

İNSAN İMMÜN YETMEZLİK VİRUSUNUN SERÜVENİ: NEREDEN NEREYE?

THE ADVENTURE OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS:
FROM WHERE TO WHERE?

Gülşen ÖZKAYA*

ÖZET: Çağımızın vebası olan HIV'in kökeni nedir? HIV primatlardan mı insana geçti, yoksa 1950'li yıllarda Afrika'da yapılan çocuk felci aşılama sırasında mı insana bulaştı? Primatların taşımakta olduğu viruslar insanlık için yeni tehditler doğurabilir mi? Güncel bilgiler eşliğinde derlenmiş bu makalede, bu soruların yanıtları tartışılmaya çalışılmıştır.

Anahtar sözcükler: İnsan immün yetmezlik virusu, HIV, HIV'in kökeni

ABSTRACT: What is the origin of HIV as the plaque of our age? What was the way of transmission? Did it just cross from the primates to the human being or has it been introduced accidentally during the polio vaccine trials period in Africa? Is there any other risks in front of the human being, originating from the primates harbouring other viruses. In this review article, it has been tried to give up to date and scientific answers to these kinds of questions.

Key words: Human immunodeficiency virus, HIV, HIV origin.

G İ R İ Ş

İlk kez 1981 yazında Amerika'da, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından 31 homoseksüel erkekte *Pneumocystis carinii* (yeni taksonomiye göre *Pneumocystis jirovecii*) pnömonisinin geliştiğinin bildirilmesiyle, tiyatro sahnesinin perdelerini tüm dünyaya, en azından yakın bir gelecekte kapanmamak üzere açan insan immün yetmezlik virusu (HIV) karşısında insanlık şu ana değin hiç de azımsanmayacak başarılar göstermiştir¹. Gerçekten de kazanılmış immün yetmezlik sendromunun (AIDS) tanımlanmasından sadece iki yıl sonra, yani 1983 yılında Fransa Pasteur Enstitüsü'nden Luc Montagnier ve arkadaşları enfeksiyon etkeni virusu izole etmeyi başarmış ve 1985 yılından itibaren de ilk antiretroviral ilaç olan zidovudin klinik kullanıma sunulmuştur^{2,3}. Günümüzde yüksek düzeyde (highly) aktif antiretroviral tedavi ile birlikte HIV enfeksiyonu tamamen iyileşmese de, en azından ölümcül bir hastalık olma kategorisinin dışına çıkmıştır.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Ünitesi, Ankara.

Bu virusun ilk tanımlandığı andan itibaren, nereden geldiği ile ilgili sorular da sorulmaya başlanmış, ancak HIV'in kökenine yönelik çalışmalar, moleküler yöntemlerdeki gelişmelere paralel olarak özellikle son yıllarda hız kazanmıştır. Bu makalede, HIV ile ilgili bazı temel bilgiler verildikten sonra HIV'in kökenine yönelik çalışmaların ve bu konuyla ilgili polemiklerin kronolojik sıraya göre tartışılması ve böylelikle sorularla yanıtlarının bilim dünyasında yarattığı heyecanı okuyucunun da yeniden yaşaması amaçlanmıştır.

HIV EPİDEMİYOLOJİSİNDE SON DURUM

Günümüzde HIV/AIDS hastalarının sayısındaki ve AIDS'e bağlı ölümlerdeki artış ne yazık ki hala devam etmektedir. Birleşmiş Milletler HIV/AIDS Programı (UNAIDS) ve Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) Aralık 2005 verilerine göre dünyada HIV/AIDS tanısı ile izlenmekte olan 40.3 milyon kişi bulunmaktadır⁴. Bunların 38 milyonunu erişkinler, 2.3 milyonunu da 15 yaş altı çocuklar oluşturmaktadır. 2005 yılı içinde 4.2 milyonu erişkin ve 700.000'i de çocuk olmak üzere 4.9 milyon kişi HIV ile yeni enfekte olmuştur. Yine sadece 2005 yılı içinde 2.6 milyonu erişkin ve 570.000'i çocuk olmak üzere toplam 3.1 milyon kişi AIDS nedeniyle yaşamını yitirmiştir. HIV/AIDS'in dünya coğrafyasındaki dağılımına bakıldığında HIV/AIDS hastalarının %90'ının gelişmekte olan ülkelerde ve daha da önemlisi %70'inin Afrika'da yaşamakta olduğu dikkati çekmektedir. Sahra-altı Afrika'da yaşamakta olan 25.8 milyon kişi en büyük HIV/AIDS hastası grubunu oluşturmaktadır. Bu coğrafyayı 7.4 milyon HIV/AIDS hastası ile Güney ve Güneydoğu Asya takip etmektedir. Enfeksiyon kontrolünde önemli bir değişiklik olmadığı takdirde, UNAIDS/WHO, 2010'da HIV/AIDS tanısı ile izlenmekte olan 95 milyon kişinin olacağını öngörmektedir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı verilerine göre 1 Ekim 1985-31 Aralık 2005 tarihleri arasında toplam 2254 HIV/AIDS olgusu saptanmıştır⁵. Bunların 51'ini 15 yaş altı çocuklar oluşturmakta ve hastalık erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha sık saptanmaktadır.

HIV ÇEŞİTLİLİĞİ

HIV ile enfekte olan ve antiretroviral tedavi kullanmayan bir insanda ortalama HIV plazma yükü 1 milyarın üstünde değerlere ulaşabilir. Plazma yarılanma ömrü sadece 6 saat olan HIV'in günlük yapım-yıkım döngüsü de çok hızlıdır. Öyle ki hergün yapılan on virusun dokuzu yıkılır. Bütün bu özelliklerine ek olarak, replikasyonunda kullandığı revers transkriptaz enziminde ekzonükleaz yani "proof reading" aktivitesi olmayan ve bu nedenle her bir genom replikasyonu sırasında ortalama bir mutasyonun ortaya çıkmasına neden olan bu virusun, büyük bir çeşitlilik göstermesi kaçınılmaz bir sonuçtur. HIV'in sık mutasyon geçirmesinde elbetteki konağın bağışıklık sisteminin yarattığı selektif baskının da etkisi vardır. Öyle ki konağın immün yanıtından kaçarak aktivitesini devam ettirme eğiliminde olan virus, bunun yollarını ararken mutasyonlardan yardım alacaktır⁶. Bütün bu özelliklere bağlı olarak HIV, hızlı bir değişim eğilimi sergiler.

HIV'in sınıflandırılması filogenetik dizilim farklılıklarına göre yapılır. Buna göre HIV'in, HIV-1 ve HIV-2 olmak üzere iki tipi bulunur. HIV-1 ayrıca M ("main", ana), O ("outlier", diğer) ve N ("novel", yeni veya M ve O dışı) olmak üzere 3 alt gruba

ayrılır. Dünyadaki pandemiden sorumlu olan HIV-1 M grubu A'dan K'ye kadar olmak üzere 9 alt tipe ("clade") ayrılır. HIV-2 de 8 alt tipe (A-H) ayrılmaktadır. HIV-2'nin A ve B alt tipleri sırasıyla A1, A2 ve B1, B2 olmak üzere alt-alt tiplere ayrılır⁷. İnsan organizmasında bulunan HIV-1 tip ve alt tiplerinin, HIV'e özgü sıradışı yüksek mutasyon hızı nedeniyle çeşitlenmesi ve bunların birbirleriyle rekombinasyonlar oluşturması sonucunda dolaşan rekombinan formlar ("circulating recombinant form", CRF) oluşmuştur. Şu ana değin HIV-1'de 15 CRF tanımlanmıştır⁸. Mutasyon ve rekombinasyonlar, HIV'in çeşitlenmesinde rol oynayan en önemli faktörlerdir.

Avrupa ve Amerika gibi gelişmiş ülkelerde en sık görülen HIV-1 alt tipi B'dir ve doğal olarak da aşı çalışmaları ile antiretroviral ilaç direnç çalışmaları ağırlıklı olarak bu tiplerle yapılmaktadır. Fakat HIV'in en sık görüldüğü Afrika'daki olguların %55'inden C, %31'inden A ve %7'sinden D alt tipi sorumludur ve B alt tipi olguların sadece %3'ünde saptanmaktadır⁷. Yapılmakta olan çalışmalarla, HIV gerçeği arasındaki bu çelişki, politik ve ekonomik gücün sağlık alanındaki etkilerinin uzantılarını gösteren bir ironidir.

Şu ana değin HIV-1 grup N sadece Kamerun'lu iki olguda, grup O da Kamerun, Gabon ve Ekvatoryal Gine'den bildirilmiştir. HIV-2 ise özellikle Batı Afrika ve Hindistan'da yaygındır⁹.

HIV KÖKENİNE YÖNELİK ÇALIŞMALAR

1983 yılında HIV-1'in ve 1986 yılında da HIV-2'nin tanımlanmasıyla eş zamanlı olarak HIV'in kökenine yönelik çalışmalara da başlanmıştır⁹. Belli bir zaman süreci içinde bir genetik materyalin belli bir hızda değişikliğe uğradığı prensibine dayanan moleküler saat prensibinin uygulanmasıyla, HIV'in insana ilk kez ne zaman bulaştığının anlaşılabilceği düşüncesi, bazı bilim çevrelerinde kabul görmüş fakat hemen sonra HIV'in kendine has özellikleri nedeniyle bu girişimin hiç de kolay olmayacağı anlaşılmıştır.

En önemli sorunlar; HIV replikasyonu sırasında insersiyon, delesyon ve rekombinasyonların çok yüksek bir hızda ortaya çıkması ve konağa özgül açıklanamayan bazı özellikler nedeniyle, bazı insanlarda hastalık progresyonunun hızlı, bazılarında yavaş olması ve bunun da virus üzerindeki selektif baskıyı etkilemesiydi. Ayrıca bu virusun yeni bir konak türüne geçtiğinde, mutasyon hızını düşürdüğü, ama yeni konakla biraz zaman geçirip ona alıştıktan sonra mutasyon hızını artırma yetisine sahip olduğu da biliniyordu. 1983 yılından itibaren moleküler saat analizi, bu sorunlar gözönüne alınarak kalibre edilmeye çalışıldı. Peki hangi viral gen ile çalışılacaktı? Viral zarfın V3 lupunun ileri derecede fonksiyonel ve immünojenik olması nedeniyle en sık dizi analizi bu proteini kodlayan genle (*env*) yapılıyordu. Bu nedenle de en çok deneyim bu gen bölgesinin analizinde kazanılmıştı ve göreceli olarak daha çok merkezde bu analiz yapılabiliyordu. Fakat *env* geninin V3 lupunu kodlayan bölgesindeki mutasyon hızının HIV-1 M grubu D alt tipinde hızlı, A ve B'de orta hızlı ve C'de ise yavaş olduğu, yani mutasyon hızının heterojen olduğu da biliniyordu. Ancak bu sorunun belli alt tiplerin moleküler saat analizine alınmasıyla aşılabileceğine karar verildi. En son sorun, moleküler saat analizinde hangi yöntemin kullanılacağı ile ilgiliydi ve sonunda en uygun

yöntemin bir ataya ait genetik uzaklığa göre ayrılma hızının linear regresyon analizi olacağına karar verildi. Fakat bu sefer karşılaşılan en önemli sorun linear regresyon analizi için gerekli olan atanın, HIV için var olmamasıydı.

Bunun üzerine, Atlanta Emory Üniversitesi'nde çalışmakta olan André Nahmias isimli bilim adamı, insan immün sistem genetiğine yönelik çalışmalar için 20. yüzyılın ortalarında Afrika'nın çeşitli bölgelerinden toplanmış olan 1200 plazma örneğini, HIV varlığı açısından 1986 yılında taramaya karar verdi ve 1959 yılına ait bir plazma örneğinden HIV'i izole etmeyi başardı¹⁰. Bu bulgunun doğrulanması amacıyla plazma örneği New York'taki Aaron Diamond AIDS Araştırma Merkezi direktörü David Ho'nun laboratuvarına gönderildi. David Ho ve doktora sonrası öğrencisi Tuofu Zhu, yaptıkları polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizinde 4 küçük fragman saptadılar ve bunların dizi analizini yaparak, New Mexico Los Alamos Ulusal Laboratuvarı'nda çalışan Bette Korber isimli bilim kadını ve İngiltere'deki Nottingham Üniversitesi'nde çalışan Paul Sharp isimli bilim adamına eş zamanlı olarak gönderdiler. Her iki merkez de, Zaire'ye (şimdiki adıyla Kongo Demokratik Cumhuriyeti) ve 1959 yılına ait bu suşun (ZR59), HIV-1 B, D ve F alt tiplerinden hemen sonra ortaya çıkmış bir HIV-1 suşu olduğunu bildirdi¹¹. David Ho, aynı yıl HIV ile ilgili çalışmalarından dolayı Times Dergisi tarafından yılın adamı seçildi.

ZR59 virusunun yani bir atanın bulunmasıyla, moleküler saat analizi HIV için kalibre edilebildi. 1981 yılından itibaren, alınma tarihinin bilindiği HIV-1 suşları arasından rekombinasyon varlığı saptanan suşlar çıkarılarak 159 HIV-1 izolatının *env* geninin dizi analizi yapıldı. Paralel bağlı süper bilgisayarlar kullanılarak ve evrim hızını kendi kendine kontrol edebilen Bayesian yaklaşımı yardımıyla linear regresyon analizi yapıldı ve HIV-1'in ilk ortak atasının insanda 1931 yılında (%95 güvenlik aralığı ile 1915-1941 yılları arasında) ortaya çıktığı Bette Korber tarafından bildirildi¹².

Peki bu bilgi bize ne ifade etmektedir? Son ortak atanın ortaya çıkış tarihi, sadece bu viral kolun ne zaman ortaya çıktığının belirlenmesinde faydalıdır. Öte yandan virusun şempanzelerden insanlara ne zaman geçtiği hakkında bir fikir vermemektedir. Bu bulaş olayının ne zaman meydana geldiğine yönelik olarak üç hipotez öne sürülmüştür. Birinci hipoteze göre virus şempanzelerden insanlara, insanların yiyecek bulmak için şempanzeleri avlaması sırasında, 1800'lü yıllarda veya 1900'lü yılların başlarında geçmiş olabilir. Daha sonra virus 1930'lu yıllara kadar izole, küçük ve yerel bu insan topluluğunda kalmış, bu tarihten itibaren de diğer insan topluluklarına yayılmaya ve çeşitlenmeye başlamıştır ("Erken Bulaş" hipotezi). Bu durumda, Afrika'daki sosyoekonomik ve politik değişiklikler virusun insanlara yayılma hızında artmaya neden olmuş olabilir. İkinci hipoteze göre virus şempanzelerden insanlara 1930'lu yıllar civarında geçmiş ve hemen insan toplumunda yayılmaya ve çeşitlenmeye başlamıştır ("Bulaş Hemen Epidemi Yapar" hipotezi). Son hipoteze göre, şempanzelerden insanlara 1940-1950'li yıllarda birçok SIV suşu bulaşmıştır ("Paralel Geç Bulaş" hipotezi)¹³. Paralel bulaşın poliovirus aşılarını kontamine eden çok sayıda SIV sonucu geliştiği öne sürülmüştür. Bu son hipoteze aşağıdaki bölümlerde detaylı biçimde yer verilmiştir.

HIV ENFEKSİYONU ZOONOTİK BİR ENFEKSİYON MUDUR?

Bu sorunun yanıtını tartışmadan önce, HIV ve SIV ile ilgili bazı gerçeklerin hatırlanması uygun olacaktır. Öncelikle insan HIV'in doğal konağı değilken, primatlar SIV'in doğal konağıdır. Bu yargıya varılmasını SIV'le ilgili bazı gözlemler sağlamıştır. Şöyle ki, SIV doğal konağında asemptomatik seyrederken, diğer bir primat türüne bulaştığında immün yetmezlik semptomlarına neden olmaktadır. Bilindiği gibi HIV de insanda ciddi semptomatik etkileri olan bir virustur. Bir diğer hatırlanması gereken gerçek, bir primat türüne özgü SIV'in aynı türün üyeleri arasında farklılık göstermezken, bir başka primat türüne geçtiğinde, yani doğal konağını değiştirdiğinde, bir duraksama sürecinden sonra çok hızlı mutasyonlar geçirerek farklılaşma eğilimine girmesidir. "Yıldız patlaması" şeklinde mutasyonlar olarak adlandırılan bu fenomenin en önemli sonucu, bu mutant virusların rekombinasyonları sonucunda çeşitli SIV CRF'lerinin ve alt tiplerinin ortaya çıkabilmesi olasılığıdır¹⁴.

İlk kez 1987 yılında, Amerika Birleşik Devletleri Bethesda Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde Genoveffa Franchini isimli bilim kadınının önderliğinde, şempanze (*Pan troglodytes troglodytes*), makak (*Cercopithecidae*), yeşil maymun (*Chlorocebus*) ve kurumlu ("sooty") mangabeylerden (*Cercocebus atys atys*) izole edilmiş olan, sırasıyla maymun T lenfotropik virusu (STLV) tip IIIcpz, STLV tip IIImac, STLV tip IIIagm ve STLV tip IIImm'nin tam dizi analizi elde edildi¹⁵. Yine aynı ekip tarafından HIV-1 ve HIV-2'nin, adı daha sonra SIV (maymun immün yetmezlik virusu) olarak değiştirilen bu virustan köken aldığı gösterildi. Ancak bu güçlü kanıtlara dayanılarak HIV enfeksiyonunun zoonotik bir enfeksiyon olduğu net bir biçimde söylenebilir mi? Bir enfeksiyonun zoonotik bir olduğunu söyleyebilmek için beş kriterin karşılanması gerekir. Bunlar virus ve atası arasındaki viral genom organizasyonunun benzer olması, filogenetik ilişki varlığı, doğal konakta virusun prevalan olması, coğrafik ko-insidans ve son olarak da ikna edici bir bulaş yolu varlığıdır¹⁴.

Bu kriterlerin karşılandığı ilk insan lentivirusu HIV-2'dir. Gerçekten de HIV-2 ve SIVsm (kurumlu mangabey) arasında benzer bir genom yapısı vardır ve *vpx* geni sadece bu iki virusta bulunmaktadır. Bu iki virus filogenetik olarak yakın ilişkilidir ve Batı Afrika'daki kurumlu mangabeylerin %22'si SIVsm ile enfektir. Ayrıca kurumlu mangabeyler Senegal ile Fildişi Sahilleri arasında yaşarken, HIV-2 de Senegal, Fildişi Sahilleri, Guinea Bissau ve Guinea Conakry'de yaygındır. Günümüzde dahi kurumlu mangabeylerin etlerinin yiyecek amaçlı tüketilmeye ve evcil hayvan olarak beslenmeye devam etmesi, bulaş yoluna ilişkin ikna edici bir kanıt sunmaktadır¹⁴.

Peki HIV-1 açısından durum nedir? HIV-1 ve SIVcpzUS viral genomları, organizasyon açısından benzerdir ve sadece bu iki virusta *vpu* geni vardır. Her iki virusun arasında filogenetik bir ilişki olduğu da kanıtlanmıştır. Dünyada sadece Ekvator Gine'si, Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Kamerun ve Gabon'da HIV-1 M, N ve O grupları insan toplumunda ko-sirkülasyon göstermekte ve ayrıca yine sadece bu bölgelerde M grubu en çok çeşitliliği göstermektedir. Bu bölgedeki *Pan troglodytes troglodytes* maymunlarında SICcpzUS enfeksiyonunun prevalansı %2-10'dur. Şempanze avcılığı ve deri yüzme eylemleri özellikle Afrika ülkelerinde hala yaygın olmaya devam etmektedir ve bu da ikna edici bir bulaş yoludur¹⁴.

BULAŞ YOLU İLE İLGİLİ SORULAR

İnsana SIV Bulaşı İlk Kez Nerede Gerçekleşti?

Yukarıda da belirtildiği gibi HIV-1 bulaşı ilk kez Ekvator Ginesi, Kongo Demokratik Cumhuriyeti, Kamerun ve Gabon'da gerçekleşmiştir. Özellikle Kamerun'daki HIV-1 grup N ve SIVcpz'deki *env* ve *nef* genlerinin birbirlerine ileri derecede benzediği bilinmektedir. İnsana HIV-2 bulaşı ise Batı Afrika ülkelerinden Senegal, Fildişi Sahilleri, Guinea Bissau ve Guinea Conakry'de gerçekleşmiştir.

İnsan Toplumu SIV ile Kaç Kez Karşılaştı?

HIV-1 M grubu, insanın *Pan troglodytes troglodytes* şempanzesiyle bir kez teması sonrası, türün değişmesiyle birlikte gerçekleşen yıldız patlaması fenomeni sonucu çeşitlenmiştir. HIV-1 N ve O grupları da aynı şempanze türüyle birer kez temas sonrası insana bulaşmıştır. HIV-2 ise SIVsm virusunu taşıyan kurumlu mangabeylerle insanın en az dört kez teması sonrası ortaya çıkmıştır. Bu bilgilere göre insan toplumunun en az 7 kere SIV ile karşılaştığı söylenebilir¹⁰.

İnsana SIV Nasıl Bulaştı?

İnsana SIV'in nasıl bulaştığını açıklamaya yönelik iki teori bulunmaktadır. İlk teoriye göre, virüsü taşıyan primatin kanıyla kütanöz veya müköz yolla temas sonucu bulaş gelişmiştir. Günümüzde Afrika ülkelerinde hala maymun ve şempanze avcılığının devam etmesi ve çoklu teması desteklemesi, bu teoriyi geçerli kılmaktadır. Diğer teoriye göre, HIV-1 M grubunun kökeni olan SIVcpz insana, 1950'li yılların sonunda Belgian Congo'da yapılan oral poliovirus (OPV) aşı çalışmalarıyla bulaşmıştır. Benzer şekilde Orta Batı ve Batı Afrika'da yapılan OPV aşılama sırasında da, sırasıyla HIV-1 N ve O grupları ile HIV-2'nin kökeni olan SIVsm bulaşmıştır (16). Bu son teorinin öne sürülmesi, tahmin edileceği üzere bilim dünyasında özellikle de bu aşı çalışmalarında bulunan ve doğal olarak tartışmada taraf olan gruplarla bu teoriyi öne sürenler arasında fırtınaların kopmasına neden olmuştur.

SIV İnsana Gerçekten de OPV Aşı Çalışmaları Sırasında mı Bulaştı?

Bu teori ilk kez İngiliz gazeteci Edward Hooper tarafından öne sürüldü. Afrika'da Lindi Kampı'nda OPV aşı çalışmalarını yapan Stanley Plotkin'in günlüğünü elde etmeyi başaran Hooper, bu günlüğe göre 1956-58 yılları arasında 416 şempanze ile çalışıldığını öğrendi. Bu şempanzelerin 80 tanesinin böbreği, bir milyon OPV aşısının yapımı için kullanılmıştı. Üstelik bu şempanzelerden bir tanesinin erişkin olduğu (>15 yaş), yani dolaylı olarak da olsa, cinsel yolla bulaşan SIV'i taşıyor olma olasılığının bulunduğu da belirtilmişti. Günlükte CHAT tipi OPV aşısı kullanıldığı belirtiliyordu ve Hooper'a göre bu "CHympanzee ATtenuated" (şempanzeden atenüe edilmiş) kelimelerinin ilk iki harfinin kısaltmasıydı! Edward Hooper bu bilgileri ve yorumlarını 1999 yılında "The River" isimli kitabında yayınladı.

Edward Hooper'ın kitabına ve makalesine bilim dünyasının yanıtı gecikmedi¹³. Bette Korber'in Stanley Plotkin ile yaptığı karşılıklı görüşmeye ve Stanley Plotkin'in laborantı Fritz Deinhardt'in verilerine göre, OPV aşı çalışmasında kullanılan

şempanzelerin %80'den fazlası 4 yaşın altındaydı ve yaş aralığı 1-10 yıldı. On beş yaş üstü şempanze kampta bulunmamaktaydı. Evcil erişkin şempanzelerde SIVcpz pozitifliği oranının %7'nin altında olması ve bu çalışmada erişkin şempanze bulunmaması nedeni ile kullanılan şempanze böbreklerinin SIV ile enfekte olma olasılığı yok denecek kadar düşüktü. Öte yandan SIV ile enfekte tek bir şempanze böbreğinin HIV bulaşı açısından yeterli bir kaynak olabileceği düşünülebilirdi; ancak bu şempanze böbreğindeki SIV'in, günümüzdeki HIV-1 çeşitliliğini yaratabilmesi için, çok sayıda SIV çeşidini barındırıyor olması gerekirdi ve bu da doğal konakta SIV'in çeşitlenmeme eğilimine ters düşmekteydi. Buna karşın makalenin sonunda, akla uygun gelmemekle birlikte, OPV hipotezinin tam olarak dışlanamayacağı da belirtilmekteydi.

Bütün bu gelişmeler üzerine, tartışmaların merkezindeki isim, Stanley Plotkin, "Philosophical Transactions of the Royal Society of London" dergisinde "Untruths and consequences: the false hypothesis linking CHAT type 1 polio vaccination to the origin of human immunodeficiency virus" (Güvensizlik ve sonuçları: CHAT tipi polio aşısını, insan immün yetmezlik virusunun kökenine bağlayan yanlış bir hipotez) başlıklı makalesini yayınladı¹⁷. Makale; "Bu makale hayatım boyunca yazdığım en tuhaf makale." cümlesiyle başlıyordu. Stanley Plotkin, bir bebeğin gaita örneğinden elde edilen SM N-90 adlı tip 1 poliovirustan CHAT tip 1 polio aşısını elde ettiklerini, bunu şempanze değil maymun böbreğinde ürettiklerini, Belgian Congo kampındaki şempanzeleri sadece aşının nörovirölans testlerini yapmak için kullandıklarını ve CHAT'in ilk iki harfinin de, "The River" kitabında belirtildiği gibi "Chympanzee"den değil, virusu izole ettikleri bebeğin adı olan "CHarletton"dan kaynaklandığını belirtiyordu! Tüm pasajlar, şempanzeden değil, Rhesus ya da babun maymun böbreklerinden yapılmıştı. Lindi'de şempanzelere önce atenüe OPV aşısı, daha sonra da paralitik OPV verilerek aşının koruyuculuğu değerlendirilmiş ve bu şempanzelerin böbrekleri hiçbir çalışmada kullanılmamıştı. Ayrıca Stanley Plotkin çalıştıkları şempanzelerin *Pan troglodytes troglodytes* değil, *Pan troglodytes schweinfurthii* ve *Pan paniscus* olduklarını da vurguluyordu. Her ne kadar aşılamanın yapıldığı merkezlerle ilk HIV olgularının görüldüğü yerler aynı olsa da, OPV aşı çalışması büyük oranda çocuklara yapılırken, HIV olguları erişkindi. Son olarak makalede, OPV aşı çalışmasına katılan tüm çalışanların şempanze böbrekleriyle hiç çalışmadıklarına dair bir belge imzaladıkları bilgisi verilmişti.

İnsana SIV Nasıl Bulaştı? Son Nokta

HIV'in OPV ile bulaşıp bulaşmadığı konusundaki tartışmalara Arizona Üniversitesi Ekoloji ve Evrimsel Biyoloji Departmanı'nda çalışmakta olan Michael Worobey adlı bilim adamı son noktayı koydu¹⁸. 2000 yılı Ocak ayında Kongo Demokratik Cumhuriyeti'nin Kisangani şehri (eski adıyla OPV aşı çalışmalarının yapıldığı en büyük merkezlerden biri olan Stanleyville) yakınlarındaki Wanierukula'da WD Hamilton ve Michael Worobey başkanlığında yapılan çalışmada, Kisangani yağmur ormanlarında yaşayan dominant şempanze türünün (*Pan troglodytes schweinfurthii*) 34 üyesinin fekal örneğinin incelemesinde SIVcpz viral RNA saptanamamıştı. Buna karşılık, 10 şempanzeden eş zamanlı olarak alınan idrar örneklerinin ikisinde HIV-1 kor proteini p24 ile güçlü çapraz reaksiyon

veren bir bant saptandı. Bunun üzerine Worobey, 2003 yılında Şubat ayında Kisangani'deki şempanzelerde HIV-1'in kökeni olan ve OPV aşı çalışmalarında kullanılmış olduğu Stanley Korobey tarafından da doğrulanan *Pan troglodytes schweinfurthii*'de SIVcpz'nin varlığını araştırmak üzere, bir saha çalışması başlattı. Kisangani'deki 3 bölgeden elde edilen 97 fekal örneğin bir tanesinde SIVcpz viral RNA pozitifliği saptandı. Bu sonuç, Kisangani'deki şempanzelerde SIVcpz'nin varlığını destekliyordu. Bu virus ile HIV-1 M, N ve O gruplarının filogenetik analizi yapıldığında ise, bu virusun, filogenetik olarak HIV-1'e çok uzak olduğu ve HIV-1'in kökeni olmadığı anlaşıldı. Böylelikle HIV bulaşında OPV aşılmasının rolüyle ilgili olarak öne sürülen teori dışlanmış oldu.

HIV EPİDEMİSİ NEDEN ANCAK 20. YÜZYILIN SONUNDA ORTAYA ÇIKABİLMİŞTİR?

HIV-1'in atasının insanda ilk kez 1931 yılında (1915-1941) ve dünyadaki pandemiden sorumlu HIV-1 M grubunun da ilk kez 1959 yılında ortaya çıktığını biliyoruz. Buna karşılık ilk AIDS olgusunun ancak 1981 yılında saptanabilmesinin ve yine ancak 20. yüzyılın sonunda pandemi gelişmesinin nedeni ne olabilir? Diğer bir deyişle 20. yüzyılın sonunda ne oldu ki, HIV pandemi yapabildi?

Yirminci yüzyıl insanlığın aydınlanma çağı olmuştur. Bu yüzyılın özellikle ikinci yarısında ve yine özellikle tıp ve teknoloji alanında elde edilen başarılar, insanın günlük yaşamına önemli ve doğrudan katkılarda bulunmuştur. Öte yandan, gelişmiş ülkelerin gerisindeki az gelişmiş ülkeler, gelişmiş ülkelerin elde ettikleri bu başarılarla biraz daha geride kalmış ve biraz daha fakirleşmiştir. HIV'in işte tam da bu koşullarda ve az gelişmiş ülkelerde epidemi yapmış olması, enfeksiyonun insanların içinde bulundukları sosyal, kültürel ve ekonomik gerilemeyle açıklanabilir. Örneğin, belki de AIDS olguları Afrika'da 20. yüzyılın ilk yarısından itibaren görülmeye başlanmıştı, fakat bu ülkelerde sağlık ve teknoloji alanındaki gerilik, hastalığın tanınmasını engellemişti. Yine Afrika'da, ekonomik koşullardaki gerileme seks işçiliğinin yaygınlaşmasına ve bu da HIV epidemisinin ortaya çıkışına katkıda bulunmuş olabilir. Gelişmiş ülkelerdeki sosyal ve kültürel değişim de beraberinde çoklu cinsel eş tercihinin ve intravenöz ilaç bağımlılığı insidansında artışı getirmiştir, ve biliyoruz ki bunların tümü HIV bulaş potansiyelinin olduğu yollardır. Epidemiden sorumlu bir diğer neden de, artmış refah düzeyinin beraberinde turistik seyahatlerin yaygınlaşmasına neden olması ve bunun da virusun farklı coğrafyalara bulaşını hızlandırması olasılığıdır¹⁴.

GELECEKTE BİZİ NELER BEKLİYOR?

Güncel bilimsel bilgilere göre şu anda, *Cercopithecus* (SIVsyk, SIVblu, SIVhoest, SIVsun, SIVdeb ve SIVmon), Afrika yeşil maymunu (SIVagmVer, SIVagmGri, SIVagmSab ve SIVagmTan), beyaz gözkapaklı mangabey (SIVsm ve SIVrcm), *Miopithecus* (SIVtal), Colobus (SIVcol), *Mandrillus* (SIVmnd ve SIVdrl), şempanze (SIVcpz), kurumlu mangabey (SIVsm), *Erythrocebus* (SIVagmSab) ve babunların (SIVagmVer) SIV'in doğal konağı oldukları, günümüzde hala derisini ve etini kullanmak amacıyla primat avcılığının devam ettiği ve bunlardan bazılarının

da evcil hayvan olarak beslendiği bilinmektedir¹⁹. Bu primatlarda, doğal konak oldukları SIV enfeksiyonu elbette asemptomatik seyirli olacaktır ve bu özelliğin doğal sonucu olarak SIV ile enfekte bu hayvanlar yanlışlıkla sağlıklı olarak kabul edilecektir. Bu potansiyel riskli ve süregiden yüksek riskli temaslar sonucunda, SIV doğal olmayan konağına yani insana bulaştığında, kısa bir yeni konağa alışma sürecinden sonra yıldız patlaması fenomeniyle virusta hızla çeşitlenmeler gelişecek ve belki de insanlığı tehdit edebilecek yeni hastalıklar ortaya çıkacaktır. Bu nedenle, HIV ile mücadele devam ederken, insanların yeni zoonotik enfeksiyonlar, bulaş yolları ve riskler konusunda eğitilmesine de önem verilmeli ve bu sefer mücadeleye, HIV'de olduğu gibi ancak düşman ortaya çıktıktan sonra değil de, insana bulaş öncesi süreçte başlanabilmelidir.

KAYNAKLAR

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Twenty-five years of HIV/AIDS-United States, 1981-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2006; 55: 585-9.
- Gallo RC, Montagnier LM. The discovery of HIV as the cause of AIDS. N Engl J Med 2003; 349: 2283-5.
- Clay PG, Dong BJ, Sorensen SJ, Tseng A, Romanelli F, Antoniou T. Advances in human immunodeficiency virus therapeutics. Ann Pharmacother 2006; 40: 704-9.
- http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/epi_update2005_en.pdf5
- <http://www.saglik.gov.tr>
- Lever AM, Jeang KT. Replication of human immunodeficiency virus type 1 from entry to exit. Int J Hematol 2006; 84: 23-30.
- Spira S, Wainberg MA, Loemba H, Turner D, Brenner BG. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. J Antimicrob Chemother 2003; 51: 229-40.
- Viswapoka U, Tovanabutra S, Currier JR, et al. Circulating and unique recombinant forms of HIV type 1 containing subsubtype A2. AIDS Res Hum Retroviruses 2006; 22: 695-702.
- McCutchan FE. Global epidemiology of HIV. J Med Virol 2006; 78: 7-12.
- Nahmias AJ, Weiss J, Yao X, et al. Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959. Lancet 1986; 1: 1279-80.
- Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature 1998; 391: 594-7.
- Korber B, Muldoon M, Theiler J, et al. Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. Science 2000; 288: 1789-96.
- Hillis DM. AIDS. Origins of HIV. Science 2000; 288: 1757-9.
- Hahn BH, Shaw GM, De Cock KM, Sharp PM. AIDS as a zoonosis: scientific and public health implications. Science 2000; 287: 607-14.
- Franchini G, Gurgu C, Guo HG, et al. Sequence of simian immunodeficiency virus and its relationship to the human immunodeficiency viruses. Nature 1987; 328: 539-43.
- Hooper E. Search for the origin of HIV and AIDS. Science 2000; 289: 1140-1.
- Plotkin SA. Untruths and consequences: the false hypothesis linking CHAT type 1 polio vaccination to the origin of human immunodeficiency virus. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 2001; 356: 815-23.
- Worobey M, Santiago ML, Keele BF, et al. Origin of AIDS: contaminated polio vaccine theory refuted. Nature 2004; 428: 820.
- Wolfe ND, Switzer WM, Carr JK, et al. Naturally acquired simian retrovirus infections in central African hunters. Lancet 2004; 363: 932-7.