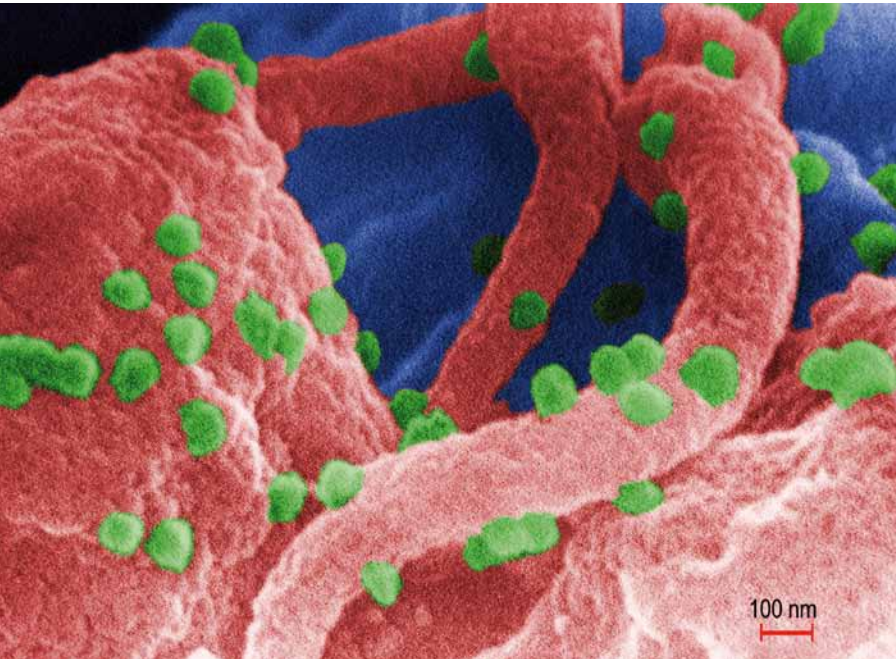


# Yüzyılın Salgını Devam Ediyor; HIV/AIDS'in Dünü, Bugünü ve Yarını



Kimileri AIDS'in sadece eşcinsellerde görülen bir hastalık olduğunu sanıyor, kimileri ise acı biber yemenin virüse karşı koruma sağladığını ileri sürüyor. AIDS hastalığına neden olan virüsün, batının ilerlemiş ülkelerinin silahlı kuvvetlerine ait laboratuvarlarda geliştirildiğine inanılır olduğu gibi, bilim adamlarının onu laboratuvarlarda yarattığını söyleyenler de var.

Gerçekten öyle mi?

Yoksa bu bilgilerin çoğu bilgi kirliliği mi?

İnsanlık tarihinin gördüğü

bu en büyük salgın hakkında bildiklerimiz,

şüphesiz ona karşı yürütülen savaşta

ne kadar başarılı olacağımızı belirleyen en önemli etkenlerin başında geliyor.

İhtisasını yapan genç doktor Jack Stapleton'ın o günkü hastası 19 yaşında genç bir kadındı. Onu bulaşıcı hastalıklar kliniğinde ilk defa gördüğünde kadında birden fazla enfeksiyon vardı. Bunlardan biri *Pneumocystis pneumonia* olarak bilinen ve kısaca PCP olarak adlandırılan bir çeşit akciğer iltihabıydı. Mikroskopik bir mantarın neden olduğu PCP bağışıklık sistemi zayıflamış insanlarda görülür. PCP'nin yanı sıra hastanın kanında *Mycobacterium avium* adlı mikroorganizmanın neden olduğu, çok nadir görülen bakteriyel bir enfeksiyon da vardı. Bu enfeksiyon o kadar nadir görülüyordu ki o günlerde bütün tıp literatüründe bu enfeksiyonla ilgili sadece on dört vaka bildirilmişti. Stapleton genç kadının durumunda bir gariplik olduğunu anlamıştı.

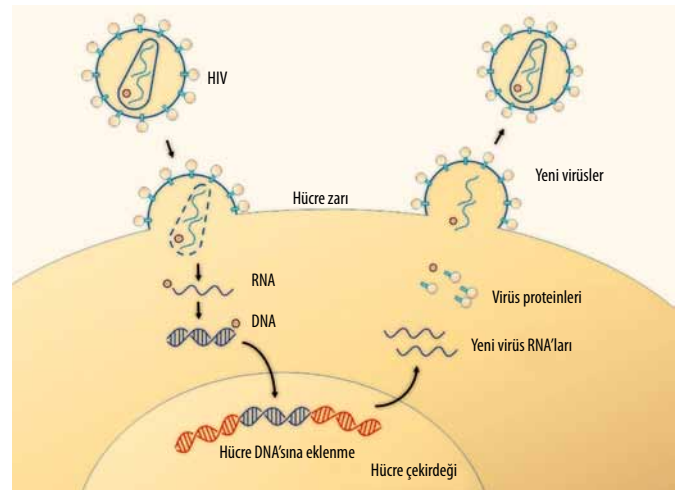
Geçmiş kayıtlarına baktı. Dört yıl önce bir çeşit kan kanseri olan Hodgkin's hastalığına yakalanmış ve bu kanserin tedavisi için birkaç seans kemoterapi almıştı. Kemoterapide kullanılan ilaçlar kanserli hücreleri öldürmüştü, ama onlarla beraber hastanın vücudundaki kanser olmayan, ama hızlı çoğalan hücreleri de öldürmüştü. Ölen hücreler arasında kan hücreleri de vardı. Onun için hastaya çok defa kan nakli yapılmıştı. Semptomlar kadının bağışıklık sisteminin olağanüstü derecede zayıflamış olduğunu gösteriyordu. Stapleton ile birlikte servisteki uzman doktorlar bütün bu belirtilerin gerisinde kemoterapinin olduğunu düşündüler. Çünkü kemoterapinin böyle uzun süreli etkileri olabiliyordu. İlaç tedavisi başlatıp kadını evine gönderdiler.

Bundan birkaç ay sonra Stapleton yine aynı anda birden fazla enfeksiyon taşıyan, 34 yaşında bir erkek hastayı muayene ediyordu. Hastanın durumu çok ağırdı ve yoğun bakımda tedavi görüyordu. Solunumuna yardımcı olması için hasta ventilatöre bağlanmıştı. Yatağının başında bulaşıcı hastalıklar uzmanı iki profesör vardı. Stapleton hem fikirlerini hem de önerilerini almak istediği için onları yoğun bakıma çağırmıştı. Doktorlardan biri hastaya “Eşcinsel misiniz?” diye sordu. Cinsel tercih ile ilgili konuşmaların hâlâ tabu olduğu o günlerde böyle bir soru duymak Stapleton’u şaşırtmıştı. Yüzü maskenin arkasına gizlenmiş, konuşmaya takatı kalmamış hasta başını yukarı aşağı sallayarak “evet” yanıtını verdi. İkinci soru hastanın Los Angeles’tan olup olmadığıydı. Hasta başını iki yana sallayarak Los Angeles’tan olmadığını belirtti. Fakat bir sonraki soruya cevabı evetti. Soru “New York’tan mısınız?” idi. Hastanın durumunu değerlendirmek üzere Stapleton ve uzman doktorlar klinikteki toplantı odasına doğru yürüdüler. Odada uzman doktorların biri duvardaki tahtanın kenarına omuzunu yasladı ve “Bence bu adamda şu yeni hastalık var.” diye söze başladı. Yeni hastalık dediği “GRID” idi, yani gay related immune deficiency (eşcinselliğe bağlı bağışıklık yetersizliği). Yeni diye tanımlanmasının nedeni bu hastalığın daha önce hiç duyulmamış olması ve tesadüfen yine o hafta *Morbidity and Mortality Weekly Report* adlı dergide yayımlanan bir makale ile ilk defa tanımlanmış olmasıydı.

Haziran 1981’de yayımlanan bu makalenin yazarı Dr. Michael Gottlieb araştırmacı bir bilim insanı değildi, ama gözlemci yani çok kuvvetli bir doktordu. Makalesinde Los Angeles’tan beş hasta tanımlıyordu; hastalardan biri 29, ikisi 30, biri 33, biri de 36 yaşındaydı. 29 yaşında ve kanser tedavisi görmüş olan hastanın dışındakilerin hepsi aktif eşcinsellerdi. Beşinde de PCP vardı. Ayrıca beşi de *candidiasis* adı verilen bir çeşit mantar enfeksiyonuna yakalanmıştı. Beşinde de gözün retina tabakasını etkileyen ve CMV adlı bir virüsün neden olduğu *CMV retinitis*, yani göz enfeksiyonu vardı. Bu birbirinden farklı enfeksiyonların aslında ortak bir yanı da vardı, hepsi “fırsatçı mikroorganizmaların” eseri idi. Normalde bu mikroorganizmalar sağlıklı insanların vücudunda da görülebilir, ama sağlıklı bir bağışıklık sistemi onları kontrol altında tuttuğu için enfeksiyon yaratmaya fırsat bulamazlar. Fakat hastalık veya kemoterapi gibi nedenlerden dolayı bağışıklık sistemi zayıf düşünce, bu mikroorganizmalar fırsattan istifade çoğalarak enfeksiyonlara neden olurlar. Gottlieb makalesini, bu hastaların hepsinde ileri derecede bağışıklık eksikliği olduğu teşhisini koyarak bitirmişti.

Bu makale sayesinde HIV/AIDS artık doktorlar tarafından tanınmaya başladı. Zaman geçtikte bu yeni hastalığa yakalananların sayısı da giderek arttı. Daha da önemlisi hastalığın sadece eşcinsel erkekleri etkilemekle kalmadığı, bu hastalığa onların yanı sıra heteroseksüel, kadın, çocuk, genç, yaşlı, herkesin yakalandığı görüldü. Bu nedenle 1982 yılında Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) hastalığın ismini resmen AIDS (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*, yani kazanılmış bağışıklık eksikliği sendromu) olarak değiştirdi.

Stapleton ihtisasını yaptığı o günlerde kariyerini bulaşıcı hastalıklar alanında yapmayı hiç düşünmemişti, ama bu ilk hastalardan sonra bulaşıcı hastalıklardan başka bir dal düşünemez oldu. O günden sonra AIDS hastalarına bakmaya ve aynı konuda araştırmalar yapmaya başladı. Son otuz yıldır hem bu konuda araştırma yapan hem de AIDS hastalarına bakan Stapleton, şu anda Iowa Üniversitesi HIV/AIDS Kliniği’nin yöneticisi. Aldığı ödülleri sıralamak çok fazla yer alacağı için, sadece ABD’de yapılan aşı çalışmaları ve virüs araştırmalarına yön veren komitelerde yıllarca başkanlık ve üyelik yaptığını, bu hizmetlerinden dolayı ödüller aldığını belirtmekle yetineceğim. (Kendisinin çok iyi gitar çaldığını ve konserlerimizde Türk müziği parçalarını çalmaktan çok büyük zevk aldığını söylediğini de belirtmek isterim.) Dr. Jack Stapleton ile AIDS konusunda konuştuk.



HIV'nin Yaşam Döngüsü

## Köken ve ilk AIDS vakası

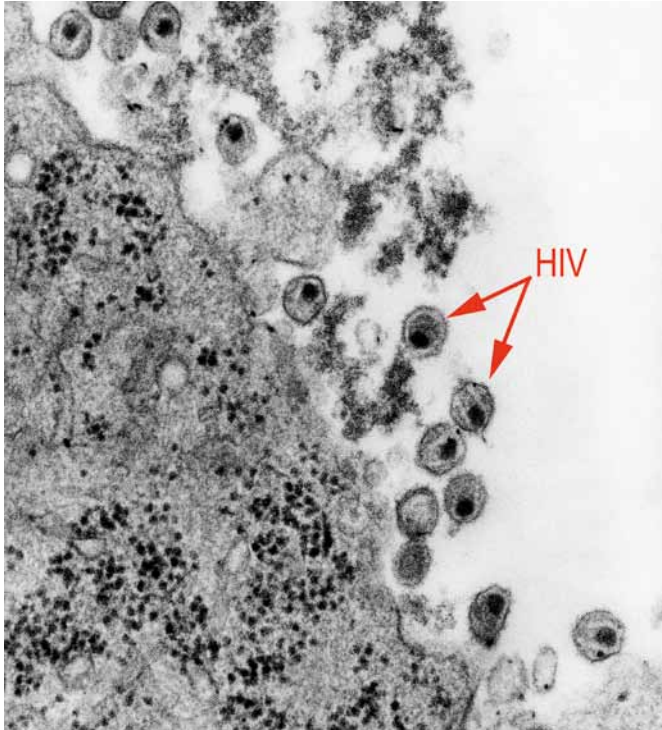
**Bahri Karaçay:** Halk arasında HIV’nin kökeni hakkında çok değişik kuramlar var. Bunlardan birkaçı şöyle: AIDS virüsü biyolojik silahlar üretmeye çalışan hükümet laboratuvarlarında geliştirildi ve kasıtlı olarak veya bir hata sonucu dünyaya yayıldı; virüslerle çalışan bilim insanları yeni bir virüs üretip bunu kazara laboratuvarından çevreye saçtılar. Bir de bilimsel açıdan daha mantıklı olan bir görüş var ki o da AIDS virüsünün aslında bir zamanlar primatlara, örneğin maymunlara ve şempanzelere özgü olduğu, ama zaman içerisinde genetik yapısındaki bir değişim nedeni ile insanlara sıçradığı kuramını öne sürüyor. HIV’nin kökeni hakkında bilgi verir misiniz?

**Jack Stapleton:** Evrim ve doğal seçim oldukça karmaşık süreçler. İnsanlarla şempanzeler arasındaki süreci tam bilmemekle beraber bu iki türün birbirlerine çok yakın olduğunu, şempanzelerin ve insanların genetik olarak % 98’e yaklaşan bir oranda aynı olduğunu biliyoruz. Virüsleri incelerken ve değişik virüsler arasındaki ilişkiyi belirlerken de benzer bir yöntem kullanıyoruz. Yani değişik virüsler arasındaki genetik benzerliğe bakıyoruz. AIDS

virüsü hakkında yapılan bu çalışmalar, virüsün aslında yeni bir virüs olduğunu, sadece son yüzyılda ortaya çıktığını ve Afrika'da birbirinden bağımsız olarak üç dört farklı bölgede evrimleştiğini gösteriyor. Yine bu çalışmalardan AIDS virüsünün "Simian virüsü" adı verilen, primatlara özgü bir virüse çok benzediğini öğrendik. Şempanzelerle insanlar arasındaki benzerlik ve AIDS virüsüyle Simian virüsü arasındaki benzerliğin ışığı altında, AIDS virüsünün bir şekilde, primatlarda var olan Simian virüsünün veya ona çok yakın başka bir virüsün değişime uğramasıyla ortaya çıktığını ve kaza eseri insanlara bulaştığını söyleyebiliriz. Afrika'da yaşayan pek çok toplumda hâlâ maymun ve şempanzeler gibi primatlar avlanıyor ve etleri yeniyor. Bugün bile Afrika'da primat avına çıkıldığını, cadde kenarlarında asılı maymun etlerini görürsünüz. Çok büyük ihtimalle maymunların, şempanzelerin veya başka primatların vücudunda var olan virüs, önce genetik bir değişime uğradı ve daha sonra av etini parçalarken ellerine bulaşan kandan, yine ellerindeki bir yaradan veya kesikten geçerek, avcının vücutlarına girdi. Günümüz bilgileri ışığında virüsün bir defa insan vücuduna girdikten sonra orada çoğaldığını ve vücut sıvıları ile, özellikle de cinsel ilişkiyle diğer insanlara bulaştığını biliyoruz.

Dediğiniz gibi halk arasında dolaşan ve hiçbir doğruluğu olmayan inanışlar da var. Örneğin bunlardan biri sizin de belirttiğiniz, AIDS virüsünün laboratuvarında bilim insanları tarafından üretildiği kuramı. Özellikle 1950'lerde çocuk felci virüsü için aşı geliştirilmesinde maymunlardan elde edilen hücre hatlarının kullanılmış olması, böyle bir kurama yol açtı. Bunun üzerine aşı üretiminde kullanılan bütün maymun hücre hatları çok yakından incelenerek HIV taşıyıp taşımadıklarına bakıldı. Ancak HIV'nin varlığına ait hiçbir delil bulunamadı.

HIV, CD4 hücrelerine girdikten sonra onların yeni virüsleri üretmesini sağlar.



AIDS klinik bir vaka olarak ilk defa 1981 yılının Haziran ayında Dr. Gottlieb tarafından tanımlandı. Bununla beraber AIDS virüsü ABD'ye ilk defa 70'li yılların sonlarına doğru girmişti. Bu gerçeği ilginç bir şekilde AIDS çalışmalarından değil farklı bir çalışmadan, Hepatit B aşısı çalışmalarından biliyoruz. Bu aşı çalışmasına katılan insanlardan altı ay aralıkla kan alınıyor, bu arada aşının etkin olup olmadığına bakılıyordu. Alınan kanlar depolanıyordu. Sonradan AIDS virüsü için bir tanım metodu geliştirilince saklanan örneklerde AIDS virüsü olup olmadığına bakıldı. Bu analizler çalışmaya katılan bir grup eşcinsel erkeğin AIDS virüsü taşıdığını gösterdi. Altı aylık aralıklarla kan alınmış olduğu için virüsün bulaştığı tarihler dahi belirlenebildi.

İlginçtir, ilk hastam olan 19 yaşındaki genç kadının da HIV/AIDS hastası olduğunu ben sonradan öğrendim. Çünkü onu tedavi etmeye çalıştığım günlerde AIDS henüz tanımlanmamıştı ve HIV bilinmiyordu. Yıllar sonra tesadüfen bu hastamın annesi ile karşılaştım. Kızının vefat ettiğini bildirdikten sonra "Doktor, kızım AIDS'ten ölmüş olabilir mi?" diye sordu. Cevabım "evet" oldu. Çünkü bu hastamın kayıtlarına baktığımda AIDS'in bütün semptomlarını taşıdığını görmüştüm. Kanser tedavisi sırasında kendisine defalarca kan nakli yapılmıştı. Eminim kullanılan kanlardan biri HIV taşıyordu. Nitekim bir dönem çok sayıda insan kan nakli ile HIV'e yakalandı. Bu nedenle günümüzde kan naklinde kullanılan kanların tamamı HIV testine tabi tutuluyor.

AIDS'in ilk nerede görüldüğü sorusuna dönersek, ilk vakalar Los Angeles ve New York'ta ortaya çıktı. Amerikan Hastalık Kontrol Merkezi uzmanları (CDC, *Center for Disease Control*) Kaliforniya'da "Pentamidine" adındaki, özellikle kanser hastalarına kemoterapiden sonra verilen ilacın kullanımında ani bir artış olduğunu fark etti. Yine aynı tarihlerde *Kaposi's Sarcoma* adı verilen ve daha çok yaşlı ve Akdeniz kökenli insanlarda görülen bir kanserin sayısında ani bir artış olmuştu. Ama hastalık yaşlılarda değil bu sefer genç insanlarda ortaya çıkıyordu ve ölümcüldü. Bütün bunlar kesinlikle yeni bir hastalığa işaret ediyordu. Los Angeles ve New York'taki hastalardan bilgi alınınca bir grup hastanın Kanadalı bir eşcinsel erkek hostesle birlikte olmuş olduğu ortaya çıktı. Daha sonra "Hasta 0" olarak kayıtlara geçen bu hostesin, kısa süreli olarak kaldığı her şehirde, çok sayıda insanla birlikte olduğu ve böylece hastalığı onlarca insana bulaştırdığı ortaya çıktı. Onun hikâyesini anlatan bir film dahi yapıldı. Bu filmde söylediği çok anlamlı bir cümle var: "Beni Hasta 0 diye isimlendirmeyin, çünkü virüsü ben de başka birinden aldım." Haklıydı, çünkü gerçekten o da virüsü başka birinden almıştı.

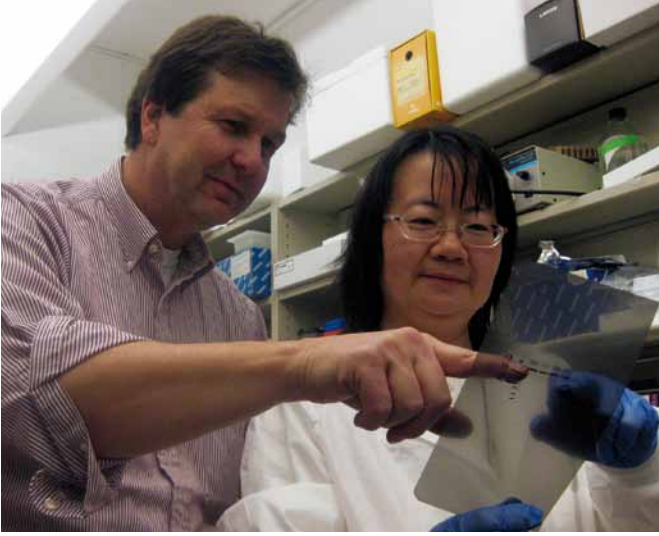
Bu konuda üzerinde en çok konuşulan iki kuram var. Bunlardan biri AIDS'in Afrika'dan batı dünyasına yayılırken önce Haiti'ye oradan da Amerika'ya ulaştığı şeklinde. Yine bu kurama göre, o günlerde Afrika'ya giden Haitili paralı askerler, virüsü Afrika'da kapıp Haiti'ye getirdiler. Başka bir kuram ise o yıllarda Haiti'nin özellikle eşcinsellerin tercih ettiği bir tatil merkezi haline geldiği ve virüsün turistler aracılığı ile adaya taşınıp oradan ABD'ye ulaştığı savını öne sürüyor.

## AIDS'e neden olan HIV'nin keşfi

BK: O günlerde AIDS semptomlarıyla kliniklere gelen hasta sayısının giderek arttığını ve bu hastalığın yeni bir hastalık olduğunun artık tıp çevrelerinde kabul edilmeye başlandığını belirttiniz. Ama hastalığa neyin neden olduğu hâlâ bilinmiyordu. Nedenin HIV kısa adıyla tanımladığımız virüs olduğu nasıl anlaşıldı?

JS: Bu yeni hastalığın belirtilerini taşıyan hastalarda ortak bir şey vardı. Kanlarındaki CD4 hücrelerinin sayısı çok azalmıştı.

BK: Okurlarım için burayı biraz açar mısınız? CD4 hücrelerinin ne oldukları, görevlerinin ne olduğunu ve nasıl çalıştıklarını kısaca açıklar mısınız?



JS: Bağışıklık sistemimizde T hücreleri dediğimiz ve *Thymus* tarafından üretilen akyuvar hücreleri bulunur. Bu hücreler vücudumuza bulaşan virüsleri ve mantarları öldürür. Kemik iliğinde üretilen, B hücreleri dediğimiz hücreler ise bakteri enfeksiyonlarına karşı antikor üretir. Vücuda giren hastalık yapıcı mikroorganizmalarla baş etmede T ve B hücreleri bağışıklık sistemimizin en önemli hücreleridir. Bu iki grup içerisinde de değişik hücreler var. "Yardımcı T hücreleri" olarak da bilinen CD4 hücreleri de T hücrelerinin bir türüdür. Bağışıklık sistemini orkestra olarak düşünürsek, CD4 hücreleri bu orkestranın şefi gibi rol oynar. Bir orkestrada değişik enstrüman grupları kendi aralarında çok iyi çalsalar da, diğerleri ile birlikte uyum içinde çalamazlarsa ortaya müzik yerine gürültü çıkması gibi, CD4 hücreleri de bağışıklık sisteminin değişik kısımlarını koordine eder ve vücuda giren yabancı organizmanın sistemli bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlar. Bu hücreler bağışıklık sisteminin kontrol edici kolunda görev alır, ama bütün bağışıklık sistemi için gereklidirler. Önemli rollerinden dolayı, onlara bir şey olursa bütün bağışıklık sistemi bundan olumsuz yönde etkilenir.

Bu hastaların CD4 hücrelerinin sayısının normalden çok düşük olması, bir virüse yakalandıklarını ve bu virüsün CD4 hücrelerini etkilediğini gösteriyordu. Virüs olması mantıklıydı, çünkü o

günlerde değişik virüslerin bağışıklık sisteminin hücrelerinde çoğaldığı biliniyordu. İki grup virüsten şüphelenildi: Herpes virüsleri ve retrovirüsler. İnsanlarda hastalık yapan en az sekiz çeşit herpes virüsü olduğunu biliyoruz. Bir çeşit kan kanserine neden olan "insan T hücreli lösemi virüsü" retrovirüslere bir örnektir ve T hücrelerinde çoğalır.



Prof. Stapleton ABD Gıda ve İlaç İdaresi'nden (FDA) Özel Hizmet Ödülü alıyor.

Atlantik'in iki yanındaki, biri ABD'de Robert Galio'nun diğeri Fransa'da Luc Montagnier'nin liderliğindeki iki araştırma grubu, önce hastaların lenf bezlerinden aldıkları hücreleri laboratuvarında çoğalttı. Çoğalan hücrelerle birlikte virüs de çoğalıyordu. Hem hastalardan hem de sağlıklı kişilerin lenf bezlerinden aldıkları bu hücrelere elektron mikroskobu ile baktıklarında hastaların hücrelerinin sağlıklı olduğunu ve gruplar halinde birbirlerine yapışmış, çok sayıda hücre olduğunu gördüler; dahası bazı hücrelerden çıkan virüsleri de görebildiler. Virüsü yalıtıp genetik bilgisini deşifre ettiler. Her iki grup da 1983 yılında yayımladıkları makalelerle virüsün bir retrovirüs olduğunu açıkladı ve bu virüse "insan bağışıklık eksikliği virüsü" yani HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) adını verdiler.

## HIV yaşam döngüsü

BK: Günümüz verilerine göre, virüsün insan vücuduna girdikten sonra neler yaptığı ve hastalığa nasıl neden olduğu hakkında neler biliyoruz?

JS: Virüs vücuda girdikten sonra ilk olarak yardımcı T hücrelerine yani CD4 hücrelerine bağlanır. Bu hücreler hücre zarında, isimlerini aldıkları CD4 adlı molekülleri taşırlar. HIV'nin dış yüzünde bulunan proteinler ilk olarak işte bu CD4 moleküllerine bağlanır. Virüsün hücrenin içine girmesi aslında karmaşık bir işlemdir. CD4 moleküllerine ek olarak virüsün hücreye bağlanmasında CCR5 adlı molekül de görev alır (hastalığın ilerlemesiyle CXCR4 adlı molekül CCR5'in yaptığı işlevi yapmaya başlar). CCR5, virüsün hücreye girişi için son derece önemlidir. Çünkü herhangi bir nedenle CCR5 proteini yoksa veya mutasyona uğramışsa, virüs vücuda girse bile CD4 hücrelerinin içine giremez dolayısıyla AIDS'e neden olamaz. Virüs hücre zarında dışa bakan bu moleküllere bağlandıktan sonra yapısal bir değişime uğrar ve virüsün kabuğu ile hücre zarı arasında füzyon gerçekleşir. Yani virüsün kabuğu hücre zarının bir parçası haline gelir ve bu arada virüsün genetik malzemesi hücre içine aktarılır (HIV'nin yaşam döngüsü videosu için Bahri Karaçay'ın <http://www.evrenselbeyin.blogspot.com> adresindeki bloguna bakınız). Füzyon esnasında virüsün genetik malzemesi yanında bir grup proteinle hücreye aktarılır. Bunlardan "ters transkriptaz" adını verdiği-

miz bir protein, virüsün RNA olan genetik malzemesini DNA'ya dönüştürür. Yine virüsün taşıdığı integras enziminin yardımı ile HIV'nin genetik malzemesi hücrenin DNA'sına eklenir. İşte bu olay nedeniyle, yani virüsün genetik malzemesinin hücrenin DNA'sı ile kaynaşması nedeniyle, virüs bulaştığı insan ölünceye kadar onun vücudunun bir parçası olur. Hücre kendi DNA'sı ile virüs DNA'sı arasındaki farklı algılayamaz ve kendi DNA'sının kodladığı proteinleri ürettiği gibi virüs DNA'sının kodladığı proteinleri de üretmeye başlar. Virüsün genleri yeni virüsleri oluşturacak molekülleri üretir. HIV, genetik malzemesi çok küçük olmasına rağmen olağanüstü bir karmaşıklıkla yeni virüsü oluşturacak proteinleri ortaya çıkarır. HIV'nin karmaşık yapısına ve yaptıklarına bakınca onun diğer retrovirüslerden daha ilerde ve bir bakıma daha akıllı olduğunu söylemek mümkün. Bu gerçek de HIV'nin evrimsel olarak yeni bir virüs olduğuna işaret ediyor. Çünkü diğer retrovirüslerin sahip olduğu özelliklere sahip olmasının yanı sıra onlarda olmayan üstünlüklere de sahip. Sentezlenen moleküller, proteinler, daha sonra yeni bir virüsü oluşturacak şekilde bir araya gelir ve hücre zarına doğru taşınır. Bu protein grubu hücre zarından dışarı çıkarken zardan bir parçayı da beraberinde taşır, böylece bu parça hücreyi terk eder etmez virüsün dış yüzeyini oluşturan kabuğa dönüşür. Virüsün yerleştiği hücreler adeta yeni virüs fabrikalarına dönüşür. HIV hastalarının bir günde 10 milyar kadar virüs üretebildiği tahmin ediliyor. Virüsün girdiği hücreler belli bir süre sonra ölmeye başlar. Ortalama olarak her 6 saatte bir hücrelerin sayısı yarı yarıya azalır.

Virüs, bağışıklık sisteminin en önemli hücrelerinden birini belki de en önemlisini hedef aldığı için vücut diğer hastalık yapıcı etkenlere karşı savunmasız kalıyor. Vücudumuz çevremizde bulunan hastalık yapıcı mikroorganizmalarla devamlı irtibat halindedir, ama bağışıklık sistemimiz onları ortadan kaldırarak hastalık yapmalarına engel olur. Ama bağışıklık sistemi işlevini yapamaz hale gelince bu organizmalar meydanı boş bulup çoğalarak hastalık yapar. AIDS hastaları aslında HIV'den değil işte bu fırsatçı organizmaların, bakterilerin, mantarların, diğer virüslerin neden olduğu hastalıklar yüzünden yaşamlarını yitirir.

HIV enfeksiyonunu diğer pek çok virüsten ayıran önemli bir özellik, kişi virüsü kaptıktan sonra çok uzun bir süre hiçbir şey yapmadan hastanın vücudunda beklemesidir. Bazı hastaların virüse yakalandıktan ancak on yıl sonra AIDS hastalığının belirtilerini göstermeye başladıklarını biliyoruz. Bir çalışmada hastaların sadece % 1'inin virüse yakalandıktan iki yıl sonra AIDS semptomları göstermeye başladığı bulundu. Aynı çalışmada hastaların % 50'sinin semptomları gösterme süresinin ortalama 9,8 yıl olduğu bulundu. Fakat işin kötüsü kan dolaşımındaki virüs sayısı virüs bulaştıktan sonraki ilk devrede yani hastalığın belirtilerinin olmadığı devrede en yüksek seviyeye ulaşıyor. Dolayısıyla virüsün bulaşmış olduğu bir kişi kendini son derece sağlıklı gördüğü halde virüsü cinsel ilişkide bulunduğu insanlara bulaştırıyor.

Virüsün yayılmasında kültürel ve kişisel faktörler, çevre faktörleri ve ayrıca virüsten kaynaklanan bazı özellikler çok önemli rol oynuyor.

Bilimsel bir çalışma yapılmamış olmakla birlikte, Avrupa ve ABD ile karşılaştırıldığında, Afrika'daki ilişkilerde aynı anda birden fazla partnerle beraber olunmasının hastalığın daha hızlı yayılmasında etken olduğu düşünülüyor. Batıdaki ilişkilerde genellikle tek bir partner söz konusu ve ilişkinin bitmesi ardından partnersiz geçen belli bir süre oluyor. Diğer ülkelerle ve toplumlarla karşılaştırıldığında, genelde Müslüman ülkelerde ve toplumlarda AIDS vakalarının sayısı daha az. Ayrıca sünnetin AIDS'in yayılmasını azalttığı yönünde bulgular var.

HIV taşıyan birinin virüsü yayılmasında kişisel faktörler de çok önemli. Hastanın taşıdığı virüs sayısı bunlardan biri. Bazı insanlarda virüs sayısı çok büyük rakamlara ulaşırken diğerlerinde o kadar artmıyor. Kendi çalışmalarımızda kişisel farklılıkların gerisindeki sırları bulmaya çalışıyoruz. Geçtiğimiz aylarda büyük bir uluslararası araştırmacı grubu ile *Science* dergisinde bu konuda bir makale yayımladık. Bu çalışmada virüsü kontrol altında tutabilen bir grup hasta incelendi. Tanı testleri, bu hastaların vücutlarında HIV olduğunu gösteren antikorları saptadı, ama virüs sayısı çok az olduğu için bu hastaların kanlarında virüs saptanamadı. Genetik çalışmalar, bu hastaların bağışıklık sisteminin vücuda giren yabancı proteinleri tanımada görev alan, kısaca MHC adı verilen proteinlerinin DNA'sında farklı dizilimler olduğunu ortaya çıkardı. Daha önce yapılan benzer çalışmalardan birinde de CCR5 geninde mutasyon taşıyan kişilerin AIDS virüsüne yakalanmadığı bulunmuştu. Kuzey Avrupa kökenli insanlar arasında her yüz kişiden bir veya iki kişinin CCR5 mutasyonunu taşıdığı ortaya çıktı. Bu insanlar HIV'ye karşı yüzde yüz korunuyorlar. Heterozigot olan, yani bir mutasyonlu bir de normal alel taşıyan insanların yardımcı hücrelerinin hücre zarında daha az sayıda CCR5 olduğu için hastalık daha yavaş seyrediyor. Yine kişinin HLA dediğimiz ve genetik yapısı tarafından belirlenen özelliğinin (organ nakillerinde önemli olan bir özellik) hangi tür olduğu da AIDS hastalığının ilerleme hızını belirliyor.

Çevre faktörlerine bir örnek diğer virüsler. Araştırma projelerimizden birine konu olan GB virüsünün, T hücrelerinin işlevinde değişikliğe neden olarak HIV'ye karşı koruma sağladığını bulduk. Bu virüs insanlara bulaşmakla birlikte herhangi bir rahatsızlığa sebep olmuyor. Ama ilginç bir şekilde HIV gibi CD4 hücrelerinde çoğalıyor. Klinikte tedavi ettiğim hastalarımın bir kısmında hastalığın çok daha yavaş ilerlediğini gözlemlemiştim. Onlardan alınmış kan örneklerini incelediğimde gerçekten HIV yanında GB virüsünü de taşıdıklarını gördüm. Bu virüs her ne kadar ilaçlar kadar koruma sağlamasa da, onun biyolojisi üzerinde çalışarak AIDS tedavisinde kullanabileceğimiz ipuçları bulacağımıza inanıyorum. Nitekim bu virüsün CCR5 reseptörünün üretimini ve ayrıca CD4 hücrelerinin çoğalmasını etkilediğini bulduk.

HIV enfeksiyonunda doğrudan virüsle ilgili olan faktörler de var. Örneğin 1980'lerde Avustralya'da HIV taşıdığı sonradan anlaşılan bir hastanın kanının çok sayıda hastaya aktarıl-

dığı ortaya çıktı. Bu hastalarda yapılan testler pozitif çıkmasına rağmen AIDS hastalığından iz yoktu. Bu kişilerden virüs yalıtılarak virüsün genetik malzemesi deşifre edildi. Genetik veriler, virüsün çoğalması ve bulaşmasında önemli olan fakat ek-sikliğinde virüsün ölmediği bir genin, mutasyon sonucu ortadan kalktığını gösteriyordu.

Dünyanın farklı bölgelerinde AIDS'e neden olan HIV virüsleri arasında da genetik açıdan bazı farklılıklar var. Örneğin Afrika'da görülen HIV ile güneydoğu Asya'da görülen HIV virüsleri arasında farklılık var. Güneydoğu Asya'da görülen HIV'nin bulaşma gücü daha yüksek.

2008 yılında Almanyada, 42 yaşında hem AIDS hem de kan kanseri olan bir hastaya kan kanseri tedavisi için kan nakli yapıldı. Kan CCR5 geninde mutasyon olan bir vericiden alınmıştı. Bu kişinin CCR5 genlerinin her ikisinde de mutasyon vardı. Çok ilginç bir şekilde tedavi sonucu hastanın AIDS semptomları bir bir yok oldu ve AIDS ilaçlarına da ihtiyacı kalmadı. Aradan 600 gün geçmesine rağmen yapılan bütün HIV testleri negatif çıktı. Bu vaka belki de tarihe ilk defa bir AIDS hastasının tamamen tedavisi olarak geçecek.

**BK:** Böyle bir sonucun alınmış olması tedavinin de kapılarını açıyor. İlk aklıma gelen tedavi yöntemi AIDS hastasının kanında bulunan kök hücrelerinin izole edilip laboratuvar şartlarında CCR5 geninde mutasyon yaratılması, daha sonra bu hücrelerin radyasyon ve kemoterapi ilaçları ile kemik iliği hücreleri tahrip olmuş hastaya geri verilmesi olacaktır. Bu kök hücreleri çoğalarak her tür kan hücresine, bu arada akyuvarlara da dönüşeceği için hastanın yeni kan hücrelerinin hepsinin CCR5 geni mutasyonlu ve AIDS virüsüne karşı dirençli olacaklardır. Hastanın kendi hücreleri olduğu için kan naklinde ortaya çıkan komplikasyonların hiçbiri söz konusu olmayacaktır.

**JS:** Evet, dediğiniz çok doğru ve doğrusu yakın bir gelecekte bunun gerçekleşeceğine inanıyorum. Maalesef günümüzde biraz da teknolojik zorluklardan dolayı şimdilik dediğinizi yapamıyoruz.

## HIV/AIDS Tedavisi

**BK:** Seksenli yıllarda, yani AIDS'in ilk görüldüğü yıllarda bu virüse yakalanmak ölüm fermanıydı, ama günümüzde, özellikle sağlık hizmetlerinden faydalanabilen insanlar için AIDS "kronik bir hastalık" konumuna düşmüş durumda. Bu ilerleme nasıl elde edildi?

**JS:** AIDS tedavisinde ilk başarı 1987 yılında AZT adı verilen ilacın kullanılmasıyla elde edildi. Bu ilaç aslında o tarihten birkaç yıl önce kanser tedavisi için geliştirilmişti ama klinik deneyimlerde başarısız olunca rafa kaldırılmıştı. AZT, DNA'nın yapı taşlarından timine çok benzer, ondan sadece birkaç atom farklılığı vardır. DNA sentezi yapan enzimler timin yerine AZT'yi kullanınca DNA zinciri o noktadan ileri uzatılamaz. Çünkü AZT'deki timinden farklı olan atomlar, başka bir bazın ona bağ-

lanmasını imkânsız kılmaktadır. Dolayısıyla AZT'nin HIV'nin çoğalmasını önleyebileceği düşünüldü. Gerçekten de kullanıldığı virüsün sayısı azalmaya başladı ve hastaların yardımcı T hücrelerinin sayısında önemli artışlar gözlemlendi. Fakat AIDS hastaları ve doktorların sevinci yarıda kaldı. Çünkü tedaviye başlandıktan ortalama 22 hafta sonra, virüs genetik yapısında değişiklik yaparak AZT'ye karşı dayanıklı hale geldi. Bunun üzerine hastalara AZT'ye ek olarak yine ters transkriptaz enziminin işlevini önleyecek bir ilaç daha verildi. İki ilaç iyi sonuçlar verdi. İki ilacın birlikte kullanılması AIDS hastalarının yaşam sürelerini uzattı, fakat belli bir süre sonra virüs bu ilaçlara karşı da dayanıklılık kazanmaya başladı. Bilim insanları HIV'nin yaşam döngüsü üzerinde çalışarak virüsün çoğalmasını başka hangi basamakta durdurabileceklerini öğrenmeye çalıştılar. Bu çalışmalar sonunda, virüsün etken hale gelmesinde rol alan ve proteaz adı verilen bir enzimi susturabilirlerse virüsün etkin hale gelmesini önleyebileceklerini gördüler. Bu amaçla geliştirilen ve "proteaz önleyici" olarak adlandırılan ilaç diğer ikisi ile beraber AIDS hastalarına verince olağanüstü düzeyde başarı elde edildi. Hem kanda virüsün sayısı azaldı hem de yardımcı T hücrelerinin sayısı arttı. Üçlü ilaç uygulaması virüsün sayısını olağanüstü düzeyde (1 ml kanda 50'nin altına) düşürdü. Sayının az olması, üretilen virüslerin arasından genetik değişim geçirerek bu üç ilaca da birden direnç kazanmış bir virüs çıkma ihtimalini adeta sıfıra indirdi. Ölümcül hastalar, üçlü ilaçla birkaç hafta içerisinde yavaş yavaş iyileşmeye başladı ve neredeyse ölümden döndüler, normal bir hayat sürmeye başladılar.

Fakat şurası hiçbir zaman unutulmamalı: HIV bir retrovirüstür, biraz önce konuştuğumuz gibi T hücrelerine girdiğinde önce virüsün genetik malzemesi hücrenin DNA'sına yerleşir. Bu hücreler HIV için rezervuar rolü oynar. Bu rezervuar hücreler ortadan kalkmadığı sürece HIV pozitif bir kişi tedavi edilmiş sayılmaz. İlaçlar virüsün çoğalmasını durdurur, fakat hasta ilaçları almayı durdurduğu anda yeniden AIDS olacaktır. Bilimsel olarak ispatlanmamış olmamakla birlikte, eğer hasta ilaçları uzun süre kullanırsa virüslü hücrelerin sayısı azalacaktır. Fakat yine de uykudaki virüsler bazı hücrelerde saklı kalacaktır. Bir şekilde uykudaki bu HIV'ler de aktif hale getirilebilirse, o zaman bağışıklık sistemi virüslü hücrelerin hepsini ortadan kaldıracaktır ve böylece hastanın vücudu HIV'den tamamen arındırılarak tedavi sağlanabilir. Doğrusu HIV'nin kökünü kazımak biraz zor, çünkü milyonlarca AIDS hastası ilaç alacak ekonomik güçten yoksun. Ayrıca pek çok hasta virüse yakalandıklarını dahi bilmeden virüsü yayıyor.

**BK:** HIV'ye karşı aşı geliştirilmesi konusunda epey bir çalışma yapıldı, ama maalesef ümit edilen başarı elde edilemedi. Bu konuda biraz bilgi verir misiniz?

**JS:** Aşı geliştirildi geliştirilmesine, ama beklenen başarı elde edilemedi. Bunun gerisinde de virüsün yapısı ve işleyişi var. Şöyle ki; virüsün genetik malzemesi olan RNA'yı DNA'ya dönüştüren enzim, bu işlevi yerine getirirken hata yapıyor. Genetik malzemenin kopyasını yapan enzimlerin aslında "düzeltme" işlevle-



## Prof. Stapleton AIDS konusunda en çok rastlanan 10 yanlış düşünceyi şöyle sıralıyor:

### 1. HIV pozitif hastalarla aynı ortamda bulunursam bana da HIV bulaşır.

Kanıtlar HIV'nin dokunma, gözyaşı, ter veya tükürük ile bulaşmadığını gösteriyor.

HIV pozitif olan biri ile aynı havayı solumakla, aynı tuvaleti kullanmakla, HIV pozitif birinin tuttuğu kapı koluna dokunmakla HIV bulaşmaz. Ayrıca HIV pozitif birini kucaklamakla, öpmekle, elini sıkmakla, aynı egzersiz aletlerini kullanmakla HIV bulaşmaz. HIV kan, semen, vajinal sıvılar ve anne sütü ile bulaşır.

### 2. Yeni çıkan ilaçlar çok iyi olduğu için HIV'yi dert etmeme gerek yok.

Bu ilaçların HIV pozitif insanların yaşam kalitelerini artırdığı ve daha uzun yaşamalarını sağladığı doğru, ancak hiçbiri şimdilik tedavi sağlamıyor, sadece virüsü kontrol altında tutuyorlar. Bu ilaçlar hem çok pahalı hem de önemli yan etkileri var.

### 3. Sivrisineklerden HIV kapabilirim.

Sivrisinekler kan emdikleri için HIV pozitif birinin kanını emdikten sonra başkalarına da virüs taşıyacakları düşünülür, fakat bu konudaki çalışmalar bunun doğru olmadığını gösteriyor. Ayrıca sivrisinekler kanı enjekte etmez aksine emerler.

### 4. Eğer HIV'ye yakalanırsam hayatımın sonu geldi demektir.

HIV'nin görüldüğü ilk yıllarda bu doğrudu, ama geliştirilen ilaçlar sayesinde HIV pozitif kişiler artık uzun süre yaşıyorlar.

### 5. AIDS bir soykırım yöntemidir.

Yapılan bir çalışma, siyahların ve Latin kökenlilerin % 30'unun, AIDS'in hükümet tarafından azınlıkların öldürülmesi için geliştirilmiş bir silah olduğuna inandıklarını gösterdi. Aslında bu gruplarda AIDS'in çok daha fazla görülmesinin önemli bir nedeni sağlık hizmetlerinin yetersiz oluşu.

### 6. Eşcinsel değilim ve damardan uyuşturucu kullanmıyorum. Bu nedenle HIV'ye yakalanmam.

Pek çok erkeğin HIV'yi cinsel temas yoluyla diğer erkeklerden kapıldığı veya uyuşturucu iğneleri aracılığı ile kapıldığı doğru. Ancak HIV pozitif erkeklerin % 16'sının ve kadınların da % 78'inin bu virüse karşı cinsten biri ile cinsel temas yoluyla yakalandığı bulundu.

### 7. Eğer tedavi görüyorsam HIV virüsünü etrafa yaymam.

HIV tedavisi olumlu sonuç verdiğinde kandaki virüsün sayısı testlerle belirlenemeyecek kadar azalır. Fakat araştırmalar uykuda olan virüslerin var olduğunu gösteriyor. Bu nedenle cinsel temas sırasında her zaman korunmaya dikkat edilmelidir.

### 8. Partnerim de ben de HIV pozitifiz. O nedenle korunmaya ihtiyacımız yok.

Bu durumda da korunma elden bırakılmamalıdır, çünkü hâlâ ilaçlara dayanıklı HIV'ye yakalanma ihtimali vardır.

### 9. Partnerimin HIV pozitif olup olmadığını kendim anlayabilirim.

Bir kişinin HIV pozitif olup olmadığını anlamanın tek yolu HIV testi yaptırmaktır. HIV pozitif olduğu halde hiçbir semptom göstermeyen ve ancak yıllar sonra semptom gösteren çok sayıda vaka vardır.

### 10. HIV oral seksle yoluyla bulaşmaz.

Oral seks bu açıdan daha az risklidir. Ancak HIV oral seks yoluyla da bulaşabilir.

## Bahri Karaçay'ın notu:

HIV konusunda yazmaya karar vermemde önemli bir etken ülkemizde HIV/AIDS hakkında kulaktan dolma, yanlış bilgilerin dolaşması. Örneğin bir defasında konu ile ilgili bir radyo programında röportaj yapılan kişinin, acı biberin HIV enfeksiyonunu önlediğini söylediğini duymuştum. Benzer şekilde, Afrika'da bakire biriyle cinsel ilişkide bulunmanın HIV/AIDS hastalığını tedavi edeceğine inanan insanlar olduğunu biliyoruz. Son yıllarda ülkemizde de HIV/AIDS vakalarının sayısı giderek artıyor. Birleşmiş Milletler AIDS Programı 2010 Yılı Raporu'nda, ülkemizde tahminen 4600 HIV/AIDS hastası olduğu belirtiliyor. Bu rakam 5,6 milyon AIDS hastasının olduğu Güney Afrika'ya kıyasla çok düşük gibi görünse de, ülkemizin konumu açısından HIV hâlâ çok önemli bir tehlike durumunda. Birleşmiş Milletler raporu özellikle doğu Avrupa ve orta Asya ülkelerinde 2000 yılından beri AIDS virüsü taşıyanların sayısının hızla arttığını ve üçe katlandığını bildiriyor. Yine aynı raporda, en fazla AIDS hastası bulunan Afrika'da AIDS'ten ölenlerin sayısı düşüşe geçmişken, doğu Avrupa ve orta Asya'da grafiğin hâlâ tırmanışta olduğu belirtiliyor. Ülkemizle bu ülkeler arasındaki ilişkiler her geçen gün artıyor. Ekonomik veya turistik nedenlerle bu ülkelerden kısa veya uzun süreli olarak ülkemize gelenlerin sayısı birkaç milyona ulaşılıyor.

HIV'nin çocuk, genç, ihtiyar, erkek, kadın, eşcinsel, heteroseksüel ayrımı yapmadan herkese bulaşması da her zaman göz önünde bulundurulması gereken önemli bir gerçek. 2009 yılı istatistiklerine göre dünya genelinde 33,3 milyon çocuk ve yetişkin HIV taşıyor ve bunların yarısından biraz fazlasını kadınlar ve çocuklar oluşturuyor. Ayrıca her yıl 2,6 milyon kişi AIDS virüsüne yakalanıyor. Bütün bu veriler HIV enfeksiyonunun hâlâ çok önemli bir tehlike olduğunun ve bu konuda ülke olarak tetikte olmamız gerektiğinin altını çiziyor. HIV/AIDS enfeksiyonlarının önlenmesinde ilk basamak şüphesiz konu hakkında doğru bilgilerle donanmış olmaktır. Hastalığın yayılmasında insan davranışı en önemli faktör olduğu için, doğru bilgi büyük ihtimalle doğru davranışı da beraberinde getirecektir.

ri vardır. Yani yanlış yaptıklarında geri dönüp yaptıkları hatayı düzeltirler. Ama HIV'nin ters transkriptaz enziminin düzeltme özelliği yoktur. Böyle olunca her yeni üretilen virüs bir öncekinden farklı oluyor. Virüsün genetik malzemesi yaklaşık on bin bazdan oluşur ve her yeni virüste bu 10 bin bazdan 1-10'u farklıdır. HIV'nin işte bu özelliği şimdiye kadar ona karşı bir aşı geliştirilmesini imkânsız kıldı. Eğer HIV taşıyan birinin günde 10 milyar virüs ürettiğini düşünürsek, bu istatistiki olarak 1-10 milyon farklı virüsün ortaya çıkması demektir. Sonuçta tek bir insanın değişik dokularında çoğalan virüsler arasında bile küçük de olsa farklılıklar ortaya çıkıyor. Elbette bunlardan bir kısmı işe yaramaz virüslerdir. Yine de işlevsel olanların çeşitliliği olağanüstü miktardadır. Dolayısıyla testlerle tespit edilen virüsler hastanın vücudunda en çok çoğalabilenlerdir. Geliştirilen aşılarda bu virüslerin bir kısmına karşı etkili olurken diğerlerine karşı etkili olmadı, bu da aşılarından beklenen başarının elde edilmesini engelledi.

**BK: Eğer istisnasız her HIV hastası ilaçları kullanırsa ve böylece en azından virüsün yayılması önlenirse, bir iki nesil sonra HIV'nin ortadan kalkma ihtimali var mı?**

JS: Kuramsal olarak var. Toplum düzeyinde hem virüs sayısını azaltır hem de bulaşmayı önleyebilirsek birkaç nesilde virüs tamamen haritadan silinebilir. Ancak bunun gerçekleşmesini önleyen faktörler var. Bunların başında gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerdeki hastaların ilaçlara ulaşmasının bir problem olması geliyor. İkincisi ise virüse yakalanmış ve etraflarına yaymakta olan kişilerin % 20-% 25'inin HIV taşıdıklarından habersiz olması. Bir diğer faktör de en bulaştırıcı AIDS hastalarının ilaçlara ulaşmaları mümkün olduğu halde ilaçları kullanmıyor olması.

Bununla beraber HIV'ye karşı çok önemli başarılar da elde edildi. Örneğin ilaçlar geliştirilmeden önceki dönemde, HIV pozitif bir anneden doğan çocuğun virüsü kapması her üç veya dört doğumda bir iken, günümüzde ABD'de bu oran % 1'in altına inmiş durumda. HIV pozitif hamile kadınların ilaç alması, sezaryenle doğum yapmaları ve bebeklerini emzirmemeleri (çünkü virüs süt yoluyla da bebeğe geçiyor) bu başarının arkasındaki etmenler.

ABD'nin önderliğinde benim de görev aldığım bir programla, özellikle Afrika'daki hastaların AIDS ilaçlarına kavuşması için milyarlarca dolar harcandı. Bu program sayesinde ilk hedef olan % 10'a ulaşıldı, yani Afrika'daki AIDS hastalarının % 10'u şu anda ilaç kullanıyor.

**BK: Verdiğiniz bu değerli bilgiler için çok teşekkür ederim.**



Bahri Karaçay, Iowa Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Bölümü, Çocuk Nörolojisi Kürsüsü öğretim üyesidir. Ayrıca aynı üniversitenin Gen Tedavi Merkezi ve Holden Kanseri Merkezi üyesidir. Nörolojik doğum kusurları üzerinde genler düzeyinde araştırmalar yürütüyor. Beş yaşın altındaki çocuklarda görülen sinir sistemi tümörü nöroblastoma ve yine sinir sistemini etkileyen Alexander hastalığına gen tedavisi geliştiriyor. Ayrıca alkolün ve LCM virüsünün fetüs beyni üzerindeki etkilerini araştırıyor. [www.bahrikaracay.com/blog](http://www.bahrikaracay.com/blog)