

## DERLEMELER

# AIDS'de AŞI SORUNU (Vaccination Problem in AIDS)

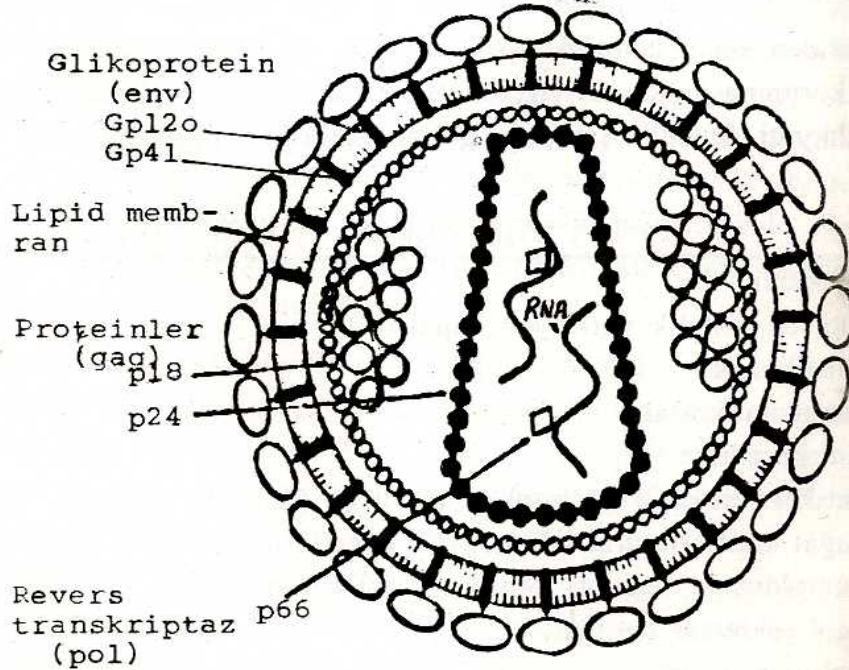
Dr. Murat GÜNAYDIN , Dr. Bülent BAYSAL, Dr. İbrahim Halil ÖZEROL  
Dr. Mahmut BAYKAN

S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyolojisi A.B.D.

AIDS, bir retrovirüs olan HIV-1 ve HIV-2 adlı virüslerle oluşan infeksiyondan aylar ya da yıllar sonra irreversibl T helper hücre hasarına bağlı olarak ortaya çıkan çeşitli fırsatçı infeksiyonlar ve malign hastalıklarla seyreden bir sendromdur (1, 2, 3).

### HIV'in özellikleri:

AIDS'in etyolojik ajanı olan HIV, büyük bir virüs ailesi olan Retrovirüslerin lentivirüs alt familyasına ait çeşitli özelliklere ve patojenik potansiyele sahip bir virüsdür. 110-140 nm büyüklüğünde sferik yapıda, zarflı, tek sarmallı diploid RNA genomuna sahiptir. RNA'da saklı genetik bilgiyi, DNA'ya aktarmak için özel bir revers transcriptase enzimleri vardır. Bu enzim DNA transkripsiyonu sırasında kalıp olarak, virüs RNA'sını kullanır. İnfekte konak genomuna virüsün oluşturduğu DNA'nın integrasyon potansiyeli, HIV'in replikasyonu için şifre görevi yapar. HIV-1'in genomik yapısında 4 gen bulunmaktadır; env, gag, pol ve onc genleri (Şekil-1) (4,5,6,7,8,9).



Şekil 1. HIV-1'in major proteinleri (5)

İlberleşme Adresi: Dr. İ. Halil ÖZEROL S.Ü.T.F. Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyolojisi A.B.D.

KONYA

Zarf (envelope) proteini, iki tabakadan oluşan ve her virüste yaklaşık 100 civarında - çiviye benzer- çıkıntılar oluşturan glikoprotein (gp) yapıda bir tabakadır. Bu tabakaya gp160'ın dış kısmını yani çivi başına benzeyen kısmını oluştururken gp41 virüse ait lipit membranı deler. Bu yüzden gp41, transmembran glikoproteini olarak ad alır. Env proteini, birleştirme proteini olarak etki eder ve virüsün CD4 reseptörü taşıyan hücrelere bağlanmasını sağlar (4,5,8,9,10).

HIV-1'e ait gag geni, çekirdek proteinleri olan p18, p24 ve p15'i oluşturan p55'i kodlar. Protein 18 (p18), -protein matriks tabakasını oluştururken p24 proteini virüsün koni şeklindeki nükleokapsidini oluşturmaktadır.

Pol geni temel olarak üç ürünü kodlar; 1) DNA transkripsiyonu sırasında viral RNA'nın kalıp olarak kullanılmasını sağlayan 'revers transcriptase' enzimi, 2) Gen ürünlerinin proteolitik olarak işlenmesini sağlayan 'protease' enzimi ve 3) Konak DNA'sı içine viral DNA'nın integrasyonunu sağlayan 'endonuclease' ya da 'integrase' enzimidir (8,9).

### Aşılama

Hücre içine giren HIV-1'in insan genomu ile birleşebildiği ve bilinmeyen bir süre sessiz kaldıktan sonra aktivite kazandığı bilinmektedir. Bu nedenle infekte bir kişide virüsü eradike etmek amacıyla antiviral tedaviden fayda beklenemez. Bu yüzden HIV-1 geçisi ve infeksiyonundan korunmak için risk altındaki kişilerin aşılanmaları gerekir (4, 10, 11).

HIV-1'e karşı güvenle kullanılacak etkili bir aşının geliştirilmesi etyolojik ajanın virolojik ve immünolojik özellikleri nedeniyle bir kompleks oluşturur (5). Moleküler biyoloji, immünoloji ve biyokimyadaki son gelişmeler, HIV-1 infeksiyonuna karşı immünizasyon sağlayacak yeni bir aşı geliştirilmesi açısından umut vericidir. Özellikle hayvan deneylerinde, maymunlara enjekte edilerek sağlanan immünizasyon, koruyucu immünite yönünden kesin kanıtlar vermiştir (10). Bugünkü şartlarda virüs infeksiyonuna karşı tam bir korunma sağlayan, yüksek etkili, ekonomik ve kolay uygulanan bir aşının geliştirilmesi hayati önem taşır. Aşı geliştirilmesiyle ilgili hususlar tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1: Aşı geliştirme ile ilgili hususlar

HIV-1 geçiş şekli
HIV-1'in yüksek genetik varyasyon kapasitesi
immünite özellikleri
-Nötralizan antikorlar
-Hücresele immünite
. Antikora bağımlı hücresele sitotoksikite (ADCC)
. Doğal katil (Natural Killer, NK) hücrelerinin sitolitik aktivitesi
. Komplemana bağımlı sitotoksik antikorlar
- Mukozal sekretuar immünite
immün patoloji riskleri
immünite artışı
Preklinik testler
-In vitro deneyler
-Hayvan deneyleri
-İnsanlardaki denemeler

HIV enfeksiyonu, serbest virüs partikülleri ya da infekte hücreler aracılığı ile nakledilir. Infekte bir hücre, infekte olmıyan ve yüzeyinde CD4 reseptörü taşıyan bir hücreye yanaşır. Sağlam hücrenin CD4 reseptörüne viral env'un bağlanması halinde, virüs -kan plazmasına temas etmeksizin- bir hücreden diğerine hücre membranları aracılığı ile geçer (4, 10, 12, 13, 14). Bu yüzden lenfosit ya da makrofajlarda gizlenen HIV-1'in cansız ya da proviral formlarına karşı hümmoral antikorlar ve diğer immün reaksiyonlar etkisizdir. Ayrıca az sayıda virüs immün cevaptan kaçır ve herhangi bir viral replikasyon meydana gelirse konak hücreleri genomuna viral DNA'nın katılabilmesi için bir güç oluşur. Konak hücre sitokinlerini stimüle eden çeşitli faktörler, viral replikasyonu başlatır. T lenfositlerinde çoğalan ve belli bir birikime ulaşan HIV, hücrenin dış membranından tomurcuklanma yolu ile dışarı çıkar. Makrofajlar içinde çoğalan virüs partikülleri ise, endoplasmik retikulum içine tomurcuklanarak intrasellüler olarak toplanır (5).

HIV'in immün cevaptan kaçması dışında çok çeşitli antijenik varyasyon göstermesi, aşı geliştirilmesini etkileyen diğer bir faktördür (9). HIV-1'in yüksek oranda mutasyona uğraması sonucu birçok farklı yapıda virüs türleri meydana çıkmakta ve hazırlanan aşılardan bunların hepsine karşı etki gösterememektedir (15). Aşı hazırlanmasında en önemli antijen kaynağı zarf proteinleridir. Zarf yapısında bulunan gp120 üzerinde, sabit ve değişken bölümler bulunur. Bu bölgeler HIV-1'e karşı gelişen nötralizan antikorlar için antijenik yerlere sahiptir. HIV-1 isolatlarında en fazla değişme gösteren yer, hipervariabl olarak isimlendirilen amino terminal kısımda lokalizedir. Env genindeki buna benzer sıra değişimleri virüsün konak immün tarama mekanizmalarından kaçmasını sağlar (4,5). Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, aynı hastadan izole edilen virüsler arasında bile önemli antijenik varyasyonlar tesbit edilmiştir. Farklı coğrafik bölgelerde antijenik varyasyon daha da belirginleşir. Bu genetik ve antijenik çeşitliliğe, enfeksiyon süresince izole edilen her virüste rastlanır. Daha kötüsü farklı dokulardan izole edilerek bir konağa nakledilen virüs, biyolojik ve moleküler özellikleri bakımından değişme gösterir. Virüs ayrıca doku tropizmi de gösterdiğinden immün sistemden kaçarak CD4 reseptörü taşıyan hücrelere ve santral sinir sistemine yayılabilmektedir. HIV, immün yetmezlik sonucu çeşitli fırsatçı enfeksiyon tablolarına yol açarken özellikle T helper (Th) hücrelerinde aşırı immün cevap oluşması için gerekli olan antijen sunan hücreleri de infekte eder. Antijen sunan (dendritik) hücreler ve makrofajlar major hedeflerdir.

HIV-1'e karşı immün cevabı etkileyen diğer faktörler, etyolojik ajan/ajanlara ait özellikler ve kişiye ait özellikler olarak sınıflandırılabilir. Etyolojik ajan(lar)a ait özellikler; virüsün giriş yolu, vücuda giren virüs sayısı, enfeksiyona sebep olan virüs ve bu virüsün ileri nesillerinin virülansı yanında sonradan enfeksiyona katılan patojenlere bağlıdır. Kişiye ait özellikler; kişinin yaş, cins, genetik özellikleri, nütrisyonel durumu ve altta yatan immünolojik bozukluklardır. Bu faktörler, virüs çoğalmasını ve enfeksiyonun ortaya çıkma süresini etkiler. Bu sürede gelişen çeşitli hücrenel ve hümmoral bağışıklık cevapları virüs çoğalmasını yavaşlatır. Virüsün çoğalmayı kontrol eden yardımcı genleri de çoğalmayı, uygun aktivatör sinyaller gelinceye kadar erteliyebilir (12). Latent dönemdeki virüsten enfeksiyöz virüs meydana gelmesi için birkaç ön şart gerekir. Bunlardan biri zarf prekürsörü gp160'ın gp120 ve gp41'e ayrılması ve ikincisi gag protein prekürsörü olan p55'in matür enfeksiyöz virüslerde bulunan p17, p24 ve p15'e proteolitik olarak bölünmesidir (5).

Nötralizan antikorlar, virüs replikasyonunu bloke ederek ya da kısıtlayarak viral hastalıklara karşı koruyucu rol oynarlar. AIDS'li hastalarda nötralizan antikor titreleri yükselir (16). HIV-1'e karşı gelişen nötralizan antikorlar, direkt olarak viral zarfın gp120'sine karşıdır. Bazen çekirdekdeki gag proteinlerine karşı da oluşur (4). Nötralizan antikorlar, yalnız bir HIV türüne spesifiktir (17). Kişiyi HIV infeksiyonuna karşı koruyamaz (18).

Hücrel immünitinin HIV-1 infeksiyonlarındaki rolüne dair bilgiler çok azdır. anti HIV-1 immün cevapların, HIV-1'le infekte hücreleri yoketme ve viral replikasyonu önlemede gerekli olduğu düşünülmektedir.

1- Antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC); Burada efektör T lenfositleri rol oynar. Effektör lenfositler Fc reseptörleri taşır. Lenfokin salgılar. Ayrıca sitotoksiste olarak bilinen, infekte hücreleri öldürebilme yetenekleri vardır (19). Fc reseptörleri, immünglobulin (Ig) sınıfı antikorları bağlar. Böylece viral gen ürünleri taşıyan Ig kaplı hedef hücreler tahrip edilebilir. ADCC aktivitesine sahip antikorların serumda görülebilme sıklığı AIDS'lilerde (%70), normal kişilere (%30) göre daha fazladır (20).

2-NK hücrelerinin sitolitik aktivitesi; Sağlıklı HIV-1'le infekte kişilerde AIDS'lilere göre daha yüksektir (21).

3-T hücrelerinin sitotoksik aktivitesi; Yüzey fenotipi CD8+ olan sitotoksik T(Tc) hücreleri, yüzeyinde sınıf I MHC (Major Histocompatibility Complex) molekülü taşıyan hedef hücreleri yokeder. Buna sitotoksiste denir (22). Tc hücreleri, virüsle infekte hücreleri tanıma ve yoketme kabiliyetindedir (23,24). Böylece virüsün hücreden hücreye yayılması kısıtlanır. HIV-1 seropozitif kişilerde, HIV-1 gag ve env proteinlerine spesifik Tc hücreleri tesbit edilir. Hücrel sitotoksiste, HIV'le infekte sağlıklı kişilerde, AIDS'lilere göre daha yüksektir. CD8+ lenfositler hem sayıca hem de Th hücrelerine oranla artmıştır (21, 25).

4- Komplemanın aracılık ettiği sitotoksik antikorlar; Hücreyle birleşen antikor, komplemanın etkisiyle hücrenin erimesine (Sitoliz) neden olur. Sitotoksik antikorlar IgM ve IgG yapısındadır. Virüs çıkarmaya başlayan bir hücreyi öldüren bu antikorlar, hem hastalıktan korunmada hemde hastalığın iyileşmesinde önemli rol oynarlar.

Mukozal sekretuar immünite; Mukozal sekreyonlarda bulunan antikorlar (sIgA), HIV-1'le infekte kişilerin tükürük, semen ve genital sekresyonlarında tesbit edilmiştir (4, 26,27). Bir çalışmada parotis sekresyonlarında, HIV-1 gp160, gp120 ve viral env ürünlerine karşı oluşan IgA sınıfı antikorlar tesbit edilmiştir (28).

HIV-1 infeksiyonundan koruyan ideal bir AIDS aşısı, virüsün tüm antijenlerine ve mümkün olan bütün antijenik variantlarına karşı koruyucu özellikte olmalı, ancak doğal infeksiyonla meydana gelen ağır immünolojik etkileri ortaya çıkarmamalıdır. Ayrıca aşı kolay verilebilmeli, ucuz olmalı, stabl kalmalı ve kolayca hazırlanabilmelidir. Bazı aşı şekilleri tablo-2 de gösterilmiştir.

AIDS'e karşı aşı hazırlamada en sık olarak genetik mühendisliği ya da rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen virüsün subünitik proteinleri kullanılır (9). Bu şekilde aşı hazırlamanın bazı avantajları vardır; 1) Rekombinant proteinlerden hazırlanan aşı ile aşılama, genetik materyal kullanılmadığından güvenlidir. 2) Saflaştırılan rekombinant proteinler, virüsle infekte hücrelerden elde edilen saflaştırılmış nativ proteinlere

göre daha etkili olarak üretilir, ve 3) Bir zarf sırasına ait nötralizan epitoplara sahip sentetik peptidler hazırlanabilir.

HIV-1 subünit aşıları ile ilgili birkaç özellik daha vardır. Bunlardan birincisi; Zarf gibi bir tek viral protein (antijen)'in konak immün sistemi tarafından yapısal olarak tanımlanamaması ya da antijenin tesbit edilememesi halinde, yeterli immünojen olmayabilir. İkincisi; subünit aşıları, HIV-1'in multibl variantlarından ziyade sadece bir türüne karşı koruyucu etkidir. Bu yüzden koruyucu immüniteyi stimüle etmede, tek bir peptid ya da protein yerine bir çok antijen kombinasyonunun kullanılması gerekir (10, 29, 30).

Tablo-2: AIDS aşı şekilleri (5, 9).

HIV-1 seronegatif kişilerin immünizasyonu
Subünit preparasyonları;
Rekombinant zarf glikoproteinleri (gp120, gp160)
Nativ zarf glikoproteinleri
Sentetik zarf peptidleri
Sentetik 'core' proteinleri
Canlı non-HIV rekombinantlar (Vaccinia veya adenovirüs)
inaktif (ölü) HIV-1 aşısı
Canlı attenüe (nonpatojenik) HIV-1 türleri
Anti-idiotipe'ler
Pasif immünizasyon
HIV-1 seropozitif kişilerin immünizasyonu
inaktif HIV-1 virüs aşısı
Non HIV-1 aşılarla hiperimmünizasyon

#### REKOMBİNANT ZARF (ENV) PROTEİNLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

İnsanlarda ilk denenen aşı preparasyonu, bir rekombinant env gen ürünüdür. HIV-1 gp160 geni, baculovirüs genomuna sokulmuş ve rekombinant baculovirus gp160'ı saflaştırıldıktan sonra insekt hücre hattında kültürü yapılmıştır. Bu aşı nötralizan antikörleri stimüle etmiş, toksik etki görülmemiştir (31, 32).

#### NATİV ZARF (ENV) PROTEİNLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

Gp120, nötralizan antikör oluşmasını sağlayan ve gruba spesifik sellüler cevap oluşturan immünojenik bir T hücre epitopuna sahiptir (33) Toksik etkileri yok ancak nativ HIV-1 ürünlerinin oluşturulması laboratuarda çalışanlar için tehlikelidir (34).

#### SENTETİK ZARF (ENV) PEPTİDLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

HIV-1 proteinlerine ait peptid segmentlerin kimyasal yollardan sentezi ve diğer materyallerle kontamine etmeden peptid antijenlerinin elde edilmesi mümkündür. İmmünojenik peptidler arasında C21E ve PB1 sayılabilir. Gp120'nin santral küçük bir bölümüne karşı oluşan antikörler, C21E için bildirildiği gibi virüs replikasyonunu bloke ettiği ve ADCC'ye aracılık ettiği gösterilmiştir. PB1, ise E.coli'den çıkarılan gp120 nin 180 amino asitlik bir peptid kısmıdır. Keçilerde yüksek titrelere kros-nötralizan antikörler oluşturur.

## SENTETİK 'CORE' PROTEİNLERİNDEN HAZIRLANAN SUBÜNİT AŞILAR

HIV-1'in çekirdek proteini p17, sentetik olarak hazırlanabilir. HIV-1'le infekte ancak asemptomatik kişilerde, AIDS ya da ARC lilere göre daha yüksek titrelerde anti-p24 antikorları bulunur. Sentetik p17 proteini ile tavşanlarda, nötralizan antikorların geliştiği tesbit edilmiştir.

## CANLI NON-HIV VIRÜS REKOMBİNANTLARI (Vaccinia ve adenovirus)

HIV-1 env proteinine ait bir gen kodu, HIV-1 proteininin üretilmesine yardım eden taşıyıcı bir non-HIV virüsüne aktarılabilir. Bu amaçla kullanılan taşıyıcı virüsler; Smalpox aşısı için kullanılan vaccinia virüs ve adenovirüslerle meydana gelen respiratuar hastalıklara karşı immünizasyonda kullanılan attenüe adenovirüslerdir (35, 36).

Vaccinia virüs DNA'sı içine HIV-1'den elde edilen gp160/120 yi kodlayan genler yerleştirilmiştir. Bu şekilde gp160 taşıyan rekombinant vaccinia virüs aşısı, AIDS'le ilgili hastalardan elde edilen serumlarla immünpresipitasyon reaksiyonu vermiş ve saflaştırılmış rekombinant HIV-1 vaccinia aşısının tek bir doz inoküle edilmesi sonucu farede gp120'ye karşı antikorlar elde edilmiştir. Komple HIV gp160 env geni taşıyan rekombinant bir vaccinia virüsü ile immünize edilen primatlarda, HIV-1 env proteinlerine karşı hücrel immün cevaplar elde edilir. Meydana gelen nötralizan antikorlar immünizasyonu göstermekte ancak enfeksiyona karşı konağı koruyamamaktadır.

Vaccinia virüs genomu, içine IL-2 gibi bir lenfokin geni yerleştirilirse virüs daha attenüe hale gelir. IL-2, antijenik stimülasyon sırasında CD4 lenfositlerince salgılanır. HIV-1 virüsünün immünsüpressif ve belkide sitopatik etkisi, env proteinine ait 6 birimlik bir sıradan ileri gelir. Bu sıra IL-2 yapısına benzer (37). Bu yüzden antijenle birlikte IL-2'nin verilmesi, humoral immüniteyi artırabilir (38). IL-2 taşıyan canlı viral aşılarla bağlı olarak gelişen komplikasyonlar yok denecek kadar azdır (36).

## ÖLDÜRÜLMÜŞ (İNAKTİVE) VIRÜS AŞILARI

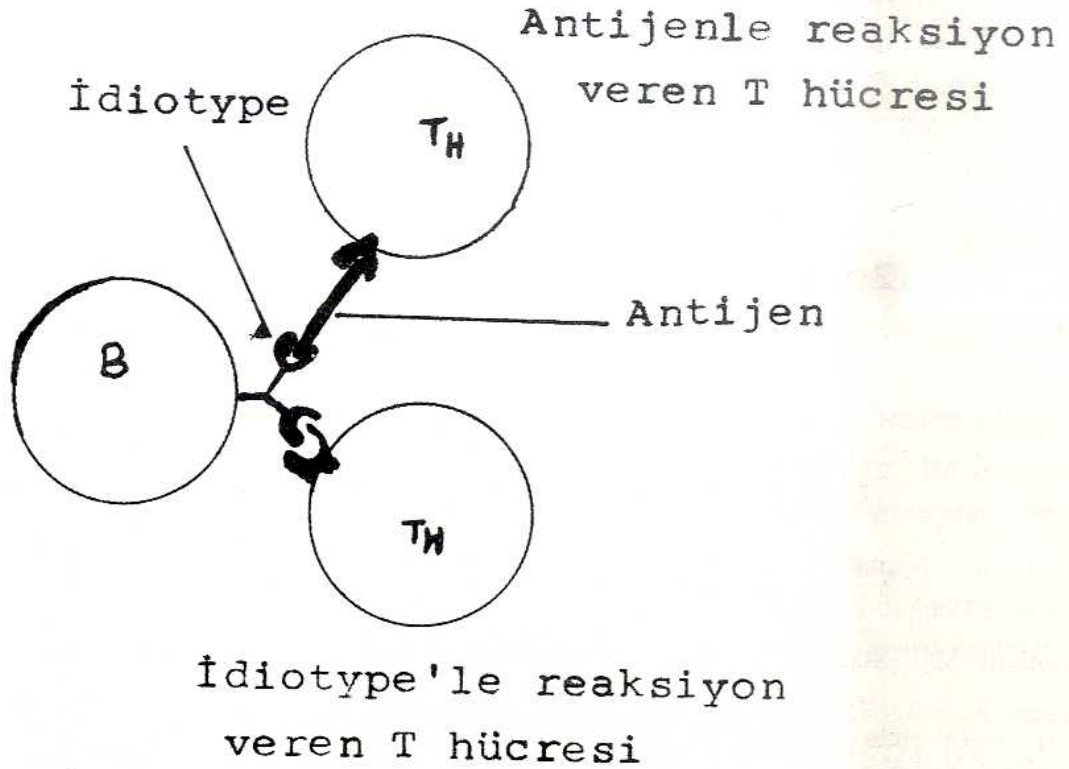
HIV-1'e karşı güvenli bir aşı hazırlanmasında, virüsün infektivitesini azaltmak (inaktive etmek) için viral nükleik asidin parçalanması gerektiği gibi koruyucu immünite gelişmesi için de antijenlerinin korunması gereklidir. Virüsün inaktivasyonu; Formalin, psoralen,  $\beta$  propionolactone, irradiasyon ya da ısı kullanılarak sağlanır. Bu şekilde hazırlanan ve rhesus maymunlarını Simian AIDS (SAIDS)'e karşı koruyan, inaktif (öldürülmüş) bir aşı geliştirilmiştir (30).

## NONPATOJENİK VARIANTLAR

Genetik mühendisliği sayesinde replikasyon kapasitesi azaltılan fakat diğer antijenleri koruyan nonpatojenik variantlar geliştirilmiştir. Bu şekilde X10-1 diye adlandırılan bir HIV-1 mutanı elde edilir. X10-1, infekte hücrelerde replike olur fakat normal şartlarda T lenfositlerini öldüremez. Buna benzer nonpatojenik bir mutant, inaktif virüs aşısı hazırlanmasında kullanılabilir. Böylece patojenik virüsle hazırlanan aşıya göre, hastalık oluşumu daha azdır.

HIV-1 isolatları CD4'ü reseptör gibi kullanır. Bu özellikten yararlanarak antikor bazlı aşılar hazırlanabilir. Bu esasa göre hazırlanan anti-CD4 idio-type'teki bir aşı, CD4 antijeni taklit eder ve HIV-1 env proteinine bağlanır. İdiotipik reaksiyonlarda, bir B hücresi

iki Th hücrelerine bağlanır. Bazı regülatör T hücreleri, B hücresi yüzey antijenine bağlanarak hedef hücre gibi reaksiyon verirken diğerleri antiidiotip reseptör gibi davranır. (bkz. Şekil 2).



Şekil - 2: İdiotype reaksiyon (30).

### PASIF İMMÜNÖTERAPİ

HIV-1'le infekte annelerden doğan infantlarda HIV-1 infeksiyonundan korunmak, HIV-1'le infekte kişilerde AIDS ya da ARC gelişmesini önlemek amacıyla pasif immünoterapi düşünülebilir (9). Bu amaçla, HIV-1'le infekte bireylerden, anti HIV-1 globulin ekstraktları elde edilir. Ancak yapılan hayvan deneylerinde virüs alımı ile viremi bulguları ya da sero-konversiyon arasında geçen inkübasyon periyodunu etkilemediği görülmüştür.

### HIV-1 SEROPOZİTİF KİŞİLERİN İMMÜNİZASYONU

HIV-1'le infekte kişilerin ve gelişmekte olan ülkelerdeki HIV-1'le infekte annelerden doğan bebeklerin korunmasıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir. HIV-1 infeksiyonu ile hastalığın gelişmesi arasındaki uzun süre gözönüne alınırsa bu çalışmaların önemi daha iyi anlaşılır. Hepatit B virüs gibi araya giren bir postinfeksiyon, sağlıklı HIV-1 taşıyıcılarında immünolojik bozukluğun ilerlemesini önleyebilir. Bu etki HIV-1 ve HIV-1 üreten hücreleri tahrip eden sitotoksik mekanizmalardan ileri gelebilir. Başarılı olunursa HIV-1, infekte hücrelerde proviral formda kalır ve latent infeksiyon meydana getirir.

Bir çalışmada AIDS'li hastaların %11'inde ARC'lilerin %50'sinde ve HIV seropozitif asemptomatik kişilerin %63'ünde rekombinant (gp120, gp41) env ve 'core' (p24) peptidlerine karşı lenfoproliferatif tipte spesifik hücresel cevaplar geliştiği gözlenmiştir (20).

## NON HIV-1 AŞILARLA HİPERİMMÜNİZASYON

Kronik nonspesifik hiperimmünizasyonla, HIV-1 semptomları düzelebilir. Yapılan bir çalışmada, HIV-1'le infekte 4 hastaya 3-12 ay süre ile haftada 3 defa sc olarak inaktif polio aşısı verilmiş ve yorgunluk, lanfadenopati ya da pamukçuk'ta gerileme olduğu tesbit edilmiştir. Buradaka potansiyel risk, CD4+ lenfositlerde virüs ekspresyonunu hızlandırabilen, non HIV-1 immünojenlerle antijenik stimülasyon ve sonuçta bunların yok edilmesidir.

### KAYNAKLAR

1. Andreoli TE, Carpenter CCJ, Plum F, Smith LH. Cecil essentials of Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 620-626.
2. Bilir N. AIDS epidemiyolojisi. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Ankara: Güneş Kitabevi, 1989:1-7.
3. Douglas RG. Acquired immunodeficiency syndrome. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1029.
4. Clements ML. Aids vaccines. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practice of infectious diseases. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1112-1121.
5. Schild GC, Minor PD. Human immunodeficiency virus and AIDS: challenges and progress. Lancet 1990; 335: 1081-1084.
6. Timbury MC. Notes on Medical virology. New York: Churchill Livingstone, 1986: 127-133.
7. Serter F, Serter D. Klinik viroloji. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1986: 443-451.
8. Blaese RM, Lane EC. AIDS and other immunodeficiency diseases in: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. Textbook of rheumatology. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 1373-1380.
9. Koff WC, Hoth DF. Development and testing of AIDS vaccines. Science 1988, 241: 426-432.
10. Alsan S. AIDS virüsünün hücre içi serüvenleri. Bilim ve Teknik 1989; 22:265.
11. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA, Brooks GF, Butel JS, Omston LN, eds. Medical microbiology. California: Middle East Edition, 1989: 529-539.
12. Bologsle DP. AIDS etkenine karşı korunma ve erken girişim. (JAMA 1989; 261: 3007-3013 ten çeviri). Gelişim JAMA 1990; 3:3.
13. Takeda A, Tuazon CU, Ennis FA. Antibody-enhanced infection by HIV-1 Via Fc receptor-Mediated entry. Science 1988; 242:580-583.
14. Kansu E. Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS)'nun immünoopatogenezi. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Ankara: Güneş kitabevi, 1989: 20-32.
15. Barnes DM. Broad issues debated at AIDS vaccine workshop. Science 1987; 236:255-257.
16. Vujcic LK, Shepp; DH, Klutch M, et al. Use of a sensitive neutralization assay to measure the prevalence of antibodies to the human immunodeficiency virus. J Inf Dis 1988; 157: 1047-1050.
17. Zagury D, Leonard R, Fouchard M, et al. Immunization against AIDS in humans. Nature 1987; 326: 249,250.
18. Ijunggren K, Moschese V, Broliden PA, et al. Antibodies mediating cellular stage in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. J Inf Dis 1990; 161:198-202.
19. Söylemez Y. T lenfositlerin fonksiyonları. Klinik Gelişim 1990; 3:638-641.



20. Readdy MM, Griego MH. Cell-mediated immunity to recombinant human immunodeficiency virus (HIV) antigens in HIV- infected populations. *J Inf Dis* 1989; 159:120-122.
21. Marcy TW, Reynolds HY. Pulmoner consequences of congenital and acquired primer immunodeficiency states. *Clinics in chest medicine*. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1989; 10: 507-509.
22. Ruacan Ş. Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS) ve kanser. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Güneş Kitabevi, 1989:68-74.
23. Walker BD, Chakrabarti S, Moss B, et al. HIV- spesifik cytotoxic T lymphocytes in seropozitive individuals. *Nature* 1987; 328: 325-328.
24. Plata F, Autran B, Martins LP, et al. AIDS virus-spesific cytotoxic T lymphocytes in lung disorders. *Nature* 1987;328: 328-330.
25. Alsan S. Bütün yönleriyle AIDS. *Bilim ve Teknik* 1989; 262:12-15.
26. Belec L, Georges AJ, Steenman G, Martin PMV. Antibodies to human immunodeficiency virus in the semen of heterosexual men. *J Inf Dis* 1989; 159: 324 - 327.
27. Belec L, Georges AJ, Steenman G, Martin PMV. Antibodies to human immunodeficiency virus in vaginal secretions of heterosexual women. *J Inf Dis* 1989; 160: 385-391.
28. Archibald DW, Barr CE, Torosian JP, McLane MF, Essex M. Secretory IgA antibodies to human immunodeficiency virus in the parotid saliva of patients with AIDS and AIDS-related complex. *J Inf Dis* 1987; 155;4:793-796.
29. Kansu E. Akkiz immünyetmezlik sendromu (AIDS): immünolojik tedavi yaklaşımları. Akalın HE, Kansu E, eds. 'Human immunodeficiency virus' infeksiyonu. Ankara: Güneş kitabevi, 1989: 75-82.
30. Newmark P. Problems with AIDS vaccines. *Nature* 1986; 324:304-305.
31. Blaese RM, Lane EC. AIDS and other immunodeficiency diseases. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, eds. *Textbook of rheumatology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1989: 1373-1380.
32. Barnes DM. Obstacles to an AIDS vaccine. *Science* 1988; 240:719-721.
33. Arthur LO, Pyle SW, Nara PL, et al. Serological responses in chimpanzees inoculated with human immunodeficiency virus glycoprotein (gp120) subunit vaccine. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 8583-8587.
34. Wright K. AIDS protein made. *Nature* 1986; 319:525.
35. Redfield RR, Wright DC, James WD, Jones TS, Brown C, Burke DS. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *New Eng J Med* 1987; 316:673-676.
36. Ramshaw LA, Andrew ME, Phillips SM, Boyle DB, Coupar BEH. Virus/IL-2 recombinant infection. *Nature* 1987; 329:545-546.
37. Reiher WE, Blalock JE, Brunek TK. Sequence homology between required immunodeficiency syndrome virus envelope protein and interleukin 2. *Proc Natl Acad Sci* 1986;83:9188-9192.
38. Flexner C, Hugin A, Moss B. Prevention of vaccinia virus infection in immunodeficient mice by vector-directed IL-2 expression. *Nature* 1987;330:259-262.
39. Jandl JH. *Blood Textbook of heamatology*. 2nd ed. Boston/Toronto. Little Brown Company. 1987:530.