

AIDS

ACQUIRED IMMUNO DEFICIENCY SYNDROME
KAZANILMIŞ İMMÜN YETMEZLİK SENDROMU

AIDS, on yılı aşkın süredir dünyayı tehdit eden büyük bir tehlike olma özelliğini koruyor. Her ne kadar bu süre içerisinde üzerinde en çok çalışılan, hakkındaki araştırmalara en çok kaynak ayrılan sağlık problemi olsa da, ne yazık ki bugün, geriye bakıldığında ancak bir arpa boyu yol gidildiği görülüyor. AIDS'e karşı etkin bir tedavinin ve koruyucu bir aşının geliştirilebilmesi için cevabı aranan daha bir yığın soru var.

AIDS VE CEVAPSIZ SORULAR

Dr. Gürkan ÖZTÜRK

"Daha fazla şey öğrendikçe, her şeyden daha az emin oluyoruz." Bu cümle, haftalık bilim dergisi Science'in, AIDS üzerinde çalışan dünyanın en tanınmış 150 araştırmacısı arasında yaptığı bir anketin ortak cevabını oluşturuyor. Gerçekten de, artık kimse yıllardır savunulan tezler hakkında kesin yargılara varamıyor. Daha düne kadar doğruluğu tartışma götürmeyen kimi görüşler temelden yanlış olduğu anlaşılacak bir kenara bırakılıyor. Sonunda öyle bir noktaya geliniyor ki, artık geriye dönülerek, bir zamanlar yalnızca gülünüp geçilen, kimsenin değer vermediği AIDS ve etkeni HIV hakkındaki eski teoriler bile tek tek yeni baştan ele alınıp geçerlilikleri tartışılıyor.

Bilim dünyasına hakim olmaya başlayan bu açık fikirliliğin sebebi oldukça basit: Elde henüz ne bir tedavi ne de bir aşı var. Yıllardır süren çalışmaları boşa çıkartan, bir-biri ardına insanları hayal kırıklığına uğratan yakın geçmişteki gelişmeler şöyle özetlenebilir:

Virüsü almış fakat hastalık belirtileri henüz ortaya çıkmamış kişilerde etkili olduğu kabul edilen AZT adlı HIV'a karşı kullanılan en önemli ilaç, son verilere göre çok az ya da hiç denebilecek bir faydaya sahip.

Şimdiye kadar, hastalığın mekanizması, virüsün doğrudan hü-

creleri öldürmesine bağlıyordu. Artık, patolojide rol oynayan dolaylı mekanizmalar bilim adamlarının aklını karıştırmaya başladı.

İmmün sisteminin CD4 yüzey molekülünü taşıyan hücrelerindeki artış ve azalma, yakın zamana kadar AIDS tedavisinin gidişatında bir değerlendirme kriteri olarak kullanılmaktaydı. Fakat artık bu faktörün önemi konusunda şüpheler var.

Maymunlarda çok başarılı aşı denemeleri yapan araştırmacılar, aynı başarıyı ikinci kez tekrarlayamadıklarını ve tüm elde ettikleri sonuçların birtakım laboratuvar hatasına bağlı olabileceğini açıkladılar.

Bilim dünyası, tüm bu gelişmelerden birtakım dersler çıkardı. Bunların ilki, şu anki en geçerli tedavilerin bile sınırlı bir etkisi olduğu. Özellikle en popüler AIDS ilacı olan AZT üzerine

düşen gölgeler, bu maddenin itibarını oldukça azalttı. AZT, zaten hastalığın kesin tedavisi olarak görülüyor, yalnızca, virüsü almış kişilerde belirtilerin biraz daha geç ortaya çıkmasını sağladığına inanılıyordu. Yani, "hiç yoktan iyidir" yargısı AZT'yi gündemde tutuyordu. Fakat İngiliz ve Fransız bilim adamlarının ortaklaşa gerçekleştirdiği, 1749 hastayı kapsayan ve 3 yıl süren geniş bir araştırma, bu tezi yalanladı. AZT'nin hemen hemen hiçbir faydası yoktu. Bu ger-





Yeni teknikler, daha önce, sanlıdan daha fazla kişinin virüsü taşıdığını gösteriyor. Burada PCR yöntemi ile flüoresanla boyanmış AIDS virüslerini kan hücreleri içinde görüyorsunuz.

çek, bir ilâcın tek başına hastalığa karşı şansının olmadığı, etkin bir tedavinin ancak farklı ilâç kombinasyonlarıyla mümkün olabileceği fikrini güçlendirdi.

Tecrübelerin ortaya koyduğu ikinci ders, AIDS'de görülen immün sistem iflasına neyin yol açtığına dair bilimin savunduğu teorisin zayıflamasıydı. Bu belirsizlik, iki ayrı tezin doğmasına neden oldu. Birincisi, virüsün, immün sistem hücrelerini doğrudan öldürdüğünü, diğeri ise bunu araçlar vasıtasıyla yaptığını öngörüyor. Şimdiye dek doğrudan etki mekanizmasını savunanlar, dolaylı etki fikrini benimseyenleri görmemezlikten gelmekteydiler. Oysaki bunların öncülerinden olan, Amerikan Ulusal Kansere Enstitüsü'nden Robert Gallo dahi, dolaylı yoldan hücreleri öldüren alternatif bir patolojinin için içinde olduğunu söylemeye başlamıştı.

Yeni etkin ilâçların bulunması yolundaki çabaların belirsizlik içinde olduğunun farkedilmesi, son yıllarda bilimin aldığı acı derslerin üçüncüsünü oluşturuyor. Bunun nedeni, deneyler sırasında tedavilerin etkinliğini ölçmeye yarayan bazı kriterlerin, aslında sanıldığı kadar anlamlı olmadığına anlaşılmasıdır. Bunların en önemlisi, kanda CD4 yüzey molekülüne sahip akyuvarların sayısının AIDS'li hastalarda azalmasıdır. Basit bir mantığa göre, eğer uygulanan bir tedavi, bu hücrelerin azalmasını durdurabiliyorsa, o ilâç işe yarıyor demektir. Halbuki, biraz önce bahsettiğimiz AZT ile ilgili araştırma göstermiştir ki, bu ilâcı kullanan grubun CD4 hücreleri kullanmayanlara göre daha az azalmış, fakat bu, her iki grubun hastalık derecesi ve ölüm oranı arasında fark yaratmamıştır.

Dördüncü ve en acı ders ise, AIDS araştırmalarının en hızlı ilerliyor görüldüğü alanlarda bile, zamanın bu izlenimi sildiğinin anlaşılması oldu. Örneğin en hummalı çalışmanın gözlemlendiği aşı geliştirilmesi konusunda, "bugün iki yıl önceki sandığımızdan çok daha az şey biliyoruz" ifadesini, insanlarda denenilen ilk HIV aşısını geliştiren Squibb firmasından Shiu-Lok Hu kullanıyor.

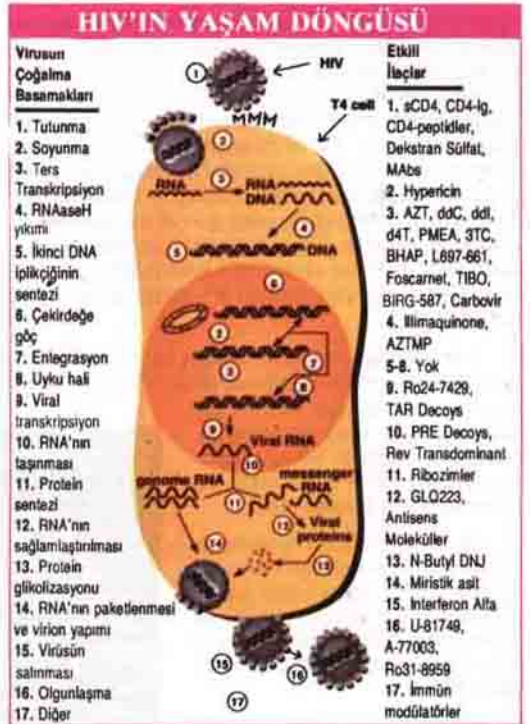
iki yıl önce, pek çok başarılı maymun deneylerinin aslında bazı laboratuvar hatalarının sonucu olduğunu açıklayarak bilim dünyasını şoka sokan İngiliz araştırmacı James Scott da, benzer şeyler söylüyor: "Bir ara çok hızlı ilerliyormuş gibi görüldüğümüz bir dönem yaşadık; fakat şimdi her şey korkunç derecede yavaş. Hiçbir şey düşündüğümüz kadar basit değilmiş."

Science dergisinin konuyla ilgili 150 bilim adamı arasında yaptığı anket, AIDS'le mücadele için acilen cevaplandırılması gereken bazı öncelikli soruları ortaya koyuyor. Eğer cevaplar bulunursa, dünyanın umut etmek için haklı nedenleri de olacak.

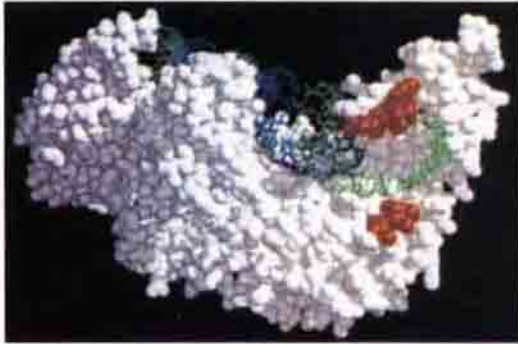
İmmün Sistemin İflasına Neden Olan Nedir?

Kesin olarak bildiğimiz şey, AIDS'de görülen en önemli bozukluğun CD4 olarak bilinen T lenfositlerin sayıca azalmasıdır. Fakat, HIV'in immün sistemin bu önemli hücrelerini nasıl azalttığı konusunda bir görüş birliği yok. En kestirme teori, virüsün doğrudan girip bu hücreleri öldürüyor olması. Diğer alternatiflere göre ise, virüs, bu işi immün sistemin diğer elemanları kullanarak ya da CD4 hücrelerini intihara sürükleyerek yapıyor. Bu görüşlerin her birini destekleyen farklı ip uçları var. Fakat hiçbiri tek başına her şeyi açıklamaya yetmiyor.

Harvard Üniversitesi'nden Joseph Sodroski, HIV'in hücreleri doğrudan nasıl öldürdüğüne dair araştırmalar yapıyor. Sodroski'nin çalışmaları, virüsün zarf yapısında bulunan gp120, gp41 ve bunla



HIV'in yaşam döngüsü.



Kırmızı alarm: HIV'in revers transkriptaz adlı enziminin bilgisayar modeli. Kırmızı alanlar mutasyon bölgelerini gösteriyor.

rın öncülü olan gp160 proteinleri üzerinde yoğunlaşıyor. Virüsle enfekte olan hücrede, bu protein, hücre içinde yeni sentezlenen CD4 molekülüne bağlanıyor. Oluşan gp160 CD4 kompleksi, hücre organellerine yapışıyor ve bunları tahrip ediyor.

Sodroski ve arkadaşları, bu tür hücre ölümünün "sinsitia oluşumu" denen bir olayla desteklendiğini savunuyorlar. Bunda da gp120 proteini önemli bir rol oynuyor. Enfekte olan bir hücrede, yeni üretilen gp120'ler hücre zarına yerleşiyor. Bu proteinin CD4 reseptörüne olan şiddetli ilgisi, hasta hücrenin, CD4 molekülünü taşıyan sağlıklı lenfositlere yapışmasına neden oluyor. Böylece, virüsü kapalı bir hücre, etrafındaki diğer masum hücreleri birbirine yapıştırıp yığın haline getiriyor. Sodroski, HIV'in, bu iki doğrudan mekanizma ile etkisini gösterdiğini savunuyor.

Peki, dolaylı mekanizmalar nasıl olabilir? Belki, virüs, immün sistemin daha farklı hücrelerini - killer T lenfositleri - CD4'leri yok etmek üzere aldatıyor olabilir. Öte yandan çok daha ilginç yıkıcı immünolojik reaksiyonların işi içinde olması da muhtemel. Çünkü, HIV immün hücrelerin yapısındaki bazı moleküllere benzerlik gösteriyor. Bu, vücudun kendi immün sistem elemanlarını yabancı olarak görmesine neden olabilir.

Bugün gündemde olan bir başka dolaylı ölüm şekli ise "apoptosis". Apoptosis, hücrelerin programlanmış ölümü anlamına gelen bir kelime. Bu teori, HIV'in, hücreleri kendilerini yok etmek üzere programlamasını öngörüyor. ABD'den Terri Finkel, AIDS'deki apoptosis mekanizmasında gp120 moleküllerinin rol oynadığına dair ip uçları yakalamış. Buna göre, virüs kandayken gp120 proteinlerini salıyor ve bunlar da gidip CD4 reseptörlerine bağlanıyorlar. Finkel, apoptosisin, iki gp120-CD4 kompleksinin bir antikorla bağlanması sonucu harekete geçtiğini savunuyor. Finkel'e göre, bu bağlantı, CD4 hücresine kimyasal bir mesaj gönderiyor ve hücre, ilk yabancı patojenle karşılaştığında intihar ediyor.

Virüsün Hücre İçindeki Çoğalması Nasıl Durdurulabilir?

Aslında AIDS'i tedavi etme kavramı pek çok bilim adamına göre gerçek dışı bir hedef. Çünkü vi-

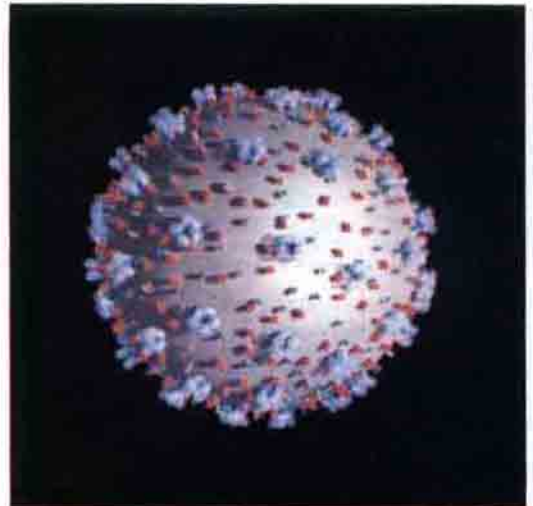
rüs, bulaştığı hücrenin genetik materyali içine girip uzun süre sessiz kalabilir ve bu müddet içerisinde varlığı belirlenemez. Hastalığın kesin tedavisinden söz edebilmek için, işte bu uykudaki virüsleri de bulup yok edebilecek bir yöntemin geliştirilmesi gerekir ki, henüz böyle bir bilimsel seviyeden çok uzaktayız.

Öte yandan soruna daha iyimser yaklaşan bazı bilim adamları ise virüsün harekete geçip çoğalmaya başlamasını durdurmanın, hastalığı yenmede yeterli bir çözüm olacağını düşünüyorlar. Bunlara göre, virüs ister doğrudan, isterse dolaylı yoldan etkilesin, vücutta daha az virüsün bulunması, her zaman için riski azaltacaktır.

HIV'in yaşam döngüsü, bir düzineden fazla aşamayı içerir ve bunlardan herhangi birini durdurmak virüsün çoğalmasını engelleyebilir. Şimdiye kadar ilaç çalışmalarında üzerinde en çok durulan nokta, HIV'in genetik materyalinin (RNA) DNA'ya dönüştürülerek hastanın genleri arasına yerleşmesinin önlenmesiydi. Lisans almış AZT, ddI ve ddC gibi tüm ilaçların, virüsü bu basamakta vurduğu kabul ediliyor. Şimdi ise artık döngünün diğer kademeleri üzerinde de çalışılmaya başlandı.

Yeni hedeflerden biri, HIV proteaz adlı bir enzim. Bu enzim, virüsün kontrolü altına giren hücrenin ürettiği büyük protein moleküllerini küçük parçalara ayırarak bunların yeni virüs yapımında kullanılmasını sağlar. Yani bu enzim olmadan hücreye giren virüs çoğalamaz ve hastalığa yol açamaz. Araştırmaların bir bölümü, bu enzimi durduracak bir ilaç bulunmasına yönelik.

Diğer alternatif hedefler arasında HIV'in çoğalmasını yöneten regülatör proteinler bulunuyor. Bunlar Tat ve Rev adı verilen proteinler. Tat, hücre genetik materyali içinde saklanan virüs geninin yani provirüsün, yeni virüs yapımındaki ilk aşama olan



Karmaşa topu: HIV'i ne durduracak? Antikorlar? Akıyuarlar? Her ikisi?

Prof.Dr. Emin Kansu* İle AIDS Konusunda Söyleşi

AIDS hastalığı ve sebebi olan virüs hakkında genel bir bilgi verir misiniz?

AIDS, daha önceden sağlıklı olan bireylerde insan immün yetmezlik virüsü (Human Immunodeficiency Virüs-HIV) nün bulaşması sonucu insanda bağışıklık sisteminin zayıflaması ile gelişen bir hastalıktır. Hastalığın etkeni olan HIV, lentivirüs ailesinden gelen bir RNA virüsüdür ve akyuvarlar içinde lentosilere olan duyarlılığı nedeniyle "lentotropik virüs" olarak isimlendirilir. Virüsün küresel bir yapısı vardır ve dış kısmında bulunan zarf (envelope) bölümünde glikoprotein-160 (gp 160) olarak isimlendirilen proteinler çevresel olarak yerleşmiştir. Dış yüzeyi oluşturan bu proteinlerin gp 120 olarak tanımlanan bölümü ise zarf içinde membrana yerleşmiş kısmını ifade etmektedir. HIV'in çekirdeğini çevreleyen core-çekirdek proteinleri p24 olarak isimlendirilir ve çekirdek içinde spiral şeklinde yerleşmiş bulunan RNA ile birlikte Reverse Transcriptase enzimi bulunmaktadır. Reverse transcriptase, RNA'yı esas alarak DNA sentezini gerçekleştiren önemli bir enzimdir ve iral RNA'nın hücre genomik DNA içine yerleşmesini sağlamaktadır. HIV genomunda bulunan temel üç bölge zarf proteinlerini kodlayan "env", çekirdek proteinlerini kodlayan "gag" ve reverse transcriptase enzimini kodlayan "pol" olarak isimlendirilmektedir. HIV, lentosilere yapışma özelliği göstermekte ve yapıştığı reseptör ile beraber internalize olduktan sonra zarf kısmı açılarak RNA'nın DNA'ya çevrilmesi sağlanmakta ve "proviral DNA" latent enfeksiyonu ifade ederken, belirli bir dönem sonunda replikasyona başlayan "viral DNA" hücre genomuna entegre olmaktadır. Hücre DNA'sı içinde uzun süre kalabilen "viral DNA" hücre içinde çok sayıda yeni virüsün oluşmasına ve hastalığın ilerlemesine yol açabilmektedir. Virüsün latent periyodu 6 aydan 10 yıla kadar uzayabilmektedir.

HIV, bugün için bilinen 3 bulaşma yolu ile insan vücuduna girmektedir:

- a. Kan ve kan ürünlerinin nakli ile,
- b. Cinsel temas (Homoseksüel veya erkek-kadın heteroseksüel cinsel ilişkiler ile) ve
- c. Virüsü almış bulunan annelerin gebelikte veya doğum sonrası bebeklerine bulaştırmaları sonucu.

Vücuda giren HIV, öncelikle "CD4-pozitif Yardımcı T-Lentosit"lerine yapışma özelliği göstermektedir. Akyuvarların önemli bir hücre grubu olan lentositlerin yardımcı ve baskılayıcı görev yapan iki büyük alt grubu vardır. Yardımcı görev yapanların yüzeylerinde "CD4" ve baskılayıcı görev yapanların yüzeylerinde "CD8" adı verilen antijen/reseptör yapısında proteinler bulunmaktadır. HIV, kanda dolaşmakta olan CD4-pozitif T-hücrelerine yapışır ve "CD4" antijenini virüsün hücreye yapışmasını sağlayan bir reseptör olarak kullanır. CD4-pozitif T-lentositlerin içinde uzun süre kaldıktan sonra

* H.Ü. Tıp Fakültesi Öğretim Üyesi.

replikasyona başlayan HIV, lentosit içinde çok sayıda kopyasını yaptıktan sonra hem çoğaldığı lentositin ölümesine yol açar hem de sayıları artmış bir şekilde dışarıya çıkarak diğer lentositleri enfekte edebilecek şekilde dolaşma kansir. CD4-pozitif T-lentositlerin içinde uzun süre sessiz (latent) kalan HIV'in replikasyona geçmesini uyaran ve kontrol eden faktörler bugün kesin olarak bilinmemektedir. Replikasyon sonrası çok sayıda HIV üreten lentositler fonksiyonel ve morfolojik olarak bozulmuş olduklarından bir süre sonra dolaşımdan kaybolurlar. Bu nedenle HIV etkenine "sitopatik virüs" adı verilmektedir. CD4-pozitif T-lentosit sayılarında azalma, sonuçta toplam lentosit sayılarında azalma (lenfopeni), CD4 (+)CD8 (+) hücre oranı 1.0 veya üzerinde iken bu oranın 1.0'ın altına düşmesi gibi önemli değişiklikler ortaya çıkar. Lentositlerin sayı ve görevlerindeki bu önemli dengesizlikler ve azalmalar nedeniyle bireyin bağışıklık sistemi zaman içinde etkisiz ve görev yapamaz duruma geçer.

AIDS'in kökeni hakkında değişik teoriler var. Bir maymundan bulaştığı, maymun serumundan elde edilen bir çocuk felci aşısıyla yayıldığı, laboratuvarında kazayla ya da kasten üretildiği, zararsız bir virüsün mutasyonuyla ortaya çıktığı yolunda spekülasyonlar var. Siz bunlardan birine katılıyor musunuz? Sizce AIDS'in kökeni nedir?

AIDS hastalığının etkeni olan HIV yeni bir mikrop türü değildir. HIV, yüzyıllardır maymunlarda bulunan "lentivirüs" ailesinden gelen bir virüsün pasajlar sonucunda "patojenite=hastalık yapabilecek güç" kazanmış bir şeklidir. Yapılan araştırmalarda HIV'in Orta Afrika'da ve Sahra çölünün alt bölgelerinde yeşil-başlı, Afrika maymunu adı verilen bir türde bulunduğu ve o bölgedeki Afrika yerlilerle temas sonucu insanlara aktarıldığı anlaşılmaktadır. Zaman içinde virüsü taşıyan yerlilerin esir ticareti sırasında Afrika dışına virüsü taşıdıkları, özellikle Karayip adaları gibi bölgelere yerleştikleri, daha sonraları HIV'in pasajlar sonucu değişime (mutasyona) uğradığı ve hastalık yapabilir boyutlara ulaştığı görülmektedir. 1970'li yılların ortalarında ABD'den o bölgelere seyahat eden bazı homoseksüel gruplar ile ABD'ye taşınan virüsün 3-5 yıl latent evresinden sonra 1981 yılından itibaren hastalığın ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu konuda yapılan değişik spekülasyonların bilimsel bir temeli yoktur.

Şu an için dünyadaki yaygınlığı ne boyuttadır? En çok etkilenen Afrika kıtası ve batı ülkelerinde tehlikenin boyutları nedir?

Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO)'nın hesaplarına göre halen dünyada 1,5 milyon AIDS hastası ve 10 ilâ 20 milyon HIV ile enfekte olmuş fakat AIDS belirtileri göstermeyen-taşıyıcı-birey mevcuttur. Bugüne kadar hastalık 149 ülkeden bildirilmiştir ve AIDS bir pandemi olarak kabul edilmektedir. Bugüne kadar bildirilen vakaların %75'i

haberci RNA oluşturma işlemini yönetiyor. Rev ise, çekirdek içinde üretilen virüs RNA'sının sitoplazmaya taşınmasına yarıyor. Bilim adamları, virüsün çoğalmak için az miktarda Tat ile yetindiğini, fakat Rev'e olan ihtiyacının daha fazla olduğunu belirterek, Rev'in daha uygun bir hedef olduğunu söylüyorlar. Fakat henüz buna yönelik somut çalışmalar yok. Tat'ın fonksiyonunu bozan bir bileşik ise insanlarda denenmeye başlandı.

Bazı bilim adamları ise yalnızca döngüdeki birkaç basamak üzerinde yoğunlaşmanın yanlış oldu-

ğu fikrini taşıyor. Bunlara göre, viral proteinlerden herhangi biriyle oynamak virüsün faaliyetini yavaşlatacaktır. Yine bu araştırmacılara göre, ilaç çalışmalarındaki en önemli dar boğaz, spesifik hedeflere yönelik ajanların etkisini kontrol edecek yeterli testlerin elde olmayışı. Elde bulunan birkaç test ise, herkesin ısrarla belli noktalarla yoğunlaşması nedeniyle yeterince kullanılamıyor.

Virüsün yaşam döngüsünü hedef alan silâhlar arttıkça, AIDS'i kontrol altına alınmış kronik bir hastalık haline getirme şansımız da yükselecektir.



Prof. Dr. Emin KANSU.

Küvey Amerika ve Batı Avrupa ülkelerinden olmuştur. Ancak, Afrika ve Latin Amerika'da vaka sayıları hızla artmaktadır. Özellikle Afrika ülkelerinde hastalık heteroseksüel ilişki ile daha fazla yayılım göstermektedir. Orta Afrika ve Sahra bölgesinin alt kısımlarında hastalığın prevalansı çok yüksektir; erkek/ve kadınlarda görüme sıklığı aynıdır. Malawi, Rwanda, Tanzanya, Uganda, Zaire, Zambia, Fildişi Sahili ve Burundi gibi ülkelerde hastalığın prevalansının yüzde 2 ilâ 5 arasında olduğu ve 2-5 milyon Afrikalı'nın HIV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Orta ve Doğu Afrika'nın bazı seçilmiş bölgelerinde HIV prevalansı yüzde 30 gibi çok yüksek değerleri bulabilmektedir. Afrika'da ayrıca HIV'in diğer bir tipi olan HIV-2 virüsü ile enfeksiyon oranı da diğer ülkelere göre artım göstermektedir.

Afrika ülkelerinde kan transfüzyonlarındaki kontrollerin az olması, seksüel temaslarda korunma olmaması ve hijyen şartlarındaki bozukluklar nedeniyle AIDS yayılımı diğer ülkelere göre çok daha hızlı olmaktadır.

Türkiye için tehlikenin boyutu nedir?

Türkiye'de AIDS henüz yukarıda tanımladığımız boyutlarda değildir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre Ocak 1993 tarihi itibarıyla 168 seropozitif (taşıyıcı) ve 91 AIDS hastası olmak üzere toplam 259 kişi'de hastalık bildirilmiş durumdadır. AIDS hastalarının takip ve tedavileri devam etmektedir. AIDS, ülkemizde bildirilmesi zorunlu bir hastalıktır. Kan nakli yapılan merkezlerde ELISA yöntemiyle tarama testi yapılmakta ve şüpheli-pozitif örnekler Ankara, İstanbul ve İzmir'deki Doğrulama Merkezlerine iletilmektedir.

Ülkemizdeki sayının azlığı şu anda problemin önemsiz olduğu anlamına gelmemelidir. Bu vaka sayıları her zaman bir buz dağının "tepesi" olarak kabul edilmeli, bütün önlemler ve hastalıkla mücadele politikası etkin olarak devam ettirilmelidir, çünkü AIDS erken tedbirler ve etkin bir eğitim ile kolaylıkla önenebilir bir hastalıktır.

AIDS'ten korunmak için Batı'da ve Türkiye'de ne gibi sosyal-yasal tedbirler alınmaktadır ve alınmalıdır?

AIDS'ten korunmak için hastalığın yayılma ve bulaşma yolları çok basit terimlerle, ilgili toplumun kültür düzeyine uygun bir anlatımla kamu ayuna açıklanmalı ve korunma yolları izah edilmelidir. Örgün bir eğitim sistemi ile bu konu başarıya ulaşacaktır. ABD'nin homoseksüellere yönelik eğitimlerinin başarılı olduğu görülmektedir. Korunmada temel amaç "eğitim" olmalıdır. Beraberinde bütün kan ve kan ürünlerinin ELISA ile virüs antikorları yönünden taranması, "bir kez kullanılan" şırıngaların pratikte kullanımı ve şüpheli cinsel ilişkilerde kondom kullanımının yaygınlaştırılması gibi tedbirler çok etkin yaklaşımlardır.

Sizce halkımız bu hastalık konusunda yeterli bilgiye sahip midir?

Ülkemizde AIDS eğitimi konusunda henüz istenen düzeye ulaşmış değiliz, ancak Sağlık Bakanlığı AIDS Kurulu'nun belirlemiş olduğu esaslar çerçevesinde yıl boyunca sürecek sistemli bir "eğitim" programı uygulamaya konulmuş bulunmaktadır. Bunun yanı sıra AIDS konusunda kurulmuş bulunan gönüllü çalışan dernekler de bu konuda özveri ile çalışmaktadırlar.

Hastalığın tedavisinde ve bir aşı geliştirilmesi konusunda hangi aşamaya gelinmiştir?

HIV enfeksiyonundan korunmak için aşının geliştirilerek risk gruplarına uygulanması çok ideal bir yaklaşım şekli olmakla beraber, virüsün genomunda ve yapısal özelliklerindeki sayısız mutasyon ve değişimler, aşının geliştirilmesinde önemli problemler yaratmaktadır. HIV aşısının erken dönemde gerçekleşmesi güç görülmektedir.

AIDS yenile bile, insanları bekleyen başka vebalar da olabilir mi? Son yayınlarda HIV virüsünün serolojik olarak gösterilmediği bazı rapor AIDS vakaları rapor ediliyor. Ayrıca HIV'in daha önce rastlanmayan suşlarına rastlandığı bildiriliyor. Sizce daha AIDS hakkında bilmediğimiz çok fazla şey mi var?

Bugün AIDS dışında ne gibi yeni enfeksiyonlar veya yeni hastalıkların görülebileceğini tahmin etmemiz mümkün değildir. HIV tespit edilemeyen ancak çok belirgin CD4-pozitif lenfositlerde azalma gösteren yeni bir hasta grubu tarif edilmişse de yapılan çalışmalar sonucunda bu hastaların AIDS ile hiçbir ilgisi olmadığı ve tamamen HIV enfeksiyonu dışında "CD4-lenfopenisi" adı verilen özel bir klinik tabloyu ifade ettikleri belirlenmiştir. Bu nedenle bilim adamlarında beliren haklı bir endişe giderilmiş bulunmaktadır. HIV'in bugün için çok iyi tanımlanmış HIV-1 ve HIV-2 olarak isimlendirilen iki tipi bulunmaktadır. AIDS ve HIV hakkında bilmediğimiz çok sayıda konu vardır. Bunlar arasında virüsün hücreye giriş şekli, hücre içinde saklanması latency-uyku halini kontrol eden faktörler, replikasyonunu başlatan düzenleyici faktörler, lenfositlerin veya monositlerin virüs ile ne şekilde öldürüldükleri, HIV enfeksiyonu sırasında antikor oluşumunun mekanizmaları, HIV'a karşı vücudun ne şekilde anti-viral etki oluşturduğu ve hangi hücrelerde virüsün saklandığı halen merak konusudur.

Teşekkür ederim.

Dr. Gürkan ÖZTÜRK

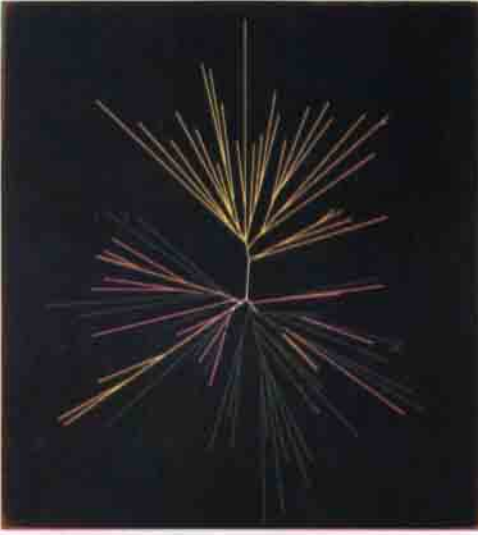
Kombine Tedavi İlaç Direncini Yenebilir mi?

AIDS'e karşı geliştirilen ilaçların en büyük çıkarması, hepsine karşı kısa sürede direnç gelişmesi. Bu yüzden araştırmacılar, virüse aynı anda çok sayıda ilaçla saldırarak bu direncin önüne geçmeye çalışıyorlar. Bu amaçla Amerika ve Avrupa'da 15 ayrı ilaç firması, ortak bir anti-HIV kombinasyon tedavisi için büyük bir iş birliğine girdiler.

Henüz kombine tedavi için belirlenmiş kesin bir strateji yok. Pasteur Enstitüsü'nden Simon Wain-

Hobson gibi bazı uzmanlar, kestirme bir yaklaşımdan yana: Yan tesirleri az, işe yarar birkaç ilaç bulup bunları bir arada denemek. Fakat buna haklı nedenlerle karşı çıkanlar var. Bunlara göre, ilaçları rastgele bir arada vermenin her birine ayrı ayrı direnç gelişmesinden başka etkisi olamaz.

Bir başka alternatif ise virüsün yaşam döngüsündeki değişik basamakları durduran farklı ilaçları karıştırarak vermek. Bunun dayandığı en önemli mantık, kombinasyonun tek ilaca göre virüs çoğal-



Ölüm ağacının dalları: HIV'in uyuşturucu kullanan (sarı), homoseksüel (yeşil) ve hemofillerde (mor) görülen varyasyonlarının oluşturduğu soy ağacı.

masını daha iyi durduracağı ve böylece mutasyonların daha yavaş gelişerek etkilerini daha geç gösterecekleri teorisini.

AZT'nin üreticisi İngiltere'nin Wellcome Laboratuvarlarından Brendan Larder, AZT'yi aynı mekanizma ile etki gösteren yeni ajanlarla kombine etmeye çalışıyor. Bunu, bir ilâca karşı direnç geliştiren virüsün, aynı mekanizma ile etkileşen ikinci bir ilâca maruz kalıp buna da direnç kazanması halinde ilk ajana karşı tekrar hassaslaştığına dair öne sürdüğü teze dayandırıyor. Larder'in, AZT, dd1, 3TC ve Nevirapine gibi ilâçlara karşı direnç geliştiren virüslerin, sonuçta tekrar AZT'den etkilendiğini gösteren çalışmaları var.

Soruna benzer bir yaklaşım da Harvard Üniversitesi'nden bir grup araştırmacıdan geliyor. Bunların ortaya attığı teori, aynı noktada etkileşen çok sayıda ilâcın hedef molekülde yol açtığı mutasyonların, orijinal molekülü artık işe yaramaz hale getireceğini savunuyor.

Nasıl Bir Aşı İşe Yarar?

Her ne kadar AIDS'e karşı bir aşı geliştirilmesi için yoğun çalışmalar sürse de, henüz kimse aşının hangi mekanizma ile koruma sağlayabileceği konusunda emin değil. Başlangıçta yürütülen mantık çok basitti: Eğer bir şekilde vücutta HIV'a karşı antikor oluşumu sağlanabilirse, bu antikorlar virüse bağlanacak ve onu yok edecektir. Zaten diğer virüslere karşı geliştirilen pek çok aşının temel mekanizması buydu. Fakat bu yaklaşım, immün sistemin yalnızca "hümorale" yani, antikorlarla çalışan bölümünü göz önüne alıyor, diğerini, yani T hücrelerine bağımlı hücresel immüniteli yok sayıyordu. Oysaki, bir müddet sonra bazı maymun deneyleri, HIV'a karşı dirençte hücresel bağışıklığın da önemli rol oynadığını

ortaya koydu. Bunun ardından aşı araştırmalarında hücresel ve hümorale bağışıklığı savunan iki ayrı grup ortaya çıktı.

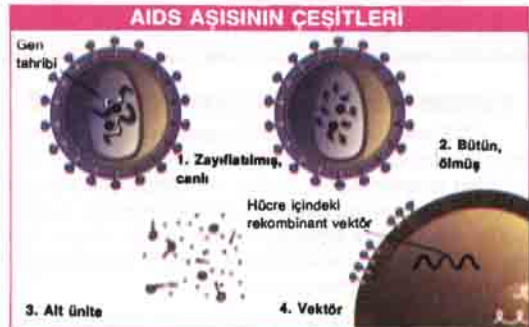
Her iki grup da tezlerini güçlendiren deneyler yaptılar. İlginç bir şekilde, maymun deneyleri hücresel, şempanze deneyleri ise hümorale immünitinin AIDS'e karşı korunmada daha önemli olduğunu ortaya koyuyor.

Öte yandan bazı bilim adamları ise orta yolu tercih edip her iki sistemin de işin içinde olduğunu öne sürüyorlar. Eğer bu tez doğruysa, etkin bir aşının ortaya çıkması için daha epeyce vakit var demektir. Fakat Harvard'dan Ronald Desrosiers'in dediği gibi, belki de "önemli olan hangi aşının işe yarayacağı, nasıl işe yarayacağı değil."

İmmün sistem öylesine hassas bir mekanizmadır ki, vücuda giren bir virüsü diğerinden ayırt edebilir. Hatta bir virüsün değişik şuşları arasındaki ayrımı yapabilir. İşte bu özellik, AIDS aşısı geliştirilmede karşılaşılan en önemli çıkmazın sebebi. Çünkü, HIV'in çok sayıda şuşu, yani küçük genetik farklılıklara sahip türleri var ve bunlara her gün yenileri katılıyor. Öyle ki, bilim adamları çoğu zaman tüm şuşlara etkili bir aşı bulunması konusunda umutsuzluğa düşüyorlar.

Bu kötümserlik, özellikle umutlar, antikorlara dayanan immün mekanizmaya bağlandığında daha belirginleşiyor. Çünkü, HIV'in yüzeyinde bulunan ve antikor cevabını oluşturan bölge, virüsün en çok değişkenlik gösteren kısmı. Diğer taraftan, bağışıklıkta hücresel sistemin rol oynadığı tezi, bu karamsar tabloyu biraz değiştiriyor. Bunun sebebi, bu sistemde görev alan T lenfositlerin virüsün yüzey değil, iç kısımlarındaki proteinlere karşı duyarlı olması ve bu proteinlerin şuşlar arasında çok az farklılık göstermesi.

Antikorlardan lenfositlere kayan dikkatler, aşı hakkındaki kötümserliği biraz kaldırdı. Bunu, şuşlar arasındaki farkları genetik yapıdan çok yapısal özelliklere dayandıran yaklaşımın kabul görmeye başlaması destekledi. Buna göre, immün sistem, genetik koda değil, virüsün üç boyutlu yüzey şekline karşı bir cevap oluşturuyor. Bu nedenle önemli olan nokta, kaç çeşit genetik tip bulunduğu değil, bu genetik tiplerin kaç türlü yüzey yapısı oluşturduğu gerçeği.



AIDS aşısının çeşitleri.

HORMONLARINIZ "SAVAŞ VEYA KAÇI" DEDIĞİ ZAMAN

Bilim adamları, "savaşmak veya kaçmak" tepkisinin moleküler mekanizmasını çözüyorlar. İnsanlar ve diğer hayvanlar bir tehlike ile karşı karşıya kaldıklarında, cevap olarak arterlerde ve kalp atışında gerekli değişiklikleri yaparak, savunma mı yapılıacağını yoksa kaçmak mı gerektiğini belirler.

Stres hormonları olarak bilinen adrenalin ve noradrenalin kana salındığında, kardiyovasküler sistem çalışmasını hızlandırır. Adrenalin ve noradrenalin birçok dokuda, özellikle kalpte ve damarlarda bulunan düz kaslar üzerindeki reseptörleri aktive ederler. "Adrenerjik reseptörler" olarak bilinen bu reseptörler, arterlerde daralma veya genişleme ve kalp atımında hızlanma veya yavaşlama gibi bir takım sonuçlara neden olacak olaylar zincirini başlatırlar. Bu değişiklikler sayesinde kan akımı ve kan basıncı düzenlenir.

Adrenerjik reseptörlerin miktarı, üzerinde bulunduğu hücrelerin yüzey proteinlerinin %0,001'inden daha azdır. Ohio'daki Cleveland Klinik Bilimler Kurumu'ndan Robert Graham ve arkadaşları, bir bilgisayar yardımıyla kan damarla-



İnsan büyük bir tehlike ile karşı karşıya kalırsa, bir tür kimyasal reaksiyonlar zincirinin çalışması sonucu damarlarda ve kalp atışında değişiklikler olur.

rında daralma ve genişlemeye neden olan iki tip adrenerjik reseptörün üç boyutlu modelini çizmeyi başardılar.

Oluşturulan bilgisayar modeline göre, her bir adrenerjik reseptörün, adrenalin ve noradrenalin reseptörlerinin bağlanabildiği bir cebi vardır. Adrenalin veya noradrenalin reseptörlerinden herhangi biri bu cebe girerse, ışığın bir fotonunun rodopsin molekülünü bölmesiyle reseptörün yapısı değişir. Bu da hücrenin neler yapması gerektiğini tembihler.

Reseptörlere hormonlar bağlanınca iki biyokimyasal mekanizma çalışmaya başlar. Bu mekanizmalardan biri, arterlerin daralmasıyla sonuçlanırken, diğeri genişlemesiyle sonuçlanır.

Bu mekanizmalardan sorumlu adrenerjik reseptörler normal fonksiyonlarını kaybederlerse, o kimse hipertansiyon, kalp krizi ve kalp yetmezliği gibi sorunlarla karşı karşıya kalabilir. Bu reseptörleri seçici olarak aktive ya da bloke edecek ilaçlar bu tür rahatsızlıkların önlenmesinde kullanılabilirler.

**New Scientist, 9 Ocak 1993'ten çev.:
Nurullah OKUMUŞ**

Dünya Sağlık Örgütü, tüm dünyadaki HIV şüphesinin genetik sırasıyla virüsün üç boyutlu yapısı arasındaki ilişkisinin belirlenmesine yönelik bir çalışma başlattı. Bu çalışma, önmümüzdeki yıl Rwanda, Brezilya, Tayland ve Uganda'da aşı denemelerinin başlamasını öngörüyor.

Bazı araştırmacılar, AIDS virüsünü ikiye ayırıyorlar. Birincisi, SI, immün sistem hücrelerini sinsitisi, yani yiğün haline getiren tip. Bu etkiye sahip olmayan tip ise NSI olarak adlandırılıyor. Pek çok laboratuvar, NSI'nın hastalığın bulaşmasında daha etkin olduğunu göstermiştir.

HIV'ı yenebilecek bir aşı için, en önemli husus, virüse immün sistemin gözüyle bakabilmek.

HIV'a karşı aşı geliştirmenin iki klasik yolu var. Biri, zayıflatılmış, canlı, diğeri ise bütünlüğünü koruyan öl virüsün immün sistemi harekete geçirmek üzere kullanılan. HIV gibi ölümcül bir virüs söz konusu olduğunda, daha etkin olan canlı aşı kullanmanın risk taşıdığı kabul ediliyor. Bu yüzden araştırmacılar değişik yüksek teknoloji alternatiflere yöneliyorlar. Genetik mühendisliği, aşı uzmanlarına bazı yeni imkânlar veriyor. Tüm virüsün insan vücuduna verilmemesi, virüsün yalnızca gerekli olan parçalarının sentezlenmesi mümkün. Fakat bunun da bazı

dezavantajları var. Her şeyden önce bu tür bir aşı, bağışıklık sisteminin yalnızca hücresel mekanizmasını harekete geçirmeye yarıyor. Ayrıca hayvan deneylerinde başarılı görülen bazı aşılarda, yalnızca SI tipi virüslere karşı işe yarıyor. Oysaki hastalığın bulaşmasında NSI tipinin daha önemli olduğu biliniyor.

Öte yandan geçtiğimiz Aralık ayında Harvard'dan Ronald Desrosier, virüsün anahtar genlerinden birinin tahrip edilmesiyle hazırlanan canlı bir aşının maymunlarda çok başarılı sonuçlar verdiğini duyurdu. Desrosier, gen tahribine dayanan zayıflatma işleminin dikkatle yapılması halinde, aşının canlı olmasına bağlı riskin en aza indirgenebileceğini savunuyor.

AIDS, on yılı aşkın süredir insanlığa karanlık kabuslar yaşıyor. On yıldır sürdürülen hummalı çalışmalar ne yazık ki, hastalığın tedavisi ve etkili bir aşının bulunması yolunda tatminkâr ürünler ortaya koyamadı. Şu an bilim dünyasının ve siyasal otoritelerin ortak eğilimi, tüm dünya çapında büyük bir organizmeye giderek planlı bir iş bölümü içinde araştırmalara girişmek. Belki bu ittifak, ölümcül düşmana karşı bir zafer kazanabilir.

**Bu yazının hazırlanmasında 28 Mayıs 93 tarihli
Science'den yararlanılmıştır.**