

HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV) İNFEKSİYONLARINDA KLİNİK VE LABORATUAR TANI PRENSİPLERİ

*Mehmet KIYAN**, *A.Tevfik CENGİZ***, *Lügen CENGİZ****, *Meltem TİBET*****,
*G.İştar DOLAPÇI*****

Anahtar Terimler: HIV, AIDS, klinik, laboratuvar
Key Words: HIV, AIDS, clinic, laboratory

ÖZET

Bu yazıda, HIV infeksiyonlarında spesifik ve non-spesifik klinik bulgular ile, sistemlerdeki patolojiler gözden geçirilmiştir. Bu arada AIDS'de T ve B lenfosit fonksiyonlarının araştırılması, serum antikor düzeylerinin belirlenmesinde Elisa, Western-blot yöntemlerinin tanı değeri üzerinde durulmuştur.

SUMMARY

Clinical and laboratory diagnosis principles in HIV infections.

In this report, specific and non-specific clinical findings in HIV infections and pathologies in systems were reviewed. At the same time, was pointed to the diagnostic value of Elisa and Western-blot procedures for searching the functions of T and B lymphocytes and determining the serum antibody levels in AIDS.

1981'de tanımlanan ve 1983'de etken izolmanının yapıldığı AIDS (edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu) HIV ile oluşan, T lenfositlerini tutarak hücrel immüniteyi bozan bir hastalıktır (1). AIDS etkenine:

HTLV-III: Human T-Lymphotropic retrovirus tip III,

LAV : Lymphadenopathy-Associated Virus,

ARV : Associated retrovirus,

gibi çeşitli isimler verilmiştir. AIDS dünyanın her yerine yayılmış bir sendromdur. ABD'de 1978'de 4, 1979'da 8 olgu bildirilirken Mayıs 1984'e kadar 4534 olgu Center for Disease Control (CDC)'e rapor edilmiştir. San Francisco ve New York insidansın en yüksek olduğu kent durumundadır. Zaire'de HTLV-III antikorunun yıllık insidansının % 17 olduğuna işaret edilmektedir.

* Ankara Ü., Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD. Yrd. Doç. Dr.

** Ankara Ü., Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD. Prof. Dr.

*** Ankara Ü., Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum ABD. Prof. Dr.

**** Ankara Ü., Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD. Arş. Gör.

İngiltere'de AIDS olguları rapor edilmiştir (2-8).Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporlarından 4 Kasım 1988 tarihine kadar 140 ülkede toplam 124,114 AIDS'li olgu bulunduğu ve 5-10 milyon insanın HIV ile enfekte olduğu anlaşılmaktadır (9-12). Gültan ve arkadaşları (13) ise ülkemizde Sağlık bakanlığına bildirilen olgu sayısının 52 (45 Türk, 7 yabancı uyruklu) olduğunu, bunlardan 9'unun öldüğünü açıklamışlardır.

HIV, enfekte kişilerin lenfositlerinde ve vücut sıvılarında bulunmaktadır. Virusun cinsel ilişki, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, virusla bulaşmış enjektör iğneleri ve plasenta yoluyla geçtiği saptanmıştır. Ancak gözyaşı ve tükürkle enfekte olmuş hasta bildirilmemiştir (14). Eşcinsellerde ve damar yoluyla uyuşturucu kullananlarda görülen bu hastalığın, heteroseksüel ilişki, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonuyla diğer kişilere bulaşması, enfekte anneden bebeğe geçebilmesi, bütün insanlar için büyük bir tehlike oluşturmasına neden olmuştur. Bazı kişilerde mononükleosize benzer kısa ateşli bir hastalıkla birlikte halsizlik-kansızlık semptomları görülebilmekte, nadiren felçler veya geçici motor bozukluklar gibi akut nörolojik semptomlar ortaya çıkabilmektedir, primer infeksiyon belirtilerinden farklı olarak genelde kısadır ve hasta tarafından farkedilemez (15).

Virusa maruz kalındığında, infeksiyonun en az üç değişik tipi ortaya çıkabilir. Bu üç aşama sırasıyla meydana gelmesine rağmen, bazı insanlar kendi dayanıklılıkları yönünden primer infeksiyondan sonra değişik şekilde cevap vermektedirler. Primer infeksiyondan sonraki periyot, hastaların ya asemptomatik taşıyıcı olarak kaldıkları veya uzun bir inkübasyon periyodundan geçtikleri sakin bir dönemle karakterizedir. Bu kişiler HIV infeksiyonuna bağlı herhangi bir semptom göstermezler, ancak virusu taşımaktadırlar ve infeksiyonsuz olarak kabul edilirler. Virus, vücut sıvılarının çoğuna dağılır ve semen, tükürük, gözyaşı, servikal sekresyonlar, amniyotik sıvı, anne sütü ve idrar ile kandan izole edilebilirler (16). Hastalığın inkübasyon süresini ve progresyon hızını aşağıdaki faktörler etkileyebilirler:

- 1- HIV'ın giriş yeri (homoseksüel ilişki, kan transfüzyonu vs.),
- 2- Virus dozu (tek veya birden çok ilişki arasındaki farklılıklar gibi),
- 3- Bireyin genel durumu (yaş, beslenme durumu ve ilaç kullanma alışkanlığı),
- 4- Semen ve kandaki antijenlere maruz kalış,
- 5- Yakın zamanda geçirilmiş CMV, EBV, HBV infeksiyonlarının varlığı,
- 6- Cinsel ilişki ile geçen diğer infeksiyonların bulunuşu,
- 7- Parazitik hastalıklar, malnütrisyon, ilaç kullanımı ve gebelik gibi immün sistemi etkileyen hastalık veya durumlar,

Bu faktörlere bağlı olarak hastalarda değişik inkübasyon ve progresyon zamanları gözlenmektedir. Örneğin diğer yönlerden sağlıklı, transfüzyona bağlı olgularda serokonversiyon ve AIDS tanısı arasındaki zaman 4,5 yıl iken homoseksüel erkeklerde 3 yıl olarak belirlenmiştir (17,18).

HIV enfeksiyonunun basamakları:

- 1- Asemptomatik-inkübasyon
 - Bulaştırıcı
 - Semptomu yok
 - 5 yıla kadar uzayabilir
 - 2- AIDS-related Complex (ARC)
 - Jeneralize lenfadenopati
 - Sistemik semptomlar (ateş, halsizlik, gece terlemesi, diyare, kilo kaybı)
 - Tekrarlayıcı enfeksiyonlar (oral candidiasis, Herpes Zoster)
 - Değişken zaman süreci (yaklaşık 4 yıl üzerinde)
 - 3- AIDS
 - Fırsatçı enfeksiyonlar
 - Maligniteler (Kaposi sarkomu, beyin tümörü, lenfoma)
 - Wasteng Sendromu
- (17,18).

Son çalışmalarda AIDS iki ana grupta kategorize edilmektedir:

1-Laboratuar olarak HIV enfeksiyonunun tespit edildiği olgular,

2- HIV'in laboratuar olarak saptanamadığı olgular,

İmmun yetmezliğe yol açan diğer nedenler hariç, aşağıdaki hastalıklar(laboratuar olarak HIV enfeksiyonu tespit edilemese bile) AIDS'le birlikte sayılır:

- 1- Özefagus, trakea, bronş ve akciğer candidiasisi,
- 2- Ekstra-pulmoner cryptococcosis,
- 3- Bir aydan daha uzun süren ve karaciğer, dalak veya lenf nodülleri dışında görülen CMV enfeksiyonları,
- 4- Bir aydan daha uzun süren diareyle birlikte ortaya çıkan cryptosporidiasis,
- 5- a) Bir aydan daha uzun süren mükokütanöz HSV enfeksiyonları,
b) Bir aylıktan büyük herhangi bir kişide bronşit, pnömonit veya özofajit (süresi önemli değil)
- 6- 60 yaşın altında ortaya çıkan Kaposi sarkomu,
- 7- 60 yaşın altında beyinde lenfoma,
- 8- 13 yaşın altındaki çocuklarda lenfoid interstisyel pnömoni veya pulmoner lenfoid hiperplazi,
- 9- Yaygın Mycobacterium Avium veya M.Kansasii hastalığı,
- 10-P.Carinii pnömonisi,
- 11-Progresif multifokal lökoensefalopati,
- 12-Bir aylık bebekler ve büyüklerinde görülen beyin toxoplazmosisi,

Eğer HIV enfeksiyonu laboratuar olarak tespit edilmişse aşağıdaki hastalıklar da AIDS'le beraber kabul edilir.

- 1- 13 yaşın altındaki çocuklarda tekrarlayan bakteriyel enfeksiyonlar (Haemophilus, Streptococcus ve diğer piyogen bakteri enfeksiyonları),

- 2- Yaygın coccidioidomycosis,
- 3- HIV ensefalopatisi,
- 4-Yaygın histoplazmozis,
- 5- Bir aydan uzun süren, diyare ile birlikte seyreden isosporiasis,
- 6- Herhangi bir yaşta görülen Kaposi sarkomu,
- 7- Beyinde lenfoma (yaş önemli değil),
- 8- Dev hücreli, non-Hodgkin lenfoma, immunolojik sarkoma,
- 9- M.tüberkülozis haricinde diğer mikobakteryal infeksiyonlar,
- 10-Ekstrapulmoner M.tüberkülozis infeksiyonu,
- 11-Tekrarlayan salmonella septisemisi,
- 12-HIV Wasting Syndrome,

HTLV-III virusu ile infeksiyondan 7 hafta-69 ay arası gibi çok değişik süreler sonra AIDS gözlenebilmektedir (19). Antikor varlığına karşın, virus, hücre içinde yıllarca latent kalabilmektedir (20). Klinik bulgular AIDS için spesifik değildir. Barsak tüberkülozu, toxoplazmosis, Hodgkin-Non-Hodgkin lenfoma, Kaposi ve diğer sekonder patolojiler ortaya konmalıdır.

Antibiyotiklerle kontrol altına alınamayan ateş, kilo kaybı, diyare, terleme, yorgunluk, lenfadenopati, T-lenfositlerinde azalma, T4/T8 oranında düşme ve serum globülin seviyelerinde yükselme gelişir. Bu tablo fırsatçı patojenlerin etkinliği ile daha da ağırlaşır. Asemptomatik virus veya antikor taşıyıcılığı da söz konusu olabilmektedir (21). Gültan ve arkadaşları (13), Zaire uyruklu, 28 yaşında bir olgunun klinik bulgularını şu şekilde açıklamışlardır: yüksek ateş, baş ağrısı, halsizlik, öksürük ve diyare, son bir ayda 15 kilo kadar zayıflama, persistent lenfadenopati, her iki akciğerde sibilan ve ronflan raller. AIDS'te çeşitli sistemlerde, değişik bozukluklar meydana gelmektedir. AIDS'li 66 hastadan 6'sında tek başına ve 6'sında da fırsatçı hastalıklar ile birlikte olmak üzere toplam 12 olguda, akciğerde Kaposi Sarkomu ile tutulum görülmüştür (22). Kotler ve arkadaşları (23) diyareli AIDS olgusuna dikkat çekerek, AIDS'te gastrointestinal sistemin oldukça sık tutulduğuna işaret etmişlerdir. Karaciğer tutulumunda açıklanmıştır (24). Bu arada asemptomatik proteinüri, pansitopeni, SSS lezyonlarının varlığı not edilmiştir (25-29). Timusta hassal korpusküllerinde yokluk ve timus kalsifikasyonu da gözlenmiştir (30).

HIV infeksiyonu gelişir gelişmez aşağıda belirtilen diğer laboratuvar testleri, immün fonksiyon ve disfonksiyonun in-vitro olarak değerlendirilmesine olanak sağlarlar:

- 1- Total T-lenfosit miktarı,
- 2-Monoklonal antikorlar: T4-helper-inductor hücrelerinin, T8-supresor-sitotoksik hücrelere oranını belirlemede kullanılabilir. Bu oran, semptomatik infeksiyon sırasında tipik olarak düşmekte, 1'in altına inmektedir.
- 3- Lökosit formülünde lenfosit azalması olur.
- 4- T-lenfosit fonksiyonları incelenebilir. Phytohemagglutinin ve concavalin-A gibi

bazı lektinlerin mitojenik stimülasyonu, normal fonksiyone monositlerin varlığında poliklonal T-lenfosit proliferasyonunu indüklemektedir. HIV enfeksiyonunda ise değişmiş veya düşmüş (azalmış) bir cevap alınır.

5- Gecikmiş tip aşırı duyarlılık kaybolur.

6- PPD testi negatifleşir.

7- Kanda immunkompleks düzeyleri yükselir.

8- HIV ile infekte monositler: İnterleukin-1 ve tümör nekrozis factor (cachectin) salgılayarak, direkt olarak kronik ateş veya kaşeksiden sorumlu olabilirler. Monositler kan-beyin bariyerini de geçebildikleri için çeşitli nörolojik bozukluklara da yol açabilirler. Hastaların % 20'sinde paraparezi ve ataksi, vacuoler miyelopati, görülür.

Daha sık olarak diffüz ensefalopati ile seyreden progresif demans ortaya çıkabilir.

9- Alfa interferon artar, interleukin-2 azalır.

10-B-lenfosit fonksiyonlarını değerlendirmek üzere Ig A, Ig G, Ig M antikor ölçümleri yapılır. HIV enfeksiyonu sırasında bu antikorlarda hem artış, hem de azalış görülebilir. Genellikle Ig G ve Ig A artar.

11-Mononükleerlerde floresan antikor testiyle HTLV-III proteinleri gösterilir.

12-ELISA ve WBC (Western Blot Analysis) ile serumda HTLV-III antikorlarının aranması tanıya yardımcı olmaktadır (2,3,31-37).

Gültan ve arkadaşları (13)'nın bir olgusunda belirgin laboratuvar bulguları olarak: lökopeni (periferik lökosit $3000/\text{mm}^3$) ve lenfopeni (lenfosit $300-1000/\text{mm}^3$), kan, gaita, BOS ve balgam kültürlerinde candida (+), PPD (-), Anti HIV cor (-), Anti-HIV env (+), HIV-Ag (-)'liği gösterilmiştir.

AIDS hastalığının tanısında değişik yöntemlerden yararlanılmaktadır. Bunların başında Elisa ve Western Blot yöntemleri gelmektedir (38). Klinik araştırmalarda ilk patlama, 1985'de, infekte kişilerin kanında, HIV spesifik antikorların serumda varlığını ortaya çıkaran Elisa'nın (Enzyme Linked Immunosorbent Assay)'nın geliştirilmesiyle ortaya çıkmıştır. Bu testte, bozulmuş HIV bütününden elde edilen antijenlerle kaplanmış boncuklar ve mikrotiter kuyucukları hasta serumu ile inkübe edilmektedir. Serum viral antijenlere karşı antikor içeriyorsa, bağlanma meydana gelmekte ve antijen-antikor kompleksleri oluşturmaktadır. Bu kompleksler, enzyme linked anti-human Ig ile inkübe edilip bağlandıktan sonra substrata maruz bırakılarak kalorimetrik olarak ölçülür. HTLV-III antikorlarının aranmasında en yaygın olarak kullanılan yöntem Elisa'dır. Elisa'da pozitif sonuç alınması kişinin AIDS virüsü ile karşılaştığını gösterir (39,40). Elisa testi 3 ayrı formda uygulanabilir: 1- İndirekt antikor ölçüm yöntemi: Bu yöntemde kuyucuklara antijen adsorbe edilir ve hasta serumundaki antikorla antikor-antijen kompleksi oluşturulur. Enzimle işaretli anti-insan gammaglobülin, serumdaki antikorlarla işleme sokulur. AIDS virusuna karşı antikor bulunmaması halinde, yıkama işleminden sonra, bu serumdaki antikorlar ortamdaki uzaklaşır. Peroksidaz, alkelen fosfataz

veya betagalaktosidaz gibi enzimlere uyan substrat ilavesi ile açığa çıkan reaksiyon spektrofotometrede okunur.

2- Antijen ölçümünde kullanılan çift antikör (sandviç) yöntemi: Kuyucuklar özgül antikörle absorbe edilir. Bu antiköre uyan antijenin bulunduğundan şüphelenilen sıvı ve enzimle işaretli antikör bulunan serum eklenir. Substrat ilavesiyle oluşan renklenme spektrofotometrede değerlendirilir.

3- İndirekt Elisa yöntemi: Antijene antikör adsorbe edilmiş kuyucuklara hasta serumu eklenir. Antijen-antikör kompleksi oluşturulur, enzim ile işaretli serum ve substrat eklenerek, renklendirmenin kalorimetrik değeri belirlenir.

İmmunofloresan Antikör Testi (IFAT): Virusla infekte edilmiş hücreler, bir cam slayt üzerine yapıştırılır. Serumdaki antikörler, hücrenin üzerinde bulunan virus antijenlerine yapışabilir ve floresans işaretli sekonder antikörler sayesinde görünür hale getirilir. Mikroskop altında yapılan değerlendirmede, pozitif reaksiyonlarda hücreler yeşil renkte ışıldarlar.

ELISA pozitif test sonuçları, ikinci ve daha tanımlayıcı bir test olan Western Blot ile desteklenir. Bu testte virusun sodyum dodesil sülfat varlığında poliakrilamid jelde elektroforezi yapılmakta, protein bantlar seluloz asetat kağıdına elektroforetik olarak aktarılıp, daha sonra şeritler halinde kesilmektedir. Bu şeritler hasta serumu ile inkübe edilip, enzim veya iyot¹²⁵ işaretli insan anti-immunoglobulini kullanılarak özgül antijen-antikör reaksiyonu belirlenmektedir. Bu teknik kullanılarak hastanın antikörleri ayrılabilir ve elektroforetik jelde, tek tek göç etme eğilimlerine göre kesin olarak tanımlanabilir. Bu yolla gp 41 ve gp 160 (viral transmembran proteinleri) ve p24 ve p31 (viral çekirdek proteinleri) gösterilebilir. P24 antikörleri asemptomatik evrede görüldüğü fakat hastalığın progresyon döneminde kaybolabildiği için, HIV enfeksiyonlarının tüm evrelerinde mevcut olan gp41 antikörlerinden daha az belirleyicidirler. Bilinen HIV pozitif bir kişide anti-p24 antikörlerinin azalması, hastalığın progresyonunda takip kriteri olarak kullanılabilir (41).

Etkilenen insanların büyük çoğunluğunda semptomlar hemen ortaya çıkmadığı için, pozitif test sonuçları enfeksiyon başlangıcının tek kanıtı olabilir. HIV antikörleri, hastalığa maruz kaldıktan sonra, 2-8 hafta içinde saptanabilir, diğer taraftan bazı durumlarda 6 aya kadar gelişmeyebilir.

Bu bilgiler HIV enfeksiyonlarında klinik bulguların çeşitliliğini ve tanıda önemli bir yeri bulunduğunu yansıtmaktadır. Bu arada rutin ve bilimsel çalışmalarda ELISA, Western blot yöntemlerinin öncelikli laboratuvar testleri olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Unat EK.: İnsanın edinilmiş bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS). Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi, 2.baskı, Dergah yayınları, İstanbul, 1986, s.1162.

- 2- Sipahi T., Erk A.: Acquired Immune Deficiency Syndrome (Kazanılmış immün yetmezlik sendromu). *Zeynep Kamil Tıp Bült.*18:99, 1986.
- 3- Altay G.: AIDS:Acquired immune deficiency syndrome: sonradan kazanılmış immün yetmezlik sendromu. *Mikrobiyol Bült* 14:238, 1985.
- 4- Biggan RJ., Melbye M., Kesten SL., et al: The seroepidemiology of HTLV-III antibodies in a remote population of Eastern Zaire. *Br Med J* 290:808, 1985.
- 5- Piot P., Tuelman H., Minlongu KB., et al: AIDS in heterosexual population in Zaire. *Lancet* II:65, 1984.
- 6- Goig JE.: Groups at high risk for AIDS. *N Engl J Med* 311:124, 1984.
- 7- Mc Evoy M., Tillett HE.: Some problems in the prediction of future numbers of cases of the acquired immunodeficiency syndrome in the UK. *Lancet* II:541, 1985.
- 8- Piot P., Colebunders R., Jaga M., et al: AIDS in Africa: A public health priority. *J Virol Meth* 17:1, 1987.
- 9- Lange JMA: Serological markers in HIV infection. *Rodopi Publ. Amsterdam* 1987, p.1-39.
- 10- Mann J.: Epidemiology, impact, projection, global strategy in AIDS prevention and control. *Who Pergamon Press, Genova*, 1988, p.3.
- 11- Mann J., Chin J.: AIDS global prespective. *N Engl J Med* 319:302, 1988.
- 12- Who: Weekly epidemiological record 45:341, 1988.
- 13- Gültan K., Tekeli E., Szen TH., Balık İ.: Bir vak'a nedeniyle AIDS'in çeşitli yönleri. *Ankara Tıp Bült.* 10:177, 1988.
- 14- Sipahiođlu Ő.: AIDS-Acquired Immune Deficiency Syndrome. *Ankara Tabip Odası Blt.* 1:53, 1986.
- 15- Goopman JE., Hartzbrand PI., Shulman I., et al: Antibody sero-negative human T lymphocyte virus type III (HTLV-III) infected patients with acquired immunodeficiency syndrome or related disorders. *Blood* 66:742, 1985.
- 16- Revision of CDC surveillance cone. Definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR* 36 (suppl):35, 1987.
- 17- AIDS, a public health crisis. *Population Rep* 14:L193, 1986.
- 18- Curran JW., Morgan WM., Hardy AM., et al: The epidemiology of AIDS: Current status and future prospects. *Science* 229:1352, 1985.
- 19- Feorino PM., Jaffe HW., Palmer E., et al: Transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome: Evidence for persistent infection in blood donors. *N Engl J Med* 312:1293, 1985.
- 20- Jaffe HW., Feorino PM., Darrow WW., et al: Persistent infection with HTLV-III/LAV in apparently healthy homosexual men. *Ann Intern Med* (in press).
- 21- Krause RM.: Koch's postulates and the search for the AIDS agent. *Rev Infect Dis* 6:270, 1984.
- 22- Ognibene FP., Steiss RG., Macher AM., Liotta L., Gelman E., Pass HI., Lane HC., et al: Kaposi's sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 102:471, 1985.
- 23- Kotler DP., Gaetz HP., Lange M., Klein HB., Holt PR.: Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 101:421, 1984.
- 24- Glasgow BJ., Anders K., Layfield LJ., Steinsapir KD., Gitnick GL., Lewin KJ.:Clinical and pathologic findings of the liver in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Am J Clin Pathol* 33:582, 1985.
- 25- Fauci AZS., Macher AM., Lange DL., Lane HC., Rook AH., Masur H., Gelmann EP.: Acquired immunodeficiency syndrome:Epidemiologic, clinical and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 100:92, 1984.
- 26- Pardo V., Aldana M., Colton RM., Fischl MA., Jaffe D., Moskowitz L., Hensley GT., Bourgoignie

- JJ.: Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 101:429, 1984.
- 27- Abrams DI., Chinn EK., Lewis BJ., Volberding PA., Conant MA., Townsend RM.: Hematologic manifestations in homosexual men with Kaposi's sarcoma. *Am J Clin Pathol* 81:13, 1984.
- 28- Schneider DR., Picker LJ.: Myelodysplasia in the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 84:144, 1985.
- 29- Ho JL., Poldre PA., Mc Eniry D., Howley PM., Syndman DR., Rudders RA., Worthington M.: Acquired immunodeficiency syndrome With progressive multifocal leucoencephalopathy and monoclonal B-cell proliferation. *Ann Intern Med* 100:693, 1984.
- 30- Grody WW., Fligel S., Naeim F.: Thymus involution in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Clin Pathol* 84:85, 1985.
- 31- Seligman M., Chass L., Fakey JL., et al: AIDS-An immunologic reevaluation. *N Engl J Med* 311:1286, 1984.
- 32- Ho DD., Kaplan JC.: Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection and prospects for control. *Yale J Biol Med* 60:589, 1987.
- 33- Sarngadharan MC., Papovic M., Branch L., et al: Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. *Science* 224:506, 1984.
- 34- Darrow WW., Jaffe HW., Broff E., et al: AIDS in a cohort of homosexual men. Preseutation at 24 th interscient conference an antimicrobiol agents and chemotherapy. Washington DC, 1984.
- 35- Kaplan JC., Sarmaik S., et al: Transfusion induced immunologic abnormalities not related to AIDS. *N Engl J Med* 313:1227, 1985.
- 36- Wenstrom KD., Gall SA.: HIV infection in women. *Obstet Gynecol Clin North Amer* 16:627, 1989.
- 37- Booss J., Harris SA.: Neurology of AIDS virus infection: A clinical classification. *Yale J Biol Med* 60:537, 1987.
- 38- Ommaty R.: AIDS'te teşhis, tedavi ve korunma. *Ankara Eczacı Odası Bült.*9:42, 1987.
- 39- Mortimer PP., Parry JV., Mortimer JY.: Which anti-HTLV-III/LAV assays for screening ano confirmatory testing. *Lancet* 1:873, 1985.
- 40- Vironostica Anti-HTLV-III-Work sheet, Microelisa system, from Organon Teknika 1985.
- 41- Hsiung GD.: Perspectives on retroviruses and the etiologic agent of AIDS. *Yale J Biol Med* 60:505, 1987.