

# HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) VE İNFEKSİYONLARI: I VİRUSUN ÖZELLİKLERİ VE AIDS'İN OLUŞ MEKANİZMASI

*Mehmet KIYAN\*, A.Tevfik CENGİZ\*\*, Lügen CENGİZ\*\*\*, Meltem TİBET\*\*\*\**

*Anahtar Terimler: Human Immunodeficiency Virus, AIDS.*

*Key Words: Human Immunodeficiency Virus, AIDS.*

## ÖZET

Bu yazıda, Human Immunodeficiency Virus (HIV)'in özellikleri, isimlendirilmesi, fizikoşimik faktörlere dayanıklılığı ile ilgili bilgiler gözden geçirilmiştir. Bu arada HIV infeksiyonlarının oluş mekanizması ile ilgili bilgiler incelenmiş ve AIDS'in etiopatogenezi üzerinde durulmuştur.

## SUMMARY

**Human Immunodeficiency Virus (HIV) and infections, the characteristics of the virus and AIDS' being mechanism.**

In this report, the knowledge about HIV's features, nomenclature and its strength against physicochemical factors were reviewed. Besides this, the knowledge about HIV infections being mechanism was investigated and pointed on AIDS' etiopathogenesis.

## GİRİŞ

Bağışıklık sisteminin baskılanması sonucu bakteriyel, viral fungal infeksiyonlarla ve Kaposi sarkomu gibi neoplasma gelişimi ile karakterize olan AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome), günümüzün en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır (1). Bu sendrom ilk kez New York, San Francisco ve California'da 1981'de çok sayıda genç homoseksüel erkeğin, immün yetmezlikle birlikte *Pneumocystis carinii* (Pc) pnömonisi, oral mukoza ve özofagusta candidiasis, Kaposi sarkomu, Herpes simplex virus (HSV) ve Cytomegalovirus (CMV) infeksiyonları sorunları ile Hastalık Kontrol Merkezi (CDC)'ne başvurması ile gündeme gelmiştir (2,3,4,5,6,7). ABD'de ilk kez bildirilen AIDS, daha sonra diğer ülkelerde de gösterilmiştir (8).

ABD'de homoseksüel nüfusun yoğun olduğu San Francisco ve New York gibi eyaletlerde HSV ve CMV infeksiyonları yanında Kaposi Sarkomunun sıklığında dikkati çekmiş ve CDC, Pc pnömonisi ve diğer fırsatçı infeksiyonların, umulmadık sıklıkta olduğunu açıklamıştır (9).

\*Ankara Ü., Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Yrd.Doç.Dr.

\*\*Ankara Ü., Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Prof.Dr.

\*\*\*Ankara Ü., Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Prof.Dr.

\*\*\*\*Ankara Ü., Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Arş.Grv.Dr.

ABD Milli Kanser Enstitüsü'nde Robert C.Gallo ve arkadaşları ile Pasteur Enstitüsü'nde Barré-Sinoussi, Luc Montagnier ve arkadaşları, AIDS etkeninin bir virus olabileceğine işaret etmişlerdir. T lenfosit lenfomasından HTLV-I, Hair cell leukemia'dan HTLV-II izolmanlarından sonra lenf nodülünden Lymphadenopathy Associated Virus (LAV), periferik kan mononükleer hücre kültüründen Human T-cell Leukemia Virus (Human T-cell Lymphotropic Virus=HTLV-III) bulunmuş ve LAV ile HTLV-III'ün aynı antijenik yapıda olduğu gösterilmiştir (10,11,12). Japonya ve Karayiplerde endemik olan T hücre lösemi/lenfoma virusu tip I retrovirus (Human Tcell leukemia/lymphoma virus type I, HTLV-I) infeksiyonu, erişkinlerin T hücre lösemisinde ve myelopatiden sorumlu bulunmuştur. Bu virus ilk kez 1978'de izole edilmiştir (13,14,15,16,17,18,19). Ülkemizde Yenen (20) Anti-HTLV-I seroprevalansı ile ilgili çalışma sonuçlarını açıklamıştır. ABD'de 1984'te Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan bir toplantıda AIDS etkeni olarak HTLV-III'ün kabul edildiği açıklanmıştır.

HTLV-III, diğer iki virus gibi, retrovirus grubundan olup, RNA kapsamaktadır. Lipoprotein yapısında bir zarfı bulunmaktadır. Retroviruslar, reserve transcriptase enzimi içermektedir. Bu virus genomu birbirine eş, tek sarmallı iki RNA molekülünden oluşmakta ve infekte hücrelerin membranından tomurcuklanma ile çoğalmaktadır. HTLV-I ve II yalnız hücre içinde saptanabilen C tipi virus iken, HTLV-III hücre dışında da bulunabilen D tipi virus olarak açıklanmıştır (1,21,22). HTLV-III'ün iç bölüm proteinleri ile ilgili (gag), reverse transcriptase (pol) ve virus zarfı glikoproteinleri ile ilgili (env) genleri bulunmaktadır (23).

HTLV-III oda ısısında 15 günden fazla, 36-37 °C'de 11 gün, 54-56 °C'de ise 3 saat dayanıklı bulunmuştur. % 0.5 sodyum hipoklorit ve % 70 alkol ile birkaç dakikada, % 2 glutaraldehid ile 30 dakikada inaktive olur. % 5 formaldehit karşısında dayanıksızdır (24,25). HTLV-III, çeperinde reseptör taşıdığı sanılan T<sub>4</sub> (OKT<sub>4</sub> helper) lenfositlerini infekte etmektedir. Bu lenfositlerin sitopatik etki ve multinükleer dev hücre oluşumu ile fonksiyonları önemli derecede önlenmekte, sayısı azalmakta ve 2-3 hafta içinde tamamen ortamdaki kaybolarak T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> oranı (helper/suppressor) azalmaktadır. Normalde 2 dolayında olan bu oran, 0.5'e kadar düşmektedir (5,21,26,27). T<sub>4</sub>/T<sub>8</sub> oranında küçülme ve lenfopeni gelişmesi, AIDS'in spesifik bulgularından sayılmaktadır (7,28). AIDS'inin periferik kan mononükleer hücreleri dondurulup eritildikten sonra RPMI-1640 besiyerinde normal insan lenfosit kültürüne aktarıldığında virus üremesi, reverse transcriptase enziminin, viral proteinlerin ve elektron mikroskopisi ile virus partiküllerinin gösterilmesi ile anlaşılmaktadır. HTLV-III'ün antikoru ile nötralize olmadığına işaret edilmiştir (21). Zagury ve Gallo (11,22), AIDS'lilerin T<sub>4</sub> hücreleri ve sağlıklıların HTLV-III ile infekte T<sub>4</sub> hücre kültürlerini yapmışlar IL-2 sekresyonunu, HTLV-III yapımını ve hücre ölümünü gözlemişlerdir. Virus yapımı için T hücrelerinin immünolojik aktivasyonuna ve IL-2 sekresyonuna

gereksinim vardır. Virus oluşumundan sonra hücre erimesi olmakta ve serbest kalan virus, yeni hücreleri infekte ederek, hücre sayısı azalmaktadır. Mc Dougal ve ark.(27), HTLV-III'ün monoklonal antikorla işlem görmüş T hücrelerine bağlanmasının, syncytia oluşumunun ve infektivitesinin önlendiğini gözlemişler ve T<sub>4</sub> hücrelerini bir virus reseptörü olarak kabul etmişlerdir.

HTLV-III, kemik iliği, periferik mononükleer lökositler, lenf bezi, beyin, beyin-omurilik sıvısı (BOS), periferik sinir, dalak, gözyaşı, salya, tükürük, kan ve plasma ile semenden elde edilmiştir (2,10,11,29,30,31,32). HIV enfeksiyonu sırasında menenjit ve ensefalit gelişebilmekte, serum ve BOS'tan HIV antijeni ile antikorlu saptanabilmektedir (33,34). Gültan ve ark.(35)'da menengoensefalit bulguları alınan bir olgularını yayınlamışlardır.

HIV enfeksiyonu, virusun CD4 (OKT4A, Leu 3A) adı verilen, glikoprotein yapısında spesifik bir yüzey antijeni taşıyan duyarlı hücrenin içine girmesi ile başlamaktadır. Bu antijen, virus yüzeyinde bulunan ve gp-120 adı verilen bir glikoprotein tarafından tanınmaktadır (27). Bugüne kadar üzerinde en çok çalışılan ve enfeksiyondan sorumlu tutulan hücre tipi T helperinductor (T<sub>4</sub>) lenfositleridir. Başka hücrelerinde yüzey glikoproteinini olan CD4 Ag'i taşıdığı kanıtlanmıştır (36).

HIV enfeksiyonundan sorumlu bu hücreler:

Helper-Inducer (T<sub>4</sub>) lymphocyte

B-cell lymphocyte

Monocyte

Macrophage

Langerhans cell

Endothelial cell

Astrocyte

Oligodendroglucyte

Neuroretinal cell

Neuron'lardır.

Bu iki glikoproteininin karşılıklı olarak birbirlerini tanımaları ve bağlanmaları, enfeksiyonun en önemli basamağını oluşturmaktadır. İn-vitro deneylerde, Anti CD4 antikorlu ortama HIV içeren CD4 pozitif hücreler inkübe edildiğinde enfeksiyon insidansının büyük ölçüde azaldığı kanıtlanmıştır (37). Virus ile hücre yüzey membranı bağlandığında virus zarfının plasma ile füzyonu gerçekleşir ve virus çekirdeği, hücre içine taşınır (38). HIV'in non-spesifik fagositozu veya antikorla kaplı HIV'in endositozuda çekirdek transportu ile ilgili diğer mekanizmalar olmakla birlikte, henüz gösterilememiştir.

Hücre içinde HIV, diğer retroviruslar gibi reverse transcriptase enzimini üretir ve RNA genomu DNA kopyasını çıkarır. Bu DNA'nın bir kısmı, hücre bölünmesi sırasında konak hücre genomuna integre olur, kalan kısmı ise integrasyona uğramadan, hücre stoplazması içinde birikir. Bu integrasyona

uğramış genin aktivasyonunun, hücre ölümüne yol açan süreci başlattığı kabul edilmektedir. Virus aktivasyonunu provoke eden faktörler ise henüz açığa çıkarılmamıştır. Bununla beraber bazı virusların (CMV,HSV,HBV gibi) veya bazı kan proteinleri, semen veya allograftların yaratacağı allogeneic stimülasyon, virus transkripsiyonunu stimüle edebilir. Viral transkripsiyon başladıktan sonrada viral proteinlerin sentezi ve diğer süreçler birisini izler (40). HIV ile infekte kişilerde AIDS gelişimi için gerekli T hücre aktivasyonu Plasmodium falciparum veya vivax, Mycobacterium tuberculosis, HBV, CMV gibi etkenlerle sağlanmaktadır (41,42). Bir çalışmada akciğer tüberkülozu ve tüberküloz pnömonisi tanısı konan 102 hastanın tümünde Anti-HTLV-III (Wellcozyme Anti-HTLV-III) antikorlarının negatif bulunduğu bildirilmiştir (43). T<sub>4</sub> lenfositlerin T<sub>4</sub> antijeni ile virusun major glikoprotein 120'nin birlikte presipite olabildiği gösterilmiştir. İnfekte T<sub>4</sub> lenfositlerde hücre içi T<sub>4</sub> antijeni-glikoprotein 120 kompleksleri bulunmuştur. T<sub>4</sub> reseptörleri bloke edilen hücelere virusun giremediği saptanmıştır. Virus reverse transcriptase aracılığı ile RNA'dan DNA sentezlemektedir (44,45). Çift zincirli DNA, hücre genomuna integre olmakta ve replikasyonla birlikte T<sub>4</sub> hücreleri tahrip olmakta ve virus olgunlaşmaktadır (42,44,45). AIDS ve HIV infeksiyonlarında, Mycobacterial infeksiyonlar sık görülmektedir (46). ABD'de AIDS'li hastaların hemen hemen tümünde en sık rastlanan Mycobacterium cinsi Mycobacterium avium-intracellulare iken IV ilaç kullananlarda, Haitililerde, bazı tropikal Afrika ülkelerindeki hastalarda ise Mycobacterium tuberculosis'in daha sık izole edildiği bildirilmiştir (47,48,49,50,51).

AIDS'li olgularda tüberküloz sıklığı % 2.7, % 40, % 60 ve % 80 gibi değişik oranlarda verilmiştir (48,52,53,54,55,56).

Viral RNA ve proteinler hücre yüzeyinde toplanır ve virionlar oluşur. Bu virionlar yüzeylerinde gp 120 glikoprotein molekülü ve bir diğer transmembran proteini gp 41'i taşırlar. Özellikle gp 41'in hücre füzyonunu başlattığı, bunun sonucunda da multiple çekirdekli dev hücre formasyonuna, sitoplazmanın şişmesine ve hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Hücre ölümü ayrıca gp 120 molekülünün immün sistem tarafından tanınıp yok edilmesi sonucunda da gerçekleşir (37). Bugün HIV infeksiyonunun hücre ölümüne yol açtığı bilinmekle beraber, bu proses için geçen süre, çok değişkenlik göstermektedir. Multiple çekirdekli dev hücre (sinsityum) formasyonu oluşana dek, hücre içinde virus üretimi devam etse bile, infekte hücre bütünlüğü bozulmayabilir. Hücre yüzeyindeki CD4 molekül yoğunluğu ile hücrenin sinsityum formasyonuna karşı koyma yeteneği arasında bir ilişki vardır. CD4 yoğunluğu az olan hücreler (örneğin monosit, makrofaj), CD4 yoğunluğu fazla olan T<sub>4</sub> hücrelerine oranla daha fazla dirençlidir (44). Bununla beraber hücre ölümüne karşı dirençli olan hücreler, virus için önemli bir rezervuar oluşturur ki buda infeksiyonun konak için devam etmesi anlamına gelir. Virus bu yolla immün sistem üzerine daha uzun süre etki eder ve bu uzun süreli etkileşim, Anti-HIV

antikor yapılmasında etkiler.

Virus infekte ettiği hücrelerde ya hücre ölümüne yolaçar, yada fonksiyonlarını bozar. T<sub>4</sub> helper lenfositlerin etkilenmesi sonucunda bu hücrelerin antijenleri tanıma, proliferere olma ve immün sistemin diğer hücrelerini aktive etme yeteneği bozulur. Makrofajlar infekte olduğunda, kemotaksis olayında belirgin bir azalma meydana gelir. HIV pozitif kişilerde yüksek oranda görülen *Pneumocystis carinii* pneumonia'nın nedeni alveoler makrofajların infekte olmasıdır. Monositler kan-beyin bariyerini geçebildiği için, bu hücrelerin infekte olması sonucu ortama salınan monokinler ve proteolitik enzimler nöral ve glial dokular için toksik etki gösterir. Bunlara ek olarak nöral dokuların HIV'a maruz kalması sonucu, primer serebrospinal infeksiyonda gelişebilir (32,57).

## KAYNAKLAR

- 1- Marx JL: The slow, insidious natures of the HTLV's. *Science* 23:450-451, 1986.
- 2- Sipahi T, Erk A: Acquired immunodeficiency syndrome (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu). *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 18:99-112, 1986.
- 3- Gottlieb Ms, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A: *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 305:1425-1431, 1981.
- 4- Centers for Disease Control: Classification system for human T lymphotropic virus type III/ Lymphadenopathy associated virus infections. *JAMA* 256:20-25, 1986.
- 5- Scully C, Canson RA: Acquired immunodeficiency syndrome: Review. *Brit Dental J* 161:53-60, 1986.
- 6- Armstrong D, Gold JWM, Orayianski J, et al: Treatment of infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Int Med* 103:738-743, 1985.
- 7- Fauci AS (Moderator): The acquired immunodeficiency syndrome: An update. *Ann Int Med* 102:800-813, 1985.
- 8- Report of a Who Meeting: Acquired immunodeficiency syndrome: The present situation. *World Health Forum* 6:30-34, 1985.
- 9- Fauci AS, Macher AM, Longo DL, Lane HC, Rook AH, Masur H, Gelmann EP: Acquired immunodeficiency syndrome: Epidemiologic, clinical and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 100:92-106, 1984.
- 10- Sinoussi BF, Cherman JC, Rey F, et al: Isolation of a T lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:868-871, 1983.
- 11- Gallo RC, Sarin PS, Gelman EP, et al: Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Science* 220:865-867, 1983.
- 12- Human T lymphotropic virus III/lymphadenopathy associated virus antibody testing at alternative sites. *MMWR* 35:284-287, 1986.
- 13- Catovsky D, Greaves MF, Rose M, Galton D, Goolden AWG, McCluskey DR, White JM, Lampert L, Bourikas G, Ireland R, Brownell AL, Bridges JM, Blattner WA, Gallo RC: Adult T-cell lymphoma-leukemia in blacks from the West Indies. *Lancet* 1:639, 1982.
- 14- Gallo RC, De-The GB, Ito Y: Kyoto Workshop on some specific recent advances in human tumor virology. *Cancer Res* 41:4738, 1981.

- 15- Gessain A, Barin F, Vernant JC, Gout O, Maurs L, Calender A, De-the G: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2:407, 1985.
- 16- Osame M, Usaku K, Izumo S, Ijichi W, Amitani H, Igata A, Matsumoto M, Tara M: HTLV-I associated myelopathy a new clinical entity. *Lancet* 2:1031, 1986.
- 17- Polesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC: Detection and isolation of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 77:7415, 1980.
- 18- Roman GC, Osame M: Identity of HTLV-I associated tropical spastic paraparesis and HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 1:651, 1988.
- 19- Yashida M, Myoshi I, Hinuma Y: Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 79:2031, 1982.
- 20- Yenen OŞ: Kan donörlerinde ve çeşitli hasta gruplarında anti-HTLV-1 seroprevalansı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 18:47-58, 1988.
- 21- Altay G: AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome: Sonradan kazanılmış immün yetmezlik sendromu. *Mikrobiyol Bül* 14:238-251, 1985.
- 22- Zagury D, Bernard J: Long term cultures of HTLV-III infected T cells A model of cytopathology of T-cell depletion in AIDS. *Science* 231:850-853, 1986.
- 23- Serter D, Serter F: AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome) Klinik Viroloji, 3. baskı, Ege Ü Basımevi, İzmir, 1986, pp.443-451.
- 24- Resnic L, Veren K: Stability and inactivation of HTLV-III/LAV under clinical and laboratory environments. *JAMA* 255:1887-1891, 1986.
- 25- Second Meeting of the Who Collaborating Centers on AIDS: Memorandum from a who meeting. *Bull Wrlld Health Org* 64:37-46, 1986.
- 26- Ruddle WH: Lymphotoxin production in AIDS. *Immunology Today* 7:8-9, 1986.
- 27- McDougal JS, Kennedy MS, Slich H, et al: Binding of HTLV-III/LAV to T4 and T cell by a complex of the viral protein and the T4 molecule. *Science* 231:382-384, 1986.
- 28- Seligman M, Chass L, Fakey JL, et al: AIDS. An immunologic reevaluation. *N Engl J Med* 311:1286-1291, 1984.
- 29- Ho DD, Schooley RT, Rota TR, et al: HTLV-III in the semen and blood of a healthy homosexual men. *Science* 226:451-453, 1984.
- 30- Groopman JE, Salahuddin SZ, Sarngadharan et al, HTLV-III in saliva of people with AIDS. related complex and healthy homosexual men at risk for AIDS. *Science* 226:447-449, 1984.
- 31- Fujikawa LS, Salahuddin SZ, Palestine AG, et al: Isolation of human T-lymphotropic virus type-III from the tears of a patient with the acquired immunodeficiency syndrome. *Lancet* 2:529-530, 1985.
- 32- Ho DD, Rota TR, Schooley RT, et al, Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 131:1493-1497, 1985.
- 33- Epstein LG, Goudsmit J, Paul DA, et al: Expression of human immunodeficiency virus in cerebrospinal fluid of children with progressive encephalopathy. *Ann Neurol* 21:397-401, 1987.
- 34- Goudsmit J, Epstein LG, Paul DA, et al: Intra-blood-brain barrier synthesis of human immunodeficiency virus antigen and antibody in humans and chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA* 84:3876-3880, 1987.
- 35- Gültan K, Tekeli E, Sözen İH, Balık İ: Bir vak'a nedeniyle AIDS'in çeşitli yönleri. *Ankara Tıp Bül* 10:177-184, 1987.

- 36- Pomerantz RJ, Kuritzkes DR, Delamonte SM, et al: Infection of the retina by human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 317:1643, 1987.
- 37- Lifson JD, Reyes GR, McGrath MS, et al: AIDS retrovirus induced cytopathology Giant cell formation and involvement of CD4 antigen. *Science* 232:1123, 1986.
- 38- Stein BS, Gowda SD, Lifson JD, et al: pH independent HIV entry to CD4-positive T-cells via viral envelope fusion to the plasma membrane. *Cell* 49:659, 1987.
- 39- Ho DD, Kaplan JC: Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection and prospects for control. *Yale J Biol Med* 60:589, 1987.
- 40- Osborn JE: Cofactors and HIV: What determines the pathogenesis of AIDS? *Bioassays* 5:287, 1986.
- 41- Christie AB: Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice. Fourth Ed. Churchill-Livingstone Vol:1, 1987 p:24.
- 42- Wachtre H: Who will get AIDS. *Lancet* 2:1216, 1986.
- 43- Tugrul HM, Yılmaz T, Bozkurt Y, Agun K, Sungur İ, Tutluoğlu B: Akciğer tüberkülozu olugularında serolojik AIDS araştırması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 19:232-237, 1989.
- 44- Ho DD, Pomerantz AS, Kaplan JC: Pathogenesis of infection with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 317:278, 1987.
- 45- Zagury D, et al: HTLV-III/LAV infection in Central Africa. International Symposium on Africa AIDS. Abstract. Brussels 02-III, 1985.
- 46- Mann J: Epidemiology of LAV/HTLV-III in Africa. International Conference on AIDS. Abbott Information on AIDS 5:101, 1986.
- 47- Centers for Disease Control: Diagnosis and management of mycobacterial infection and disease in persons with human immunodeficiency virus infection. *Ann Intern Med* 106:254, 1987.
- 48- Chaisson RE, et al: Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am Rev Respir Dis* 136:570, 1987.
- 49- Glatt AE, et al: Treatment of infections associates with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 318:1439, 1988.
- 50- Elliot JJ, Hoppes WL, Platt MS, Thomas JG, Patel IP, Gansar A: The acquired immunodeficiency syndrome and mycobacterium avium-intracellulare bacteriemia in patient with hemophilia. *Ann Intern Med* 98,290-293, 1983.
- 51- Sunderam, G. et al: Tuberculosis as a manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) *JAMA* 256:362, 1986.
- 52- Louie, E. et al: Tuberculosis in non Haitian patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 90:542, 1986.
- 53- Martin JC, et al: Infections caused by M.tuberculosis in patients with AIDS. International Conference an AIDS. Abbott Information on AIDS 5:54, 1986.
- 54- Yenen OŞ ve ark.: Akciğer tüberkülozlu hastalarda Anti-HIV seroprevalansı. *Tüberküloz ve Toraks* 35:293, 1987.
- 55- Syabalo NC: Pulmonary tuberculosis and acquired immunodeficiency syndrome. *Chest* 92:383, 1987.
- 56- Denis F, et al: Prevalance of human T lymphotropic retrovirus type-III (HIV) and type IV in ivory coast. *Lancet* 1:408, 1987.
- 57- Resnick L, diMarzo-Veronese F, Schupback J, et al: Intrablood-brain barrier synthesis of HTLV-III specific IgG in patients with AIDS or AIDS-related complex. *N Engl J Med* 313:1498, 1985.