

2007 YILINDA AIDS: NEREDEN NEREYE GELDİK ?

Selim BADUR

İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmünoloji
Bilim Dalı, İSTANBUL
selimbador@hotmail.com

ÖZET

AIDS'in tanımlanması ve tablodan sorumlu olan HIV'in saptanmasından, etkili antiretroviral ilaçların devreye girmesine kadar geçen 26 yıllık süreçte, konu ile ilgili önemli bilimsel ilerlemeler kaydedilmiştir. Yukarıda belirtilen gelişmeler dışında, bir yandan tanı testleri kullanıma girmiş, öte yandan moleküler viroloji, epidemiyoloji ve immünopatogenez konularında kapsamlı bilgi birikimine erişilmiştir. HIV viremisini denetleyen immün yanıtın ayrıntıları ile ortaya konması, immünoterapi ve AIDS aşısının eldesi gibi alanlarda önemli adımların atılmasını sağlayacaktır.

Anahtar sözcükler: AIDS, HIV, immünopatogenez

SUMMARY

AIDS in 2007: Where we are ?

From the description of AIDS and the identification of HIV as a causative agent, to the development of effective anti-retroviral drugs, the scientific achievements in HIV reseach in the past 26 years have been enormous. Some of the other important areas of accomplishment include the development of diagnostic tests and increased knowledge of the molecular virology, epidemiology and immunopathogenesis of this virus. Continuing advances in our knowledge of the role of immune responses in controlling HIV viremia should help to define goals for immunotherapies and vaccine preparation against AIDS.

Keywords: AIDS, HIV, immunopathogenesis

(Burada, AIDS'in ilk dile getirildiği yıllardan başlayarak, her konuda olduğu gibi bu konuda da ülkemizdeki HIV/AIDS çalışmalarına öncülük eden, konu ile ilgili ilk sivil toplum örgütü olan "AIDS Savasım Derneği"ni kuran, sayısız toplantı ve proje gerçekleştiren hocam Prof Dr Enver Tali ÇETİN'i bir kez daha saygı ve hayranlıkla anmak isterim).

1981 yılında ilk kez tanımlanan, 1983 yılında ise etkeni saptanan AIDS konusunda nereden nereye geldik ? Bu yazıda, 20. yüzyıla damgasını vuran, başka infeksiyon hastalıklarında görülmeyen biçimde sosyal açıdan da önem kazanan AIDS'in 26 yıllık öyküsüne değinilecek; etkenin özellikleri, tanı, tedavi ve aşı eldesi konularında geline noktalar vurgulanacak; ve nihayet hastalığın immünopatogenezini biraz daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Her ne kadar geniş toplum kesimlerinin beklentisi olan aşı ve vücuttan etkenin eradikas-

yonunu sağlayacak kalıcı tedavi konularında somut hedeflere henüz ulaşılmadı ise de, AIDS ile ilgili olarak çeyrek yüzyılda elde edilen bilgi birikiminin, başka bir infeksiyon hastalığında görülmediği biçimde kısa bir süreçte gerçekleştiğini kabul etmeliyiz. İlk kez 1981 yılında ABD'de, Kaposi sarkomu, *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve CD4+ T lenfositlerinin azalması ile karakterize bir immün yetmezlik olarak tanımlanan sendromun etkeni, aradan iki yıl geçtikten sonra Fransa'da Pastör Enstitüsü'nde izole edilmiş ve bu tarihten günümüze kadar geçen 24 yıllık zaman diliminde etkenin çeşitli özellikleri, tanı testleri, epidemiyolojisi, bulaş yolları ve immün sistem ile ilişkisi ayrıntılı olarak ortaya konmuştur. 3 Ocak 1983 tarihinde Paris'de Dr Willy Rozenbaum tarafından lenfadenopati sorunu ile izlenen bir hastanın biyopsi örnekleri, Pastör Enstitüsü'nde Dr Luc Montagnier'nin laboratuvarına ulaştırılmış; anti-interferon ve

interlökin-2 (IL-2) eklenen hücre kültürlerine ekilen örneklerin üst sıvısında, 15 gün sonunda revers transkriptaz (RT) aktivitesi saptanarak, söz konusu patolojiden bir *Retrovirus*'un sorumlu olabileceği sonucuna varılmıştır⁽¹⁵⁾. İzolasyonu gerçekleştiren ekip tarafından önce *Lymphadenopathy-associated virus* (LAV) olarak adlandırılan etken, aynı enstitüde elektron mikroskopisi laboratuvarında Dr Charles Dauguet tarafından ilk kez görüntülendirilmiş ve yapısal özelliklerine bakılarak *Human T cell leukemia* (HTLV) grubundan bir virüs olduğuna karar verilerek HTLV-III şeklinde tanımlanması uygun görülmüştür.

Bu arada ABD – Ulusal Kanser Enstitüsü'nde görev yapmakta olan Dr Robert Gallo, artık *Acquired immunodeficiency sendrom* (AIDS) olarak isimlendirilen hastalık tablosu ile HTLV-III ilişkisini ortaya koymuş ve bir süre sonra uluslararası isimlendirme komitesi söz konusu etkenin *Human immunodeficiency virus* (HIV) olarak tanımlanmasına karar vermiştir. Bu tarihten günümüze kadar geçen sürede AIDS konusundaki önemli kilometre taşlarına baktığımızda: 1984 yılında HIV reseptörü olan molekülün CD4 olduğunun anlaşıldığını; 1985'de ilk tanı testlerinin geliştirildiğini; 1986 yılında Batı Afrika'da HIV-II olarak tanımlanan ikinci bir etkenin izole edildiğini; 1987 senesinde ise ilk anti-retroviral olan AZT'nin klinik kullanımına başlandığını görüyoruz. Daha sonraki dönemde virüs miktarını saptayan kantitatif testlerin geliştirilmesi (1991) ve tedavide önemli bir gelişme olan üçlü ilaç kullanımına geçilmesi (1996) AIDS konusundaki en çarpıcı bilimsel ilerlemelerdir.

Epidemiyolojik özellikler

Peki 24 yıldır üzerinde çok konuşulan bu önemli infeksiyon hastalığının küresel boyutu günümüzde ne aşamadır ? Bu sorunun yanıtını, UNAIDS kuruluşunca Kasım 2006 tarihinde yayımlanan raporda yer alan bazı çarpıcı verilere bakarak bulmaya çalışalım⁽¹⁷⁾. Tanımlandığı yıllardan günümüze kadar geçen sürede dünyada yaklaşık 65 milyon kişinin HIV ile infekte olduğu ve bunlardan 25 milyonunun yaşa-

mını yitirdiği raporda belirtilmektedir; öte yandan günde 11,000 yeni infekte bireyin ortaya çıkması, 8,000 ölümün meydana gelmesi gibi çarpıcı bazı sayısal değerler aynı raporda yer almaktadır.

Her ne kadar tedaviye erişim oranlarında artış ve çeşitli toplumlarda bilgilendirme kampanyaları sonucunda önemli oranda davranış değişimleri sağlanmış ise de, son bir yıl içinde 4.1 milyon yeni olgu ve 2.8 milyon ölüm bildirilmiş; bir çok ülkede ayrımcılık ve dışlama gibi olumsuzlukların devam etmekte olduğu kayıtlara geçmiştir. 2003 yılından günümüze kadar geçen süreçte anti-retroviral tedavi alanların sayısı 100,000'den 810,000'e yükselmiş ise de, özellikle gelişmekte olan ülkelerdeki hastalardan tedavi alması gerekenlerin sadece % 17'si bu tip bir olanaktan yararlanmaktadırlar. Bu arada Afrika'dan sonra Asya kıtasında da epideminin ürkütücü boyutlara eriştiği; bu bölgede 8.3 milyon kişinin infekte olduğu; özellikle Çin, Hindistan ve Tayland'da salgının son yıllarda ciddi bir ivme kazandığı; Pakistan ve Endonezya'da olgu sayısının süratle artmakta olduğu gösterilmiştir. Buna karşın yapılan eğitim kampanyaları sonucunda Kenya, Zimbabve ve Haiti gibi ülkelerde prevalansda azalma olduğu; Botswana, Namibya ve Uganda gibi ülkelerde ise tedaviye erişimde önemli gelişmeler kaydedilerek, olguların % 50'sinin bu tip bir olanaktan yararlanmakta oldukları kayıtlara geçmiştir. Avrupa ülkeleri arasında özellikle Rusya ve Ukrayna'da yeni olgularda süratle artışlar kaydedilmektedir; öte yandan bu güne dek AIDS konusunda isimleri geçmeyen Kazakistan, Tacikistan, Özbekistan gibi Doğu Asya ülkelerinden; Cezayir, İran İslam Cumhuriyeti, Fas, Sudan ve Libya gibi islam ülkelerinde de epideminin artış gösterdiğine dair veriler gelmektedir. Gelişmiş ülkelere baktığımızda ise, ABD'de infekte birey sayısı 1.2 milyona ulaşarak en yüksek düzeye ulaşmış, Avrupa'nın bir çok ülkesinde (İngiltere, Almanya, Belçika, Fransa ve İsveç örneklerinde olduğu gibi) sanılanın aksine epideminin yaygınlaşmasını sürdürdüğü kayıtlara geçmiştir. Ülkemizde, Sağlık Bakanlığı'nun Temmuz 2006'da yayınladığı son veri tablolarında 612 AIDS olgusu ve 1,800 seropozitif olmak üzere

toplam 2,416 HIV ile infekte birey bulunmaktadır.

AIDS gerçeğine baktığımızda, bu salgının bir yandan ekonomi ile ilişkili olduğu, öte yandan da insan hakları gibi sosyal sorunlarla iç içe yaşandığını görmekteyiz; örneğin Afrika ve Asya ülkelerinde AIDS'in neden olduğu demografik değişimler sonucunda aile ve toplum düzeni değişmekte; üretim, eğitim, sağlık hizmetleri aksamakta; özellikle kadınlar, göçmenler ve yoksullar giderek artan oranda epideminin yeni kurbanları olmaktadır. Ayrımcılık ve dışlama sonucu yer altına itilen, gizlenmek zorunda kalan infekte kişiler toplumda hastalığın başlıca yayılma nedenini oluşturmaktadırlar.

Virolojik özellikler

AIDS etkeni olan HIV virüsünün nereden kaynaklandığı, nasıl ortaya çıktığı konularında birçok kuram ortaya atılmıştır; *Human T-cell leukemia virus* ve *Maedi-Visna* virüslerinin kombinasyonu sonucu yeni bir virüsün oluşumu; biyolojik silah üretimi sırasında laboratuvarında sentezlenmiş olması; *Poliovirus* üretiminde kullanılan maymun böbrek hücrelerinden kaynaklandığı; Afrika'daki sıtma araştırmaları sırasında HIV ile infekte maymunlardan alınan kanın insanlara uygulanması sonucu yayıldığı; zararsız bir virüs iken kokain, eroin, ya da bazı ilaçların kullanımına bağlı olarak patojenite kazanmış olması; infekte primatlardan yaralanmalar sonucunda avcılara bulaşmış olması gibi bazı görüşlerin doğru olmadıkları yapılan ayrıntılı çalışmalarla ortaya konmuştur.

Günümüzde AIDS etkeni olan virüsün iki major türü bulunmaktadır: HIV-1 ve HIV-2. HIV-1 kendi içinde üç alt tipe ayrılır: 45 milyondan fazla hastada etken olan M ("main" group), yaklaşık 100,000 olguda etken olduğu hesaplanan O ("outliner" grup) ve sadece altı olguda saptanmış olan N ("non-M, non-O" group); HIV-2 ise sekiz subtip içermektedir: A-H. Filogenetik analiz bulgularına dayanan bugünkü bilgilere bakıldığında HIV-1'in, Orta Afrika'da yaşayan bir şempanze türü olan *Pan troglodytes troglodytes*'lerden izole edilen *Simian immunodeficiency virus* (SIVcpz)'a yakın olduğu; HIV-2'nin ise bir diğer maymun türü olan *Sooty man-*

gabey's'lerden izole edilen SIV suşları ile (SIVsm) akraba olabileceği kabul edilmektedir⁽¹³⁾. Bu durum AIDS'in bir zoonoz olup olmadığı tartışmasını başlatmış, ancak insanlarda SIV enfeksiyonunun çok ender olarak saptanmış olması, SIV'in doğal konaklarında genel olarak hastalığa yol açmaması ve nihayet HIV için söz konusu olan patojenitenin SIV'de söz konusu olmaması gibi bulgular zoonoz yaklaşımının doğru olmadığını kanıtlamıştır⁽¹⁴⁾. Bu gün için geçerli olan görüşe göre, farklı şekillerde insanlara bulaşan SIV suşlarının zaman içinde değişime uğrayarak, insanlarda ağır immün yetmezliğe yol açabilecek patojen HIV'lere dönüştüğü şeklindedir. Nitekim HIV'in replikasyon süratinin çok yüksek olması, ayrıca replikasyonda rolü olan viral revers transkripsiyon mekanizmasının oluşacak hataları düzeltme yetisine sahip onarım enzimlerinden yoksun olması gibi durumlar, etkenin süratle ve yoğun biçimde mutasyona uğramasına yol açar ve sonuçta immün sistemden kaçabilen, ilaçlara süratle direnç kazanan suşların sürekli oluşumuna neden olur⁽¹⁶⁾.

Bir *Retrovirus* olan ve prototip olarak ele alacağımız HIV-1'in yapısına baktığımızda, virüsün iki adet birbirinin aynı tek iplikli RNA molekülü içerdiğini görürüz. Etkenin revers transkriptazı sayesinde konak hücrenin infekte olmasını takiben RNA'lar, provirüs olarak adlandırılan DNA'ya çevrilir; infeksiyöz virionun etrafında çift katlı lipid tabakası yer alır ve bu zarftan dışarıya doğru uzanan glikoprotein yapısındaki uzantılar bulunur. Bu uzantıların zarfa gömülü olan (gp41) ve yüzeyde bulunan (gp120) alt birimleri vardır. HIV, gp120 bölgesi ile hedef aldığı hücrelerin yüzeyindeki CD4 moleküllerine tutunarak konak hücreye yapışır ve replikasyonun ilk aşaması başlamış olur. 1990'lı yıllarda virüs-konak hücre ilişkisinde, CD4 moleküllerinin yanı sıra ikincil reseptörler olarak tanımlanan kemokin reseptörlerinin de (CXCR4 veya CCR5) rol oynadıkları ve bu reseptörlerde meydana gelebilecek mutasyonların virüsün hücreye giriş aşamasını kesintiye uğrattığı kanıtlanmıştır⁽⁵⁾.

HIV enfeksiyonlarının tanısı

HIV ile infekte bireylerin saptanmasında

öncelikle anti-HIV antikorlarının ELISA ile araştırılması gereklidir. 1985 yılında kan bankalarında rutin olarak bu testlerin kullanıma başlanması ile HIV'in infekte kan ve kan ürünleri ile bulaşının önlenmesinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Zaman içinde testlerin duyarlık ve özgüllüklerinde önemli adımlar atılmış, özellikle antikorların yanında p24 antijenini de saptayan dördüncü jenerasyon olarak tanımlanan testlerin geliştirilmesi sonucunda serokonversiyon öncesi zaman dilimi olan pencere dönemi dört hafta gibi oldukça kısa bir sürece indirgenmiştir. Bir tarama testi olan ELISA ile HIV enfeksiyonu tanısı konmaz; bu durum ancak ELISA pozitifliğinin Western blot gibi bir konfirmasyon testi (analitik testler) ile doğrulanmasından sonra olasıdır.

Etkene özgül direkt testlere gelince: HIV kültürü zahmetli, özel donanımlı laboratuvarlar gerektiren ve sakıncaları nedeniyle kısıtlı olarak kullanılan bir uygulamadır; buna karşın uygulaması daha kolay olan p24 antijeninin araştırılması yapılabilir; ancak bu testin standardizasyonu zordur ve duyarlılığı düşüktür. HIV nükleik asit testleri ise plazmada HIV-RNA ve lökositlerde HIV-DNA araştırması esasına dayanır. Özellikle tedavinin etkinliğinin izlenmesinde yararlı olan viral yük testleri (kantitatif HIV-RNA testleri) ise 1995 yılında kullanıma girmiş ve hastalığın takibinde büyük bir aşama oluşturmuştur⁽⁵⁾.

HIV enfeksiyonlarında tedavi ve aşı

Etkenin belirlenmesi yanında AIDS konusunda kaydedilen en somut gelişme tedavide kullanılan anti-retroviral ilaçların kullanıma girmesi ile sağlanmıştır. Revers transkriptaz inhibitörü olan azidovüdin (AZT)'nin geliştirilmesi ile başlayan süreçte, virüsün replikasyon döngüsünün farklı aşamalarında etki eden bir dizi ilaç geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir. Sonraki yıllarda (1995 yılında) proteaz inhibitörleri ve nihayet 2003 yılından başlayarak virüs zarfının hücre membranına füzyonunu engelleyen yeni moleküller (enfuvirtid ve benzerleri) kullanıma girmiş, tedavide seçenekler çoğalmıştır. Günümüzde 20'den fazla anti-retroviral ilaç ve bunların kombinasyonları ile HIV enfeksiyonlarında morbidite ve mortalite oranlarında belirgin azalmalar sağlanmıştır⁽⁵⁾.

siyonlarında morbidite ve mortalite oranlarında belirgin azalmalar sağlanmıştır⁽⁵⁾.

Aşı çalışmalarında ise somut adımları atmak henüz mümkün olmamıştır. Etkene karşı oluşan humoral ve hücrel immün yanıtın mekanizmaları ayrıntıları ile biliniyorsa da, bunların virüs replikasyonunu ancak kısmen kontrol altına alabildikleri anlaşılmaktadır. Aşı konusundaki başarısızlığın çeşitleri nedenleri vardır; her şeyden önce doğal yoldan HIV enfeksiyonundan iyileşen bir olgu henüz saptanmamıştır; bu durumda doğanın yapamadığını bilim insanları yapay yoldan, aşılarla yapmaya çalışmaktadırlar ve bu güne dek sonuç alamamışlardır. Virüsün yapı değiştirme yeteneği, oluşacak yanıttan kaçmasına neden olur; ayrıca enfeksiyonun genelde mukozal yoldan ve infekte hücreler ile de bulaşması, sistemik uyarıya yol açmaması, nötralizasyona direnç göstermesi, viral nükleik asidin konak genomuna entegre olma özelliği ve nihayet HIV'in oluşacak immün yanıtı bozacak şekilde aktif olarak savunma sistemine saldırma özelliği, etkili bir aşının hazırlanması konusundaki belli başlı engellerdir⁽¹⁰⁾. HIV'e karşı aşı çalışmaları öncelikle nötralizan antikor uyarısını sağlayacak aşılarla yönelik olmuş, daha sonra sitotoksik T lenfositlerinin uyarısı hedeflenmiş ve nihayet son dönemde her iki yanıt türünü kamçılamayı hedefleyen aşıların araştırılmasına ağırlık verilmiştir. Bu amaçla: canlı attenüe ya da inaktif aşılarla başlayan arayış, DNA aşılarının yanı sıra, canlı rekombinant vektörlerin kullanıldığı aşı modelleri, subünit aşılar, virüs benzeri partiküller (VLP) ve mukozal aşılar konularında sürdürülmektedir⁽⁸⁾.

HIV enfeksiyonlarında immünopatogenez

HIV enfeksiyonlarında bilinen en ağır immün yetmezlik tablosu ortaya çıkmaktadır; bu tabloya yol açan nedenlerin ortaya konması tedavi ve özellikle aşı geliştirilmesine ışık tutacağı için ayrı bir önem taşır. Bu durumda HIV enfeksiyonu süresince immün sistemde nelerin olup bittiğinin ayrıntıları ile bilinmesi gereklidir. Enfeksiyonun haftalarla ifade edilen akut döneminde lenf nodüllerinde aktivasyon ve hiperplazinin var olduğunu, aynı dönemde virüs miktarının süratle arttığı biliyoruz. Ancak bir

süre sonra virüs titresinde azalma olmakta, tam bir eradikasyon gerçekleşmese de savunma sistemi viral yükü anlamlı derecede azaltabilmektedir⁽⁶⁾. Bu gelişmede rol oynayan hücrelerin CD8⁺ T hücreleri (sitotoksik T lenfositleri) olduğu gösterilmiştir; in-vitro koşullarda HIV replikasyonunu baskıladıkları gösterilen bu hücre grubu, infekte hücreleri lizise uğratmanın yanı sıra, çeşitli kemokinler salgılayarak naif hücrelerdeki ikincil HIV reseptörleri olan kemokin reseptörlerini bloke etmekte ve sonuçta HIV'e özgü CD8⁺ T lenfositlerinin oluşumu ile virüs miktarındaki azalma paralellik göstermektedir⁽¹¹⁾. Ancak bu etkili savunma mekanizması bir süre sonra gücünü yitirmekte, başlangıçta başarılı hücreler olan CD8⁺ T hücreleri özellikle infeksiyonun kronik evreye girmesi ile eski özelliklerini yitirmektedirler. Bu olumsuz gelişmeye yol açan çeşitli faktörler vardır; her şeyden önce HIV'in asıl hedefinin, immün sistemi adeta bir orkestra şefi gibi idare eden ve bu görevi aktive olduklarında sentezledikleri sitokinler ile gerçekleştiren CD4⁺ T lenfositleri (yardımcı T lenfositleri) olduklarını hatırlayalım. Nitekim HIV infeksiyonu sürecinde CD4⁺ T hücrelerinin, farklı mekanizmalar uyarınca, hem sayısal hem de işlevsel özelliklerini yitirmeleri söz konusudur; sonuçta yetersiz hale gelen CD4⁺ T hücreleri, sitotoksik T hücrelerinin görevlerini yapabilmeleri için gerekli sitokin uyarısını gerçekleştiremezler ve dolaylı yoldan CD8⁺ T hücreler de etkilerini zaman içinde yitirirler⁽²⁾. Aslında AIDS'in bir sitokin hastalığı olarak tanımlanması olasıdır; nitekim HIV'e özgü hafızalı CD8⁺ T hücrelerinin, efektör hücrelere dönüşmesi için gerekli IL-2 gibi kostimülatörlerin noksanlığı, bu hücrelerin devreye girmesini engellemekte; ancak ekzojen interlökin stimülasyonu ile mekanizmaya işlevsellik kazandırılabilir⁽¹²⁾.

Peki sadece sitokin uyarısındaki aksamlar mı, CD8⁺ T hücrelerini işlevsiz kılmaktadır? Günümüzde HIV'in, çeşitli proteinleri aracılığı ile, immün yanıtın farklı aşamalarına müdahale ederek kendini savunmaya çalıştığını biliyoruz (unutmayalım ki, HIV de yaşam mücadelesi vermekte ve varlığını sürdürmeye çalışmaktadır !); infekte bir hücrenin CD8⁺ T hücrelerince

tanınması için, virüse özgü antijenin infekte hücre yüzeyindeki MHC-I molekülünün oluşuna yerleşerek sitotoksik T lenfositine sunulması gerekmektedir; işte bu aşamada HIV'in *nef proteinleri* MHC-I'lerin hücre yüzeyinde ekspres olmalarını baskılayarak tüm mekanizmanın işlemlerini engellerler⁽⁴⁾; bu durumu "HIV, infekte ettiği hücreleri görünmez kılar" şeklinde tanımlamak mümkündür.

Sitokin ve kemokin dünyasındaki aksamlar sadece CD8⁺ T hücrelerini işlevsiz kılmaz; dendritik hücreler, NK ve NKT hücreleri, $\gamma\delta$ T lenfositleri, hatta bazofiller, mast hücreleri ve nihayet nötrofiller de anti-inflamatuar ve pro-inflamatuar sitokinlerin sentezlerindeki aksamlar sonucunda görevlerini gerektiği gibi yerine getiremezler^(1,7). Bu bağlamda "uzun süreli asemptomatik olgular" (*long term nonprogressors*)'da gözlemlendiği şekliyle, çeşitli kemokin ve kemokin reseptörleri ile, sitokin ve sitokin reseptörlerinde meydana gelecek allelik değişimlerin HIV'e karşı dirençte ne denli önemli oldukları gösterilmiştir⁽³⁾.

Son yıllarda, konak hücrelerde saptanan bazı moleküllerin HIV replikasyonunu baskılamada rolleri olduğu gösterilmiştir; *Lentivirus susceptibility factor* (Lv1), TRIM5 α ve özellikle APOBEC ailesinden moleküllerin, *Retrovirus*'ların replikasyonunu farklı yollardan inhibe ettikleri; ancak HIV'in, bu kez *vif proteinlerini* kullanarak bu baskıya direnmeye çalıştığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾. Ayrıca HIV'in apoptoz mekanizmasını kullanarak immün sistemden kaçmaya çalışması da söz konusudur⁽⁹⁾.

HIV infeksiyonlarında humoral yanıtın önemi tartışmalıdır; akut süreçte etkili olmayan antikorların genel anlamda nötralizan özelliklerinin bulunmadığı kabul edilir; özellikle nötralizan epitoplara gizlenmiş olmaları ve bu bölgelerdeki aşırı glikozilasyon durumu antikorların etkili olmasını kısıtlayan faktörlerdir. Nitekim in-vitro koşullarda spesifik antikorların HIV replikasyonuna çok az etki ettikleri, infekte bireylere uygulanan intravenöz hiperimmünglobülin infüzyonunun viral yük ve hastalık seyrine fazla etkili olmadığı gösterilmiştir⁽¹¹⁾. Bu durumda HIV immüno-patogenezinde asıl etkili yanıt türünün hücresel yanıt olduğu

ve aşı çalışmalarının bu durumu dikkate alarak sürdürüldüğü görülmektedir.

2007 yılına gelindiğinde HIV immünopatojenezi konusunda çok şey öğrenmiş olmamıza karşın, geline noktanın yetersiz olduğu yadsınamaz; ancak bu konuda atılacak her adım, geliştirilecek etkili bir aşının eldesi için önemli aşamalar olarak değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Alfano M, Poli G: Role of cytokines and chemokines in the regulation of innate immunity and HIV infection, *Mol Immunol* 2005;42(2):161-82.
2. Altfeld M, Rosenberg ES: The role of CD4+ T helper cells in the cytotoxic T lymphocyte response to HIV-1, *Curr Opin Immunol* 2000;12(4):375-80.
3. Anastassopoulou CG, Kostrikis LG: The impact of human allelic variation on HIV-1 disease, *Curr HIV Res* 2003;1(2):185-203.
4. Collins KL: Resistance of HIV-infected cells to cytotoxic T lymphocytes, *Microb Infection* 2004;6(5):494-500.
5. Fauci AS: HIV and AIDS: 20 years of science, *Nat Med* 2003;9(7):839-43.
6. Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, Weissman D: Immunopathogenic mechanisms of HIV infection, *Ann Intern Med* 1996;124(7):654-63.
7. Fauci AS, Mavilio D, Kottlil S: NK cells in HIV infection: paradigm for protection or targets for ambush, *Nat Rev Immunol* 2005;5(11):835-43.
8. Girard MP, Osmanov SK, Kieny MP: A review of vaccine research and development: The human immunodeficiency virus (HIV), *Vaccine* 2006;24(19):4062-81.
9. Gougeon M-L: Apoptosis as an HIV strategy to escape immune attack, *Nat Rev Immunol* 2003;3(5):392-404.
10. Letvin NL: Progress and obstacles in the development of an AIDS vaccine, *Nat Rev Immunol* 2006;6(12):930-9.
11. Letvin NL, Walker BD: Immunopathogenesis and immunotherapy in AIDS virus infections, *Nat Med* 2003;9(7):861-6.
12. Lieberman J, Manjunanth N, Shankar P: Avoiding the kiss of death: how HIV and other chronic viruses survive, *Curr Opin Immunol* 2002;14(4):478-86.
13. Marx PA: Unsolved questions over the origin of HIV and AIDS, *ASM News* 2005;71(1):15-20.
14. Marx PA, Apetrei C, Drucker E: AIDS as a zoonosis? Confusion over the origin of the virus and the origin of the epidemics, *J Med Primatol* 2004;33(5-6):220-6.
15. Montagnier L: A history of HIV discovery, *Science* 2002;298(5599):1727-8.
16. Rowland-Jones SL: AIDS pathogenesis: what have two decades of HIV research taught us? *Nat Rev Immunol* 2003;3(4):343-8.
17. UNAIDS: Report on the global AIDS epidemic 2006. (www.unaids.org/en/HIV_data/2006GlobalReport/default.asp)
18. Zheng Y-H, Lovsin N, Peterlin BM: Newly identified host factors modulate HIV replication, *Immunol Lett* 2005;97(2):225-34.