

EDİNİLMİŞ BAĞIŞIKLIK YETMEZLİĞİ SENDROMU (AIDS) PATOFİZYOLOJİSİ Pathophysiology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)

Ş Volkan Özgüven¹, Aziz Hacıbektaşoğlu², Orhan Kiremitçi³

Özet : Bu derlemede, Kazanılmış İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS)'nin patofizyolojisindeki son gelişmeler üzerinde durulmuştur. Özellikle; etken virusun infekte ettiği hedef hücreler, bu hücrelerde infeksiyon sırasında meydana gelen değişiklikler, bazı sitokinler ve prognoz markerlerinin rolü, AIDS'in patofizyolojisinde şu ana kadar aydınlatılmış mekanizmalar ve halihazırda kesinleşmemiş bazı teorilere yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler : HIV infeksiyonu, Patofizyoloji

Summary : This review includes last developments related to pathophysiology of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Particularly, the target cells infected by causative agent, changes in target cells during infection, roles of some cytokines and prognostic markers, current known mechanisms of AIDS pathophysiology and theories undefined yet are discussed.

Key words : HIV infection, Pathophysiology

AIDS, Retroviridae ailesi içinde yer alan Lentivirinae alt ailesine mensup Human Immunodeficiency Virus (HIV)-1, HIV-2 ve Mycosis fungoides olguları ile birlikte görülmeye başlanan HIV-3 viruslarınınca oluşturulan ve hücre-sel bağışık yanıt bozuklukları ile kendini gösteren bir sendromdur. Tüm farklılıklarına rağmen, AIDS'e neden olan viruslara genel bir tanım olarak HIV denmesi benimsenmiştir (1,2).

Tek sarmallı bir RNA virusu olan HIV, lipid yapılı bir zarf ile çevrilmiştir. Viral genomda, Long Terminal Repeate (LTR) segmentleri arasında yer almakta olan karakteristik üç genden; pol, endonuclease ve DNA-polimerase'ı, gag, viral RNA'yı saran kora ait protein 7 (p7), p9, p17 ve p24'ü, hemen hemen her izolatta farklı moleküler yapıda ve değişken bir gen olan env ise viral zarfı oluşturan glikoproteinleri (gp41 ve gp120) kodlamaktadır. Virusun sahip olduğu genetik varyasyonlar yoluyla çok sayıda mutantlar geliş-bilmekte olup, bu sayede konak bağışık yanıt me-

kanizmalarından sakınabilmektedirler. Böylece, gelişen hastalık tabloları da süregen hal almaktadır (3). Viral antijenlerden; p24 serumda saptanabilir bir viral marker olması, gp41 ve gp120 ise hedef hücreleri tanıyarak viral bağlanmayı sağlamaları bakımından önemli virus komponentleridir (4).

Hedef hücreler, viral bağlanma ve replikasyon

HIV'in Cluster of Differentiation (CD) 4 membran reseptörü taşıyan insan hücrelerini infekte etme yeteneği, bu sendrom için özel klinik tabloların oluşmasının temel nedenidir. Ana hedef hücreler; helper/inducer veya CD4+ T lenfositler (CD4+TL) ile CD4 + reseptörlere sahip olan monositler, makrofajlar ve bunların hematolojik prekürsörleridir. Bunlardan başka; intestinal sistemi ve uterusun servikal kanalını döşeyen epitelial hücreleri de infekte edebilmektedir (4,5). Ancak bu tutulumlar, bağışık yanıt mekanizmalarında direkt bir önem taşımadıklarından, major patolojilere yol açan klinik tabloların gelişiminde etkin olarak yer almamaktadırlar (1).

Hedef hücreye bağlandıktan sonra virus, endositozla veya membranı penetre ederek hücre içine girmektedir. Bunun gerçekleşme mekanizma-

GATA ANKARA

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Y.Doç.Dr.¹,
Uzm.Öğr. Dr.², Doç.Dr.³.

Geliş tarihi : 03 Kasım 1993

sı halen net olarak açıklanamamıştır (2,5). Hedef hücre içine giren virusun zarfı açılır ve içeriği konak hücresi sitoplazması içine yayılır. Virusun sahip olduğu reverse "transcriptase" enzimi aracılığı ile viral RNA'nın çift sarmallı lineer bir DNA kopyası yapılır ve viral "endonuclease" enzimi ile konak hücre DNA'sına entegre olur. Bu haldeki virus formuna provirus denmektedir. Viral genom böylece konak hücre genomunun bir parçası haline gelir. Teorik olarak, provirusu genomunda taşımakta olan hücreler elimine edilebilirse, virus eradike edilmiş olacaktır. Gerçekte ise virus, bu hücreler aracılığı ile bağışık yanıt mekanizmalarından sakınarak uzun yıllar boyunca latent halde varlığını sürdürebilmektedir (1,2). Bir bağışık yanıt elemanı olan infekte hedef hücrenin herhangi bir yolla aktivasyonu halinde ise viral replikasyon kaldığı yerden devam etmek üzere yeniden başlatılmaktadır. Hedef hücre aktivasyonunda bazı faktörlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar; HIV'in kendi özellikleri, genetik duyarlılık, yaş, cinsiyet, hamilelik, diğer viruslarla ko-infeksiyon, sigara ve intravenöz ilaç kullanımı, solubl antijenlerle bağışık yanıtın uyarılması ve cinsel ilişkidir (6). Provirus, LTR içeren bir transkripsiyonel parça sunarak viral RNA ve daha sonra da diğer protein yapılarının sentezlenmesini başlatır. Viral zarfın da yapımından sonra RNA ve diğer virus materyali, kapsid içinde toplanır ve yeni oluşmuş viryon da tomurcuklanarak hücreyi terk eder, hedef hücre yaşamını yitirir (1,2,4). Morfin'in CD4+TL ve monositlerdeki HIV replikasyonunu artırıcı etkisi vardır, bu etki nalloxan ve beta-funaltrexamine ile antagonize edilebilmektedir (7). Monosit ve makrofajlarda da bu olaylar gerçekleşebilmekte olup, bu hücrelerin HIV için mobil birer rezervuar oldukları kabul edilmektedir (1).

HIV'in glia, rabdomyosarkom ve fibroblastoid hücreler gibi CD4 taşımayan hücreleri de infekte edebilme yeteneği vardır (3). İnsan beyinde, CD4 molekölüne benzer yapıda bir "yüzey tanıma molekölünün" varlığı gösterilmiştir. Bu yapı, beyin-endokrin glandlar-bağışık yanıt organları arasındaki bilgi alışverişini sağlayan nöropeptidlerden birisi olan "Vasoactive Intestinal Peptide" (VIP) tarafından modüle edilmektedir. VIP, serebral damarlarda güçlü bir vazodilatasyon sağlayarak sirkülasyona yardımcı olan bir proteindir. Viral gp120, VIP ile

yapısal benzerliği bulunan bir peptid-T bölümüne sahiptir. Peptid-T, VIP ile organizmada yarışma halinde bulunmaktadır ve nöronlardaki VIP-erjik reseptörlere VIP gibi bağlanarak beyin sirkülasyonunu dolaylı yoldan bozmaktadır (8). HIV infeksiyonunda meydana gelen nörolojik bozukluklardan birisi olan ensefalitin gelişiminde, VIP-peptid-T kompetisyonundan başka mekanizmalar da rol oynamaktadır. Bir Truva Atı gibi virusu gizleyerek merkez sinir sistemine taşıyan monosit ve makrofajların, hastaların beyin hücrelerindeki mültinükleer hücrelerin gelişimiyle yakından ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu mültinükleer hücrelerin; periferik kan monosit ve makrofajları ile aynı yüzey reseptörlerine ve enzimlere sahip olduğu; ensefalopatiye yol açan inflamatuvar faktörler salgıladıkları belirlenmiştir (1,2,5,8). Ayrıca, beyinde monosit ve makrofaj ailesini temsil eden mikroglial hücrelerin, infekte insan beyinde canlılığını yitirdiği ve bu nedenle ensefalopatide önemli bir rol üstlendiği anlaşılmıştır (8). AIDS patogenezinin tatminkar düzeyde anlaşılabilmesi için, HIV'in tropizmini kontrol eden faktörlerin tümüyle gün ışığına çıkarılmasına gereksinim duyulmaktadır.

HIV infeksiyonunda ve gelişen malignitelerde diğer virusların rolü

Yapılan gözlemlerde; Sitomegalovirus (CMV), Herpes Simplex Virus (HSV) ve Epstein Barr Virus (EBV) gibi Herpesvirus'larının HIV replikasyonunu hızlandırdıkları ve HIV kökenli klinik tablolarla yakından ilişkili oldukları belirlenmiştir. HIV ile aynı hücelere tropizm gösteren Human Herpesvirus-6 (HHV-6) ise HIV replikasyonunu supresse edebilmektedir; HHV-6 ile infekte olan CD4+ hücelere HIV ve diğer virusların bağlanabilmesi mümkün olamamaktadır (9,10). Ayrıca, HHV-6'nın anti-gp120 yapısındaki bir "CD4 protektif faktör" salgılayarak da HIV-hedef hücre bağlanmasını önleyebildiği öne sürülmektedir (11).

HIV infeksiyonlu hastalarda; Kaposi Sarkom (KS), Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalar, primer beyin lenfoması, oral-rektal-testiküler-dermal kanserler ve akciğer kanseri gibi malignitelere sıklıkla rastlanmaktadır. Bunların direkt olarak HIV'in

sitopatik etkisinden kaynaklanabileceğini destekleyen veriler elde edilememiştir. Bulaşma yollarının benzerliği nedeniyle, bu hastalarda sıklıkla Hepatitis B Virus, CMV ve EBV infeksiyonlarına rastlanmaktadır. Bağışık yanıt mekanizmalarında HIV nedeniyle meydana gelmiş olan aksamalar nedeniyle bu aksesuar virusların onkojenite kazandıkları ve mevcut malign süreçlerin gelişimine yol açtıkları öne sürülmektedir (2,12). Ancak son zamanlarda, HIV'in neden olduğu dejeneratif değişikliklerin bazılarında viral proteaz enziminin sorumlu olabileceği anlaşılmıştır. Bu enzimin, konak hücrelerinin çatı proteinlerinin gen ekspresyon regülasyonunu bozmak suretiyle malignitelere yol açtığı bildirilmektedir (12).

KS'lu hastaların tümör dokusundan yapılan virus kültürlerinde tümör hücrelerinden CMV izole edilmesi ilginç bulunmuştur. Ancak, KS'un gelişiminde CMV tek başına yeterli bir neden olmamalıdır. Nitekim, Fibroblast Growth Factor ailesi içinde yer alan ve onkojen bir madde olduğu bilinen "Autocrine Growth Process" in de KS gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (12).

HIV infeksiyonunda sıkça görülen, atipik yerleşimi ve hızlı seyretmesi ile tanınan B lenfosit kökenli non-Hodgkin lenfoma olgularında tümöral dokularda HIV provirusu belirlenememiş, aksine bu dokular EBV yönünden pozitif bulunmuştur. Bu patolojinin; gp120'nin nörolokin benzeri etkinliğine ve EBV'nin yol açtığı uyarı nedeniyle B lenfositlerde meydana gelen hiperplaziye bağlı olduğu sanılmaktadır (2).

HIV'e karşı gelişen hücresel bağışık yanıt

HIV infeksiyonunda konağın hem hücresel, hem de hümmoral bağışık yanıt mekanizmalarında değişiklikler meydana gelmektedir. Latent infeksiyon döneminde, CD4+TL'de sayısal ve fonksiyonel bozukluk görülmezken, CD8+TL'lerde sayısal artış olmaktadır. Bu artış, serokonversiyondan kısa bir süre önce belirginleşmektedir. Bu dönemde CD8+TL'ler ile makrofajlar virusun eliminasyonu için uyumlu bir çalışmaya girerler (2,10). Klinik tabloların oturmasından hemen önce ise CD4+TL ve CD8+TL'lerde sayısal bir azalma başlar ve

infeksiyon ilerledikçe daha da belirginleşir (1,3).

Bağışık yanıt bozukluklarına; virusun mutasyonlar geçirmesi nedeniyle konakta oluşan hasarın sürenge hal almasının mı, yoksa konağın antiviral yanıtının giderek bozulmasının mı neden olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Birçok hastada bağışık yanıt baskılanmış haldeyken dahi HIV'in patojenite göstermeden varlığını sürdürdürebilmesinin nedeni halen açıklanamamıştır (13).

Seropozitif kişilerde CMV ve HSV'ye karşı yanıt-sızlık görülür. Bu bozukluk İnterlökin (IL)-2 verilmesiyle düzeltilenmemektedir. Ancak, HIV ile infekte hücelere karşı spontan Natural Killer (NK) aktivite görülmektedir ve bu özellik IL-2 ile arttırılabilmektedir. Monosit ve CD4+TL'de ise bu özellik saptanamamıştır. NK ile aynı fenotipte ve aktivitede olan, sadece HIV ile infekte kişilerde bulunan ve gp120'ye spesifite gösteren bazı hüceler belirlenmiştir. Bunlar, asemptomatik olgularda fazla sayıda bulunurken, AIDS ve AIDS Related Complex (ARC) olgularında ise az sayıda belirlenir (2).

CD8+TL'lerin sitotoksik aktiviteleri, CD4+TL fonksiyon kaybına bağlı olarak bozulabilirse de, EBV infeksiyonunda olduğu gibi hedef hüceleri öldürmeye yönelik etkinliklerini sürdürdükleri sanılmaktadır. Nitekim, CD8+TL'lerdeki sayısal artış ile primer HIV infeksiyonuna bağlı klinik belirtilerinin düzelmesi ve p24 antijeninin plazma düzeylerinin hızla azalması eş zamanlıdır. Ayrıca, serokonversiyon döneminde de CD4+TL'lerde meydana gelen sayısal azalmaya karşın CD8+TL'lerin artış gösterdiği de belirlenmiştir (2,10).

Hedef hücre ölümü

HIV, CD4+TL'lerde fonksiyon kaybına ve hücre ölümüne yol açma yeteneğine sahip bir virustur. Sitopatik etkinliğin kesin nedeni bilinmemektedir. Viral replikasyonun sürdüğü ve tomurcuklanmanın gerçekleştiği hücelerde sitoplazmik membran permeabilitesinde artış görülmektedir. Kültür çalışmalarında bu hücelerde füzyon, sitoplazmada balon formasyonu, çok nukleuslu dev hücrelerin gelişimi veya sinsisyal formasyon oluşumu gözlen-

miştir. Deneysel çalışmalarda, env geninin sağlam CD4+ hücelere sokulması ile sinsisya formasyonu geliştirilebilmiş, CD4 taşımayan hücelerde ise bu görülmemiştir. Böylece, sitopatik etkinlikte sadece virusa ait faktörlerin değil, hedef hücelerdeki CD4 moleküllerinin de rol oynadığı anlaşılmıştır (5).

Hedef hücrenin CD4 bölümünün viral gp120 ile bağlandığı bölge, "Major Histocompatibility Complex" (MHC) class II molekülleri ile aynı bölgeyi paylaşmaktadır. Viral antijenlerle kaplanmış ve böylece MHC class II fenotipinde de değişiklikler meydana gelmiş CD4+ hücelerin sağlam bağışık yanıt hücelerince yabancı olarak algılanması ve organizmadan uzaklaştırılmaya çalışılması da diğer bir hücre ölüm nedenini oluşturmaktadır. Monosit ve makrofajlarda CD4 molekül yoğunluğu lenfositlerdekinden daha az olduğundan sitopatik etki bu hücelerde daha az belirgin olmaktadır. Bu nedenle de bu hüceler, konak bağışık yanıt mekanizmalarından en az düzeyde etkilenerek virus rezervuarlığı görevini yapabilmektedir. HIV'in, kemik iliğindeki kök ve prekürsör hüceleri de infekte ederek hemopoezi bozması, hedef hücelerdeki azalmanın bir başka nedenini oluşturmaktadır (2,3,14).

HIV enfeksiyonunda hümöral bağışık yanıt

HIV, B lenfositler üzerine direkt sitopatik etkinliği olmayan bir virustur. Ancak, HIV enfeksiyonunda bazı B lenfosit fonksiyon bozukluklarına da tanık olunmuştur. Enfeksiyonun seyrinde, HIV'e veya hem HIV'e hem de CMV, EBV gibi aksesuar viruslara karşı B lenfosit yanıtı gözlenmektedir. Bununla birlikte, genelde antijenik uyarımlara yanıt poliklonaldır (1). Artmış poliklonal aktivite nedeniyle ortaya çıkan otoimmün trombositopeni, anemi ve lokopeni gibi immüno-hematolojik patolojiler de tabloya eklenmektedir. Bu hümöral bağışık yanıt bozuklukları nedeniyle antijenik uyarımlara konak yanıtı da zayıflar ve kapsüllü bakterilere bağlı enfeksiyonlara eğilim artar. Bu bozukluklara rağmen, HIV'in önemli yapısal ve fonksiyonel proteinlerine karşı değişen düzeylerde nötralize edici antikorlar yapılabilmektedir. Virus aktivasyonu olmadan önceki dönemde bu nötralizasyon bir süre için yeni hücelerin infekte edilmesini önleyebilse de, replikasyonun hızlanma-

sı ile bu sağlanamaz olur (1,5).

Esas olarak HIV'in tüm yapı taşları ve genleri immünojeniktir ve çoğu infekte şahısta antikor yanıtına yol açmaktadır. Ancak homoseksüellerde, antikor yanıtının ancak 35 ay kadar sonra gelişebileceği, bazen de hiç gelişemediği gözlenmiştir (15).

İnfeksiyonun erken döneminde p24'e karşı gelişen antikorlar yüksek titrede bulunurken, hastalık ilerledikçe titrasyonda önemli bir azalma gözlenir; hatta AIDS geliştiğinde tamamen kaybolabilir (2). Düşük p24 ve yüksek gp120 antikor titresini belirleyen olgularda, yüksek p24 ve düşük gp120 antikor titresini belirleyenlere oranla daha yüksek sıklıkla fırsatçı enfeksiyonlar ve HIV ile ilişkili diğer hastalık tablolarına rastlanmaktadır. İleri olgularda virus replikasyon hızı ve viremi fazladır. Sürekli uyarım sonucunda salınan spesifik antikorlar viral antijenlerle immüno-kompleksler oluşturarak bunları maskelerler. Böylece de viral markerlerin serolojik yöntemlerle belirlenebilmeleri güçleşir. Virusun yapısında viral zarf proteinlerine göre çok fazla oranda bulunan ve tüm viral proteinlerin % 20'si kadarını oluşturan p24 antijenine, yani viral kora karşı gelişmiş haldeki anti-p24 antikorları böylece bir anlamda tüketilmiş olur. Bunun aksine, zarf proteinleri ise serumda küçük miktarlarda bulunur ve buna karşı gelişmiş olan antikorlar çok miktarda antijenle karşılaşmadığından serumda serbest halde kalır, ölçüm titreleri yüksek bulunur. Bu nedenle ileri olgularda p24 antikor titreleri düşük ve gp120 antikor titreleri yüksek olarak ölçülür. p24 antikor titrelerinin yüksek bulunduğu olgularda ise enfeksiyonun yeni gelişmekte olduğu anlaşılır (2,16).

HIV enfeksiyonunda sitokin değişiklikleri

Normalde; antikor üretimi, NK hücre ve sitotoksik T lenfosit etkinliklerinin düzenli bir şekilde yürütülmesinde anahtar rolü oynayan CD4+TL'ler, bağışık yanıtın başlaması ve sürdürülmesinde salgılandığı sitokinler aracılığı ile görev yapmaktadır. Bu olayda IL-2 ve İnterferon (IFN)-g'nin önemi fazladır. CD4+TL'lerin bir antijenik yapı ile stimülasyonu, bu sitokinlerin üretimini başlatır. Bunların yaptığı uyarım ile de antijenik yapı makrofajların içine alınır, değerlendirilir ve eliminasyonu için gereken

süreç başlamış olur (5).

HIV enfeksiyonunda ise, CD4+TL'lerde ve dolayısıyla monosit ve makrofajlarda meydana gelmiş olan fonksiyon bozuklukları nedeniyle etkin bağışık yanıt gelişimi sağlanamamaktadır. Hastalığın seyri boyunca birçok sitokin hastalık patogenezi farklı yönlerden etkilemektedir. AIDS'i bir sitokin veya "Tumor Necrosis Factor" (TNF) hastalığı olarak kabul eden araştırmacılar vardır (17). Hastalığın erken dönemlerinde yoğun viral replikasyon nedeniyle IFN-a salınımı dikkati çeker; hümmoral ve hümmresel bağışık yanıt mekanizmaları çalışmaya başlar, replikasyon sınırlandırılır ve kronik-latent döneme geçilir. Ancak, replikasyonun tekrar başlaması ile de özellikle hümmresel bağışık yanıt mekanizmaları ilerleyici tarzda bozulmaya başlar. Gelişen fırsatçı enfeksiyonlar da TNF-a yapımını uyarırlar (18). Gerçekten de in vitro olarak HIV ile enfekte edilmiş periferik kan monositlerinden TNF-a, IL-1 b, IL-6 ve "Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor" (GM-CSF) salınımının gerçekleşmediği, bu ortama endotoksin uyarımı yapıldınca ise bu sitokinlerin üretimini anlamlı düzeyde arttığı görülmüştür (19). HIV enfeksiyonunda; GM-CSF'nin, CD4+TL sayısı ile ters orantılı bir korelasyon içinde olduğu gösterilmiştir, dolayısıyla erken dönem olgularının aksine fırsatçı enfeksiyonların geliştiği ileri olgularda GM-CSF düzeyi artmaktadır (20). TNF-a yapımının gerçekleşmesi ile HIV replikasyonu uyarılır ve replikasyon hızlanınca da IFN-a yapımı artar. IFN üretebilen hümmrelerin zaman içerisinde tükenmesi sonucunda da hümmoral ve hümmresel bağışık yanıt mekanizmaları yetmezliğe girer. Nitekim, AIDS'in geliştiği ileri dönem olgularında TNF-a'nın serum düzeylerinin yüksek bulunması da bu mekanizmanın doğruluğunu yansıtmaktadır (18). TNF-b'nin da TNF-a gibi enfekte hedef hümmrelerin selektif olarak tahrip edilmesine yardımcı olduğu ve HIV enfeksiyonunu potansiyalize ettiği bilinmektedir (17). IL-1 a, TNF-a benzeri etkiye sahiptir ve TNF-a serum düzeyleri ile paralellik göstermektedir (21). TNF-a ; IL-1, IL-6 ve GM-CSF salınımını stimüle eden bir anahtar sitokin olarak da kabul edilmektedir. AIDS'deki patolojik gelişimler gözönüne alınırsa, TNF-a'nın hastalık tablolarının patogenezi geniş bir alanda aktivite gösterdiği anlaşılmaktadır. Örneğin; enfekte olanların yanın-

da, enfekte olmayan CD4+ hümmrelerin de tahrip edilmesinde, neopterin yapımında ve kaşeksinin gelişiminde bu etkinlik görülebilmektedir (17).

IL-2; TNF-a ve IL-6 gibi önemli replikasyon hızlandırıcı sitokinlerin salınımına yol açması nedeniyle dolaylı olarak hastalığın gelişimini potansiyalize etmektedir (17). AIDS gelişmiş şahısların serumunda soluble IL-2 reseptörleri (sIL-2R) anlamlı düzeyde artmıştır. sIL-2R ile CD4+ hümmre sayısı arasında ters bir orantı söz konusudur. Bu reseptör düzeylerinin yüksek bulunması, kötü prognozun önemli bir habercisi olarak kabul edilmektedir (21).

HIV ekspresyonunda hiçbir etkisi bulunmayan IL-3, hedef hümmrede p24 yapımını önemli ölçüde arttırmaktadır. IL-4'ün de viral replikasyonu hızlandırdığı görülmüştür (21). IL-6 düzeyleri ise AIDS olgularında artmış olarak bulunur. Aynı zamanda, KS için bir otokrin büyüme faktörü olarak aktivite gösterdiği bilinmektedir (17,22). HIV ile enfekte olgularda IL-6 düzeyindeki artışın fırsatçı enfeksiyonlarla bir bağlantısının bulunmadığı, bizzat HIV ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6; poliklonal B lenfosit aktivasyonu, KS'un gelişimi ve malign B lenfosit proliferasyonları olaylarının meydana gelmesinde primer olarak suçlanan bir sitokindir (3, 22). Bu olaylarda IL-6'dan başka IL-1, IL-4, TNF-a ve viral proteinlerin de rolü olduğu sanılmaktadır (17).

HIV patofizyolojisinde rol oynayan diğer mekanizmalar

Beta 2-microglobulin (b2M), tüm çekirdekli hümmrelerde ekspresye edilen, HLA class 1 antijenlerinin polimorfizm göstermeyen parçasıdır. Böbrek hastalıkları, lenfoid sistem maligniteleri, otoimmün hastalıklar ve CMV, EBV enfeksiyonlarında serumda yüksek düzeylerde bulunurlar (16). HIV enfeksiyonlu olgularda, CD4+TL sayısı ile b2M düzeyleri arasında ters bir orantı bulunmaktadır. Bu ikisinin birlikte izlenmesi, hastalığın ilerleyişinin tayininde oldukça önemlidir (23).

HIV enfeksiyonunun majör hümmoral bağışık yanıt bozukluklarından birisi de dolaşımda çok miktarda immünkompleks bulunmasıdır. Bunlar,

infeksiyonun tüm evrelerinde komplemanın her iki yoldan kuvvetle aktivasyonuna neden olurlar. Özellikle klasik yoldan aktivasyonun gösterilme sinin, hastalığın ciddiyeti ile doğrudan ilgili olması nedeniyle, önemli bir ilerleme markeri olabileceği bildirilmektedir. Komplemanın 4d parçasının (C4d) artışı ile CD4+ hücre sayısındaki azalma ve b2M artışı arasında bir uygunluk olduğu öne sürülmektedir (24). Bununla birlikte, C4d'nin sadece nonspesifik ve destekleyici bir marker olabileceği görüşü hakimdir (25).

Bir guanozin trifosfat türevi olan neopterin; bazı viral hastalıklar, romatoid artrit, Crohn hastalığı, immün stimülasyon yapılan olgular ve bazı kanserlerde idrar ve serumda yüksek düzeylere ulaşmaktadır. İleri dönem AIDS olgularında da idrarda çok yüksek düzeylerde bulunurlar. Neopterin düzeyleri ile, b2M'de olduğu gibi, CD4+ hücre sayısı arasında ters bir orantı mevcuttur. Klinik dönemin belirlenmesi ve ilerleyişin izlenmesinde kullanışlı bir marker olarak kabul edilmektedir (26,27). AIDS olgularında neopterin düzeylerindeki artışın nedeni; makrofajların TNF-a ve IFN-g ile uyarılmasıdır. Nitekim neopterin, TL'lerin ve makrofajların duyarlı bir aktivasyon markeri olarak da kabul

edilmektedir (26). Serumda artmış b2M düzeyleri, yüksek p24 antijenemisi ve artmış idrar neopterin düzeylerinin belirlenmesi halinde, hastalığın hızlı bir progresyon izleyeceği anlaşılmaktadır (27).

Bunlardan başka; fibronectin, plazma kolesterolü, arginin, fenilalanin ve glutamat düzeyleri ile HIV infeksiyonu arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır (28,29). Bunlardan sadece glutamat düzeyleri ile lenfositlerin mitojenlere gösterdiği proliferatif yanıtları arasında dikkate değer derecede ters bir orantının varlığı belirlenebilmiştir (29).

Sonuç olarak; HIV nedenli klinik tabloların tanımlanmasını izleyen kısa bir süre içinde kazanılan bu bilgiler ışığında, virusun birden çok mekanizma üzerinden etkili olduğunu, uzun yıllar boyunca da tubun önemli bir problemi olma konumunu koruyabileceğini söyleyebiliriz. Kuşkusuz, şimdiye kadarki zaman dilimleri içerisinde pek çok infeksiyon hastalığına karşı olduğu gibi, AIDS'e karşı verilmekte olan savaşım da kazanılacaktır. Ancak şu an için en büyük problem, korunma ve tedavi konusunda günümüze kadar katedilmiş olan yol gözönüne alınırsa, virusun insanoğlundan çok daha ileride bulunmasıdır.

KAYNAKLAR

1. Libman H : Pathogenesis, Natural History and Classification of HIV Infection. *Prim Care* 19: 1-17, 1992.
2. Schüpbach J : Human Retrovirology. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989, pp 27-70.
3. Geelen MC, Goudsmit J: Virus-Host Interaction in HIV Infection. *Prog Med Virol* 38:27-41, 1991.
4. Pavlakis GN : Structure and Function of the HIV Type 1. *Seminars in Liver Diseases* 12:103-107, 1992.
5. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC: Pathogenesis of Infection with HIV. *N Engl J Med* 317:278-286, 1987.
6. Brettell RP, Leen CLS : The Natural History of HIV and AIDS in Women. *AIDS* 5 : 1283-1292, 1991.
7. Peterson PK, Sharp BM, Gekker G, et al: Morphine Promotes the Growth of HIV-1 in Human Peripheral Blood Mononuclear Cell Cocultures. *AIDS* 4 : 869-873, 1990.
8. Watkins BA, Dorn HH, Kelly WB, et al : Specific Tropism of HIV-1 for Microglial Cells in Primary Brain Cultures. *Sci* 249 : 549-553, 1990.
9. Carrigan DR, Knox KK, Tapper MA: Suppression of HIV-1 Replication by Human Herpesvirus-6. *J Infect Dis* 162 : 844-851, 1990.
10. Aranda-Anzaldo A : A Role for CD8+ T Lymphocytes in the Pathogenesis of AIDS. *Res Immunol* 142: 541-550, 1991.
11. Rugman FP, Mannion PT, Hay CRM, et al : Cytomegalovirus, Epstein Barr Virus and other Herpesviruses in Progression of AIDS

- and Correlation with Serum b2-microglobulin. *Lancet* 2681 : 631-640, 1989.
12. Shoeman RL, Honer B, Mothes E, et al : Potential Role of the Viral Protease in HIV-1 Associated Pathogenesis. *Med Hypot* 37 : 137-150, 1992.
 13. Levy JA : The Pathogenesis of HIV Infection. *Hosp Prac* 25 : 41-48, 1990.
 14. Habeshaw JA, Dalgleish AG, Bountiff L, et al: HIV Envelope and Its Interaction with Cell Proteins. *Immunol Today* 11 : 418-425, 1990.
 15. Imagawa DT, Lee MH, Wolinsky SM, et al : HIV Type-1 Infection in Homosexual Men Who Remain Seronegative for Prolonged Period. *N Engl J Med* 320 : 1458-1462, 1989.
 16. Cooper EH, Lacey CJN : Laboratory Indices of Prognosis in HIV Infection. *Biomed Pharmacother* 42 : 539-546, 1988.
 17. Matsuyama T, Kobayashi N, Yamamoto N : Cytokines and HIV Infection : Is AIDS a Tumor Necrosis Factor Disease ? *AIDS* 5 : 1405-1417, 1991.
 18. von Sydow M, Sönnnerborg A, Gaines H, et al : Interferon Alpha and Tumor Necrosis Factor Alpha in Serum of Patient in Various Stages of HIV-1 Infection. *AIDS Res Hum Retrovir* 7 : 375-380, 1991.
 19. Molina JM, Schindler R, Ferriami R, et al : Production of Cytokines by Peripheral Blood Monocytes/Macrophages Infected with HIV Type 1. *J Infect Dis* 161 : 888-893, 1990.
 20. Miles SA, Golde DW, Mitsuyasu RT : The Use of Hemopoietic Hormons in HIV Infection and AIDS-Related Malignancies. *Hem Onc Clin N A* 5 : 267-280, 1991.
 21. Scott-Algara D, Vuiller F, Marasescu M, et al: Serum Levels of IL-2, IL-1 alpha, TNF alpha and Soluble Receptor of IL-2 in HIV-1 Infected Patients. *AIDS Res Hum Retrovir* 7 : 381-386, 1991.
 22. Lafeuillade A, Poizot-Martin I, Quilichini R, et al : Increased Interleukin-6 Production is Associated with Disease Progression in HIV Infection. *AIDS* 5 : 1139-1151, 1991.
 23. Anderson RE, Lang W, Shiboski S, et al : Use of b2-microglobulin Level and CD4 Lymphocyte Count to Predict Development of AIDS in Person with HIV Infection. *Arch Intern Med* 150 : 73-77, 1990.
 24. Senaldi G, Peakman M, Mc Manus T, et al : Activation of the Complement System in HIV Infection : Relevance of the Classical Pathway to Pathogenesis and Disease Severity. *J Infect Dis* 162: 1227-1232, 1990.
 25. Ensoli B, Barillari G, Gallo RC: Pathogenesis of AIDS-Associated Kaposi's Sarkoma. *Hem Onc Clin N A* 5 : 281-295, 1991.
 26. Fuchs D, Reihnegger G, Wachter H: Neopterin Levels Correlating with Walter Reed Staging Classification in HIV Infection. *Ann Int Med* 107 : 784, 1987.
 27. Fuchs D, Spira TJ, Hausen A : Neopterin as a Predictive Marker for Disease Progression in HIV Type-1 Infection. *Clin Chem* 35 : 1746-1749, 1989.
 28. Brauer H : Cholesterin bei HIV. *Fortschr Med* 107: 13, 1989.
 29. Ollenschlager G, Jansen S, Schindler J, et al : Plasma Aminoacid Pattern of Patients with HIV. *Clin Chem* 34 : 1787-1789, 1988.