegalovirus için de efektif bir kemoterapi yoktur. Acyclovir, Vidarabine ve alfa interferon etkisizdir. Acyclovire benzeyen yapıdaki yeni bir ajan 9-2 Hydroxy-1 (Hydroxymethyl) ethoxymethyl guanine (B759U; Burroughs Wellcome Research Triangle Park, North Caroline) in vitro olarak HSV, Herpes zoster ve bazı EBV izolatlarına karşı etkili olduğu kadar CMV'a da etkilidir. 7 viremik vaka bu ilaçla 7,5-15 mg/kg/gün dozda 14-21 gün tedavi edildi. 6 retinokoroiditinin dördünde tam remisyon oldu. 4 biyopsi ile kanıtlanmış kolitinin ikisinde, 2 biyopsi ile kanıtlanmış pnömonilinin ikisinde de iyileşme oldu. 2 kişide toksik belirti oldu ve bu, doz azaltılmasını gerektirdi (kemik iliği depresyonu), ancak birkaç gün ile hafta arasında relaps oldu. Yani tedaviye daha uzun süre devam edilmelidir veya kronik idame tedavisine alınmalıdır (4).

Aids'de Kaposi Sarkomunun Tedavisi :

Klasik KS'nun tedavisinde kullanılan radyoterapi ve tek ilaç tedavisinin sonuçları yüz güldürücüdür. Aids de KS'nun tedavisi için immünolojik durumun düzeltilmesine yönelik çalışmalar yapılmıştır. En çok alfa interferon denenmiştir. Memorial Sloan-Kettering ve University of California San Fransisco'nun neticeleri ortalama % 40 iyileşme gösterirken National Cancer Institute (NCI)'un neticeleri % 15 dolayındadır. Olumlu cevabın alınması için hastada T4 oranının yüksekliği ile eski veya yeni fırsatçı enfeksiyon bulunmaması iyi göstergelerdir. İyi cevap alınan merkezlerde hastaların % 60-80'inde T4/T8 oranı 0,4 idi, NCI da bu oran % 25'dir (4). Buna göre Kaposi Sarkomalı Aids'lilerin % 30-40'ı gibi seçilmiş bir grupta parenteral alfa interferonun bir ölçüde yararlı olabileceği söylenebilir. Bu cevap

oranı KS'nu solid tümörler içinde alfa interferona en iyi cevap alınan gruba sokar. Maalesef alfa interferon Aids'de potansiyel bir immün modilatör olarak orijinal rolünü tam yerine getiremez. İmmünolojik fonksiyonda hiçbir belirgin değişiklik olmaz ve bu hastalarda sık görülen CMV enfeksiyonunda hiçbir değişme olmaz.

Sitotoksik ilaçlar denenir. Radyoterapi yüzeysel vakalarda faydalıdır. Ekstremitelerdeki daha invaziv vakalarda veya viseral hastalıkta radyoterapiye olumlu bir cevap alınmamıştır. Tek ajan veya kombinasyon radyoterapisi erken dönemde faydalıdır ancak başarılı tedavi ve remisyona aids'lide yaşam süresini uzattığı görülmemiştir (4).

NCI geç dönemde, organ tutulumu da olan vakalara altılı kombinasyon tedavisinin başarılı olduğunu söylemektedir (Adriamycine, Vinblastine, Bleomycine, ve Dactinomycine, Vincristine, Dacarbazine ve 5-(3,3 dimethyl-triazeno) imidazole-4-carboxamide). Bu hastalarda PCP en sık ölüm sebebidir. Sıkı klinik takip, çabuk bronkoskopik tanı ve ağırsif ve uygun antibiyotik tedavisi ile bu hastalara 6 siklus kombinasyon tedavisi verilebilmiştir (4).

İmmünolojik Sistemin Restorasyonuna Yönelik Tedavi (4, 65, 66, 67, 68).

Bu amaçla sitotoksik lenfosit fonksiyonunu artırmak için İnterleukin-2, monosit ve makrofaj sitotoksisitesini artırmak için gama interferon ve tüm immün sistemi düzeltmek için lenfosit transferi veya kemik iliği transplantasyonu denenmiştir. Ancak bunlar HTLV-III/LAV enfeksiyonunun etkilerini nötralize etmeye yönelik bir başarı elde edilmedikçe yetersiz kalacaktır.

Aids'li bir hastaya sağlıklı eş yumurta ikizinden yapılan singe-neik lenfosit transfüzyonu geçici süre ile T4 hücre sayısında minimal yükselme ve gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonlarında düzelme yapmıştır. Bu HTLV-III enfeksiyonunun geçici değil devamlı olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde kemik iliği transplantasyonunun da iyileştirici sonuçları geçici olmuştur.

İnterleukin-2 T hücresinden salınan bir glikoproteindir ve hem T hem de B hücrelerinin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu sağlar ancak esas fonksiyonu T hücreleri üzerinedir. İnterleukin-2 mononükleer hücrelerin sitotoksik etkisini artırır. Bu hastalarda olduğu kadar normal lenfositler için de böyledir. Ancak bu hastalarda kullanılan

tabii ve rekombinant interleukin 2 ürünleri ile klinik olarak etkili sonuçlar elde edilememiştir.

İmmün veya gama interferon da T hücresinden salınan bir glikoproteindir ve antiviral ve immünomodülatör özellikleri vardır. İnterleukin 2 gibi bu da normal ve Aids'li hastalarda hücrelerin immünolojik aktivitesini artırır. Gama interferon verilen vakalarda monosit ve makrofaj sitotoksitesindeki artma parazitik organizmalara (örneğin *T. gondii*) karşı olmaktadır. Aids'li hastaların mitojen ile indüklenen gama interferon üretme kabiliyeti azalmıştır. Ancak bu lenfosit subgrubunun kalitatif bozukluğundan değil sayıca azalmasından dolayıdır. Tabii veya rekombinant gama interferonla yapılan çalışmalarda da herhangi bir fayda görülmemiştir.

Antiviral Tedavi (33, 69, 70, 71, 72)

Yaklaşık 12 sene önce Rifampisinlerin hayvan retroviruslarının reverse transcriptase'larını inhibe edebildiği gösterilmiştir. Afrika Trypanosomiasis ve Onchocecciasis'ini tedavi için kullanılan Suramin'in de hayvan retrovirus'larının reverse transcriptase'ını inhibe ettiği gösterilmiştir. Son zamanlarda Suramin'in in vitro olarak normal OKT4 (+) T hücrelerini HTLV-III'ün sitopatik etkilerinden koruduğu kanıtlanmıştır, keza Suramin'in virusun H4 ve H9 hücre kolonlarında infektivitesini ve çoğalmasını da bloke ettiği gösterilmiştir (33).

Gene bir reverse transcriptase inhibitörü olan Antimoniotungstate (HPA 23) ile tedavi edilen 3 Aids'li ve 1 prodromlu hastada alınan sonuçlar cesaret vericidir (43).

Bir diğer reverse transcriptase inhibitörü olan fosfonofomat ve protein kılıfı yapımını inhibe eden Ribavirin ile yeterli klinik çalışma yoktur.

Sonuç olarak antiviral tedavi konusundaki çalışmalar henüz emekleme döneminde ve bu aşamada başarısı için konuşmak erkendir.

Bulaştırma Yolları ve Korunma (73, 74, 75, 76, 77, 78, 79)

Hastalık homoseksüel ilişki, enfekte kanla kontamine iğnelerin kullanılması, enfekte kan transfüzyonu, enfekte kandan hazırlanmış liyofilize faktör konsantratları ile ve risk grubu annelerin çocuklarında intra uterin veya intra partum yol ile bulaşmaktadır. Risk grubundan olup da tam gelişmiş Aids veya Aids'le ilişkili kompleksi olan

kişilerin monogam heteroseksüel eşlerine de bulaştığı görülmüştür. Çocuk Aids vakalarında özellikle kan transfüzyonu yoluyla hastalığı almış olanlarda, bunların donörlerinin incelenmesi asemptomatik taşıyıcıların özellikle çocuklar gibi immünolojik sistemi tam olarak çalışmaya başlamamış gruplara hastalığı bulaştırdığını göstermiştir.

Hastalığın normal günlük ilişkiler ve damlacık enfeksiyonu ile geçmediği bilinmektedir ancak tükürük, kan, göz yaşı gibi virusun izole edildiği salgıların açık yaralarla temasından kaçınılmalıdır.

Sağlık personeline HTLV-III'ün serolojik olarak (+) liği % 0,6-1,5 dolayındadır ancak bu kişiler risk grubundandır. Mayıs 1985'e kadar ABD'de 371 sağlık personeline Aids bulunmuştur; bunlardan 340'ı riskli gruptandır, 31 kişinin ise Aids bulaşmasına yol açabilecek bir iş yapmadıkları görülmüştür. Kendilerine Aids bulaşmış olabileceği kuşkusunu ile takip edilen 512 sağlık personeli vardır. Bunların sürekli takip edilen 105'inde seronegatiflik devam etmektedir. Bir başka çalışmada 32'si parenteral temas öyküsü veren 85 sağlık personeline serokonversiyon görülmemiştir. Sadece İngilterede eline kontamine iğne batan bir hemşirede 1,5 ay sonra antikor oluşmuştur, bu hemşirenin takibinde 1,5 sene içinde Aids'le ilgili bir belirti yoktur.

Bugün ABD de 2,5 milyon kişide Avrupada ise yaklaşık 100.000 kişide HTLV-III için serolojik testler (+) dir. Bunların büyük bir kısmı (risk grubundan olmadıkça) herhangi bir hastalık belirtisi göstermeyecektir, demek ki hastalık meydana gelmesi için kişinin direnci, o sırada direnci kıran bir başka enfeksiyon geçirmesi, genetik predispozisyonu, alınan virusun miktarı ve virulansı gene direnci kıran semenle sürekli teması, direnci kıran bir ilaç alıp almadığı önemlidir. Yapılan hesaplara göre HTLV-III için serolojik (+) lik gösteren hemofiliklerde Aids geliştirme oranı 1/300'dür.

Kan transfüzyonlarından da çok korkulmamalıdır, artık ABD ve Avrupada kan bankalarının her kanda HTLV-III için antikor araması zorunlu hale gelmiştir. ABD de 2 milyondan fazla kanda yapılan tetkiklerle Elisa + Western blot teknikleri beraber kullanılarak saptanmış seropozitiflik oranı 38/100.000 dir. HTLV-III ısıya karşı dayanıksızdır, bu noktadan hareketle artık ticari faktör VIII liyofilize konsantreleri ısıtılarak HTLV-III yönünden emniyetli hale getirilmektedir; gene Hepatitis B aşısının HTLV-III bulaştırabileceği yolundaki ilk kuşkuların da yersiz olduğu ve Hepatitis B'ye karşı geliştirilen aşının HTLV-III taşımadığı gösterilmiştir.

Bugün Aids'in Hepatitis B enfeksiyonundan 10 ila 50 kez daha zor bulaştığı bilinmektedir.

Korunmada şu öneriler sıralanabilir :

— Eşcinsellerden kan bağıışı kabul edilmemelidir.

— Serolojik olarak HTLV-III (+) kişilerin kanla bulaşmış traş bıçağı, diş fırçası v.s. gibi aletleri kullanılmamalıdır.

— Aids hastaları ile uğraşırken veya bunların kanları ile çalışılırken eldiven ve maske takılmalı, iş bitince de eller yıkanmalıdır.

— Enfekte kan veya vücut sıvılarının açık yaralara temasından kaçınılmalıdır.

— Kontamine kan veya vücut sıvıları ile temasa gelinir veya bundan şüphe edilirse 1/10 oranında sulandırılmış % 5,25 lik sodyum hipoklorit ile bulaşmış ortam temizlenmelidir.

— Aids'li anneler veya Aids için risk grubuna giren kadınların gebe kalmaması öğütlenmelidir.

— Cinsel ilişkide prezervatif kullanılması tam olmasa bile bir ölçüde koruyucudur.

— Laboratuvar personeli kan ve enfekte vücut sıvıları ile çalışırken otomatik pipet kullanmalıdır.

— Hasta kişilerden kan alınırken bir kere kullanılıp atılan enjektör ve iğneler kullanılmalı ve bunlar atılırken iğne tekrar koruyucu kılıfına sokulmaya çalışılmamalıdır (en çok iğne batması kazaları bu esnada meydana gelmektedir).

— Hasta çocukların toplumdan uzaklaştırılmaması gerekir, ancak kendini bilemeyecek kadar ufak çocuklarla mental yönden retarde olan çocuklar vücut salgılarını kontrol edemediklerinden bunlara özel ilgi gösterilmeli ve vücut salgıları ile etrafı kirletmemelerine özen gösterilmelidir. Bu çocuklarda herhangi bir yaralanma ile karşılaşıldığında enfekte kanları ile temas ederken dikkatli olunmalıdır. Gene bu çocukların immünolojik sistemleri zayıfladığı için bu çocukların yaşadıkları ortamdan fırsatçı enfeksiyonlar almamaları için özen gösterilmelidir.

LİTERATÜR

1. Centers for Disease Control. Pneumocystis Pneumonia-Los Angeles. MMWR 1981; 30 : 250-2.
2. Centers for Disease Control, Kaposi's Sarcoma and Pneumocystis Pneumonia Among Homosexual Men-New York City and California. MMWR 1981; 25 : 305-8.

3. Fauci AS., Macher AM., Longo DL., et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome : Epidemiologic, Clinical, Immunologic and Therapeutic Considerations. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100 : 92-106.
4. Fauci AS., Masur H., Gelman EP., et al. The Acquired Immunodeficiency Syndrome : An Update. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102 : 800-13.
5. Groopman., Detsky. Epidemic of the Acquired Immunodeficiency Syndrome : A Need for Economic and Social Planning. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99 : 259-61.
6. Centers for Disease Control. Update : Acquired Immunodeficiency Syndrome-United States. *MMWR* 1985; 34 : 245-8.
7. Centers for Disease Control. Update : Acquired Immunodeficiency Syndrome-Europe. *MMWR* 1985; 34 : 583-9.
8. Curran JV., Lawrence DN., Jaffe H., et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) Associated with Transfusions. *New Engl. J. Med.* 1984; 310 : 69-75.
9. Bayık MM. Aids ve Hastalıkla İlgili Son Durum. Şişli Çocuk Hastanesi Tıp Bülteni. 1984; 1-4.
10. Jaffe HW., Darrow WW., Echenberg DF., et al. The Acquired Immunodeficiency S Syndrome in a Cohort of Homosexual Men. *Ann. Intern. Med.* 1985; 103 : 210-4.
11. Feorino PM., Kalyanaraman VS., Haverkos HW., et al. Lymphadenopathy Associated Virus Infection of a Blood Donor-Recipient Pair with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Science* 1984; 225 : 69-72.
12. Murray JF., Felton CP., Garay SM., et al. Pulmonary Complications of the Acquired immunodeficiency Syndrome. *New Engl. J. Med.* 1984; 310 : 1682-8.
13. Shaw GM., Harper ME., Halm BH., et al. HTLV-III Infection in Brains of Children and Adults with AIDS Encephalopathy. *Science* 1985; 227 : 177-82.
14. Velimirovic B. Toxoplasmosis in Immunosuppression and AIDS. *Infection* 1984.
15. Lendford DK., Overman MD., Gonzalvo A., et al. Microsporidiosis Myositis in a Patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102 : 628-30.
16. Anderson MJ., Kidd IM., Jones SE., Pattison JR. Parvovirus Infection and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102 : 275.
17. Glaser JB., Morton-Kute L., Berger SR., et al. Recurrent Salmonella typhimurium Bacteriemia Associated with AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102 : 189-93.
18. Wetli CV., Roldan EO., Fajaco RM., et al. Listeriosis as a Cause of Maternal Death : An Obstetric Complication of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983; 147 : 7-9.
19. Centers for Disease Control. Update : Acquired Immunodeficiency Syndrome in the San Fransisco Cohort Study, 1978-1985. *MMWR* 1985; 34 : 573-5.
20. Klatzmann D., Barre-Sinoussi F., Nugeyre MI., et al. Selective Tropism of Lymphadenopathy Associated Virus (LAV) for Helper-Inducer T Lymphocytes. *Science* 1984; 225 : 59-63.
21. Smith PD., Ohura K., Masur H., et al. Monocyte Function in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. *J. Clin. Invest.* 1984; 74 : 2121-8.

22. Lane CH., Masur H., Edgar LC., et al. Abnormalities of B Cell Activation and Immunoregulation in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New Engl. J. Med.* 1983; 309 : 453-8.
23. Morris., Distenfeld., Amorosi., et al. Autoimmune Thrombocytopenic Purpura in Homosexual Men. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96 : 705-14.
24. Rao TKS., Filippone EJ., Nicastrì AD., et al. Associated Focal and Segmental Glomerulosclerosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New Engl. J. Med.* 1984; 310 : 669.
25. Laurence J., Gottlieb AB., Kunkel HG., Soluble Suppressor Factors in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome and Its Prodrome. *J. Clin. Invest.* 1983; 72 : 2072-81.
26. Grieco MH., Reddy MM., Kothari HB., et al. Elevated Beta-2 Microglobulin and Lysozyme Levels in Patients with Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Clin. Immunology and Immunopathology* 1984; 32 : 174-84.
27. Harris C., Butkus Small C., Klein RS., et al. Immunodeficiency in Female Sexual Partners of Men with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New Engl. J. Med.* 1983; 308 : 1181-4.
28. Centers for Disease Control. Immunodeficiency Among Female Sexual Partners of Males with Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). *New York. MMWR* 1983; 31 : 697-8.
29. Piot P., Taelman H., Minlangu KB., et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome in a Heterosexual Population in Zaire. *Lancet* 1984; 2 : 65-9.
30. Biggar RJ., Melbye M., Kestems L., et al. Kaposi's Sarcoma in Zaire is not Associated with HTLV-III Infection. *New Engl. J. Med.* 1984; 311 : 1051-2.
31. Centers for Disease Control. Education and Foster Care of Children Infected with Human T Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy Associated Virus. *MMWR* 1985; 34 : 517-21.
32. Rubinstein A., Acquired Immunodeficiency Syndrome in Infants. *Am. J. Dis. Child.* 1983; 137 : 825-7.
33. Broder S., Gallo RC. A Pathogenic Retrovirus (HTLV-III) Linked to AIDS. *New Engl. J. Med.* 1984; 311 : 1292-7.
34. Centers for Disease Control. Antibodies to a Retrovirus Etiologically Associated with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in Populations with Increased Incidence of the Syndrome. *MMWR* 1984; 33 : 377-9.
35. Schüpbach J., Popovic M., Gilden R., et al. Serological Analysis of a Subgroup of Human T Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) Associated with AIDS. *Science* 1984; 224 : 503-5.
36. Sarngadharan MG., Popovic M., Bruch L., et al. Antibodies Reactive with Human T Lymphotropic Retroviruses (HTLV-III) in the Serum of Patients with AIDS. *Science* 1984; 224 : 506-8.
37. Essex M., McLane MF., Lee TH., et al. Antibodies to Cell Membrane Antigens Associated with Human T Cell Leukemia Virus in Patients with AIDS. *Science* 1983; 220 : 859-63.
38. Brun-Vezinet F., Rouzioux C., Montagnier L., et al. Prevalance of Antibodies to Lymphadenopathy Associated Retrovirus in African Patients with AIDS. *Science* 1984; 226 : 453-6.

39. Groopman JE., Salahuddin SZ., Sarngadharan MG., et al. HTLV-III in Saliva of People with AIDS-related Complex and Healthy Homosexual Men at Risk for AIDS. *Science* 1984; 226 : 447-9.
40. Bernard JDZ., Leibowitch J., Safai B., et al. HTLV-III in Cells Cultured from Semen of Two Patients with AIDS. *Science* 1984; 226 : 449-51.
41. Ho PD., Schooley RT., Rota TR., et al. HTLV-III in the Semen and Blood of a Healthy Homosexual Man. *Science* 1984; 226 : 451-3.
42. Centers for Disease Control. Recommendations for Preventing Possible Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy Associated Virus from Tears. *MMWR* 1985; 34 : 533-4.
43. Rozenbaum W., Dormont D., Spire B., et al. Antimonitungsstate (HPA 23) treatment of Three Patients with AIDS and one with Prodrome. *Lancet* 1985; 1 : 450-1.
44. Siegal, Lopez., Hammer, et al. Severe AIDS in Male Homosexuals, Manifested by Chronic Perianal Ulcerative Herpes Simplex Lesions. *New Engl. J. Med.* 1983; 305 : 1439-44.
45. Mintz., Drew., Miner., et al. Cytomegalovirus Infections in Homosexual Men. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99 : 326-30.
46. Macher, Kovacs., Gill., et al. Bacteriemia Due to *Mycobacterium intracellulare* in the AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99 : 782-6.
47. Follausbee., Buch., Wafsy., et al. An Outbreak of *Pneumocystis Carinii* Pneumonia in Homosexual Men. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96 : 705-14.
48. Gottlieb., Schroff., Schaubert., et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Mucosal Candidiasis in Previously Healthy Homosexual Men (Evidence of a New Acquired Cellular Immunodeficiency). *New Engl. J. Med.* 1982; 305 : 1425-31.
49. Masur., Michelis., Greene., et al. An Outbreak of Community Acquired *Pneumocystis carinii* Pneumonia. *New Engl. J. Med.* 1982; 305 : 1431-8.
50. Kovacs., Hiemenz., Macher., et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia : A Comparison Between Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome and Patients with Other Immunodeficiencies. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100 : 663-71.
51. Macher., Shelhamer., MacLowry., et al. *Pneumocystis carinii* Identified by Gram Stain of Lung Imprints. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99 : 484-5.
52. Koch., Shankey., et al. Cryptosporidiosis in a Patient with Hemophilia Common Variable Hypogammaglobulinemia and the AIDS. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99 : 337-41.
53. Forgaes., Tarshis., Ma., et al. Intestinal and Bronchial Cryptosporidiosis in an Immunodeficient Homosexual Man. *Ann. Intern. Med.* 1983; 99 : 793-4.
54. Ziegler., Miner., Rosenbaum., et al. Outbreak of Burkitt's Like Lymphoma in Homosexual Men. *Lancet* 1982; 2 : 631-3.
55. Levine., Meyer., Begandy., et al. Development of B Cell Lymphoma in Homosexual Men. *Ann. Intern. Med.* 1984; 100 : 7-13.
56. Hymes., Green., Marcus., et al. Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men. A Report of Eight Cases. *Lancet* 1982; 593-600.
57. Friedmann-Kien., Laubenstein., Rubinstein., et al. Disseminated Kaposi's Sarcoma in Homosexual Men. *Ann. Intern. Med.* 1982; 96 : 693-700.

58. DeJarlais DC., Marmor M., Thomas P., et al. Kaposi's Sarcoma Among Four Different AIDS Risk Groups. *New Engl. J. Med.* 1984; 310 : 1119.
59. Boldogh I., Beth E., Huang ES., Kyalwazi SK., Giraldo G. Kaposi's Sarcoma : IV. Detection of CMV DNA, CMV RNA and CMNA in Tumor Biopsies. *Int. J. Cancer.* 1981; 28 : 469-74.
60. Shannon K., Ammann AJ., Acquired Immune Deficiency Syndrome in Childhood. *J. Pediatrics* 1985; 106 : 332-42.
61. Rivin BE., Monroe JM., Hubschman BP., AIDS Outcome : A First Follow-up. *New Engl. J. Med.* 1984; 311 : 857.
62. Ognibene FP., Steis RG., Macher AM., et al. Kaposi's Sarcoma Causing Pulmonary Infiltrates and Respiratory Failure in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Ann. Intern. Med.* 1985; 102 : 471-5.
63. Portnoy D., Whiteside ME., Buckley E., et al. Treatment of Intestinal Cryptosporidiosis with Spiramycin. *Ann. Intern. Med.* 1984; 101 : 202-9.
64. Welch K., Finkbeiner W., Alpers CE., et al. Autopsy Findings in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *JAMA* 1984; 252 : 1152-9.
65. Lane HC., Masur H., Longo DL., et al. Partial Immune Reconstitution in a Patient with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *New Engl. J. Med.* 1984; 311 : 1099-103.
66. Davis KC., Hayward A., Öztürk G., Kohler PF. Lymphocyte Transfusion in Case of Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Lancet* 1983; 1 : 599-600.
67. Rook AH., Masur H., Lane HC., et al. Interleukin-2 Enhances The Depressed Natural Killer Cell and Cytomegalovirus Specific Cytotoxic Activities of Lymphocytes from Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J. Clin. Invest.* 1983; 72 : 398-403.
68. Hassett JM., Zoroulis CG., Greenberg ML., et al. Bone Marrow Transplantation in AIDS. *New Engl. J. Med.* 1983; 309 : 665.
69. Rouvroy D., Bogaerts J., Habyarimana JB., et al. Short Term Results with Suramin for AIDS-Related Conditions. *Lancet* 1985; 1 : 878-9.
70. Mitsuya H., Popovic M., Yarchoan R., et al. Suramin Protection of T Cells in vitro Against Infectivity and Cytopathic Effect of HTLV-III. *Science* 1984; 226 : 172-4.
71. Buch W., Brodt R., Ganser A., et al. Suramin-Therapie bei Patienten mit LAS/AIDS. *DMW* 1985; 110 : 1552-3.
72. Rozenbaum W., Dormont D., Spire B., et al. Antimonotungstate (HPA 23) Treatment of Three Patients with AIDS and One with Prodrome. *Lancet* 1985; 1 : 450-1.
73. Centers for Disease Control. Update : Prospective Evaluation of Health-Care Workers Exposed via the Parenteral or Mucous-Membrane Route to Blood or Body Fluids from Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome-United States. *MMWR* 1985; 34 : 101-3.
74. Centers for Disease Control. Prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Report of Inter-Agency Recommendations. *MMWR* 1983; 32 : 101-3.
75. Centers for Disease Control. Recommendations for Preventing Possible Transmission of Human T Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy Associated Virus from Tears. *MMWR* 1985; 34 : 533-4.

76. Centers for Disease Control. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Precautions for Health-Care Workers and Allied Professionals. MMWR 1983; 32 : 450-1.
77. Centers for Disease Control. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS): Precautions for Clinical and Laboratory Staffs. MMWR 1982; 31 : 577-80.
78. Centers for Disease Control. Education and Foster Care of Children Infected with Human T Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy Associated Virus. MMWR 1985; 34 : 517-21.
79. Centers for Disease Control. Testing Donors of Organs, Tissues and Semen for Antibody to Human T Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy Associated Virus. MMWR 1985; 34 : 294.