

ÖZGE ALTINOK

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**ADENOVİRÜS 36’NIN BİR RİSK FAKTÖRÜ OLARAK
OBEZİTEDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI**

ÖZGE ALTINOK

**DANIŞMAN
PROF. DR. ALİ AĞAÇFİDAN**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2022



İTHAF

Çok sevdiğim anneme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilimsel gelişimime katkıda bulunan, değerli bilgi birikimiyle yolumu aydınlatan ve beni cesaretlendiren saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Ali AĞAÇFİDAN'a,

Mikrobiyoloji eğitimimim her aşamasında bana katkı sağlayan değerli hocalarıma,

Çalıştığım kurum olan İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda bana destek ve katkılarını esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Zeynep Çiğdem KAYACAN ve Prof. Dr. Yaşar Ali ÖNER'e, tez çalışmamın örneklerinin toplanması aşamasındaki katkılarından dolayı İstanbul Aydın Üniversitesi Medicalpark Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi AD.'nda görevli olan sayın Prof. Dr. Halil ALIŞ'a ve Dr. Öğr. Üyesi Süleyman BÜYÜKAŞIK'a,

Mikrobiyoloji laboratuvarında sabır ve desteklerini benden esirgemeyen teknisyen Melike ÖZDEMİR ve Batuhan TİLKİLİ'ye,

Çalıştığım İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde her zaman yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Mukaddes SİNAN ve Doç. Dr. Turan Onur BAYAZIT'a,

Çok sevdiğim, manevi desteğini her zaman hissettiğim anneme,

Çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
İTHAF.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adenovirüsün Genel Özellikleri	3
2.1.1. Adenovirüsün Sınıflandırılması	3
2.1.2. Adenovirüsün Yapısı.....	4
2.1.3. Adenovirüsün Hücre İçine Girişi ve Replikasyonu	5
2.1.4. Adenovirüsün Epidemiyolojisi ve Bulaş Yolları	7
2.1.5. Adenovirüs Patogenezi	8
2.1.6. Adenovirüs Enfeksiyonunda İmmün Yanıt.....	9
2.2. Adenovirüs İlişkili Hastalıklar	10
2.2.1. Solunum Sistemi Hastalıkları.....	10
2.2.2. Göz Hastalıkları	11
2.2.3. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları.....	11
2.3. Adenovirüs Enfeksiyonlarında Tanı	12
2.3.1. Elektron Mikroskopi	12
2.3.2. Antijen Saptama.....	13
2.3.3. Nükleik Asit Saptama Yöntemleri	14
2.3.4. Hücre Kültürü	15
2.4. Obezite	15
2.5. Obezitenin Nedenleri	16

2.5.1. Konvansiyonel Nedenler	16
2.5.2. Enfektobezite	16
2.5.2.1. Canine Distemper Virüs	17
2.5.2.2. Rous-associated Virus-7	17
2.5.2.3. Borna Disease Virüs	18
2.5.2.4. Scrapie Ajanı	18
2.5.2.5. SMAM-1	18
2.5.2.6. Adenovirüs-36	19
2.5.2.7. Adenovirüs-37	21
2.5.2.8. Adenovirüs-5	21
2.6. Adenovirüs 36 Nedenli Obezitenin Patofizyolojisi	22
2.7. Obezite ile İlişkili Adiponektinler	23
2.7.1. Leptin	24
2.7.1.1. Leptin ve Adenovirüs 36	25
2.7.2. Adiponektin	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Kan Örneklerinin Toplanması	29
3.2. Kan Örneklerinin Çalışılması	29
3.2.1. Kanda Adenovirus Antikorlarının Saptanması	29
3.2.1.1. Adenovirus-36 IgG ELISA Testinin Kit İçeriği	30
3.2.1.2. Adenovirus-36 IgG ELISA Testi Çalışma Prosedürü	30
3.2.2. Kanda Leptin Düzeyi Ölçümü	32
3.2.2.1. Leptin IgG ELISA Çalışma Protokolü	33
4. BULGULAR	35
4.1. Adenovirüs-36 IgG antikor değerlendirmesi	36
4.2. Leptin düzeylerinin değerlendirmesi	37
4.3. AdV-36 seropozitivitesi ile leptin düzeyinin karşılaştırılması	37
5. TARTIŞMA	39
KAYNAKLAR	44
HAM VERİLER	54
FORMLAR	55
ETİK KURUL KARARI	56
PATENT HAKKI İZNİ	57

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	58
ÖZGEÇMİŞ	59



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Viral DNA' nın genom üzerindeki mRNA sentez bölgeleri	6
Tablo 2-2: Obeziteye neden olan hayvan ve insan virüsleri	17
Tablo 3-1: Adenovirus ELISA kit içeriğinde bulunan reaktifler	30
Tablo 3-2: Leptin ELISA kit içeriğinde bulunan reaktifler.	32
Tablo 3-2: Standart Solüsyonların Hazırlanması	33
Tablo 4-1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler.	35
Tablo 4-2: Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özelliklerine ait ortalama değerler.....	35
Tablo 4-3: Adv-36 IgG pozitif ve negatif bireylerin leptin düzeyleri	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Adenovirüsün yapısı (6).	4
Şekil 2-2: Adenovirüsün hücre içine girişi ve replikasyonu (3).	6
Şekil 2-3: Viral replikasyon sırasında transkripsiyonu olan gen bölgeleri ve işlevleri (14).	7
Şekil 2-4: Adenovirüsün EM'deki morfolojisi (36).	13
Şekil 2-5: IFA yönteminin çalışma prensibi (37).	14
Şekil 2-6: Adenovirüs 36 tarafından indüklenen obezite mekanizması (76).	23
Şekil 2-7: Adenovirüs ve Leptin.	26
Şekil 2-8: AdV36'nın enfekte olmuş bireylerde etkilerinin altında yatan önerilen mekanizmalar (95).	27
Şekil 3-1: Adenovirüs-36 Ab IgG ELISA Kiti.	30
Şekil 3-2: Durdurma Solüsyonu Sonrası Mikroplak.	32
Şekil 3-3: Leptin ELISA Kiti.	32
Şekil 3-4: Leptin ELISA mikropلاغının durdurma solüsyonu sonrası	34
Şekil 4-1: Hasta ve kontrol grubunun Adenovirüs-36 IgG antikor pozitiflik yüzde dağılımı.	36
Şekil 4-2: Hasta ve kontrol grubunun leptin düzeyleri	37

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

AdV-36: Adenovirus tip 36

D-HAdV: D Grubu İnsan Adenovirüs

Ig G: İmmunglobulin G

G: Guanin

C: Sitozin

CAR: Coxackie Adenovirus Reseptör

MLP: Majör Geç Protein

GİS: Gastrointestinal Sistem

CMV: Sitomegalovirüs

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

IL: İnterlökin

IFN: İnterferon

IFA : İndirekt Floresan Antikor

RIA: Radyoimmunassay

EIA: Enzim Immunoassay

ELISA: Enzim-Linked Immunosorbent Assay

LA: Lateks aglütinasyon

CDV: Canine Distemper Virüs

RAV-7: Rous-Associated Virüs

BDV: Borna Dissease Virüs

BYD: Beyaz Yağ Dokusu

CRP: C-Reaktif Protein

ÖZET

Altınok Ö. Adenovirüs 36'nın Bir Risk Faktörü Olarak Obezitedeki Rolünün Araştırılması. "İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD. Doktora Tezi. İstanbul. 2022."

Bu tez çalışmasının amacı; vücut kitle indeksi 30'dan büyük olan ve obezite teşhisi konmuş hastaların ve vücut kitle indeksi 18,5'ten büyük ve 25'ten küçük olan sağlıklı kiloluların kan serumlarında Adenovirüs-36'ya karşı oluşmuş İmmunglobulin G varlığını ve yine aynı iki grupta leptin seviyelerini belirleyip karşılaştırmaktır.

Bu amaçla hasta ve sağlıklı gönüllülerden alınan kan örnekleri serumlarına ayrılmış ve ELISA yöntemi ile antikor varlığı değerlendirilmiş ve leptin konsantrasyon düzeyi saptanmıştır.

Çalışma sonucunda, 85 gönüllüden oluşan hasta grupta 30 birey (%35,3) Adenovirüs-36 IgG antikor pozitif olarak saptandı. AdV-36 seropozitivitesi açısından karşılaştırıldığında "hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$).” Hasta grubunun leptin düzeyleri ($3,02\text{ng/dl} \pm 0,22$), kontrol grubundan ($3,87\text{ ng/dl} \pm 0,28$) düşük değerde bulundu ($p<0.01$). Hasta grubu içerisinde AdV-36 açısından seropozitif olanların leptin düzeyleri ($4,86\text{ng/dl} \pm 0,43$), negatif olanlardan ($2,01\text{ng/dl} \pm 0,12$) yüksek olarak bulundu ($p<0.001$). Hasta ($2,01\text{ng/dl} \pm 0,12$) ve kontrol ($3,39 \pm 0,26$) gruplarında AdV-36 seronegatif olanların "leptin konsantrasyon seviyeleri arasında anlamlı fark saptandı" ($p<0.001$). Son olarak; hasta grubunda AdV-36 IgG pozitif olan bireylerin VKI'leri ($35,15 \pm 10,81$), negatif olan bireylerin VKI'lerinden ($41,52 \pm 9,30$) düşüktür ($p<0.01$).

Literatürle paralel olarak, AdV36 seropozitivitesi obez bireylerde sağlıklı kilolu bireylerden daha yüksekti. Bu durum obeziteyle AdV36 arasındaki ilişkiyi vurgulamaktadır. Obez bireylerde leptin konsantrasyon düzeyinin, sağlıklı kilolulardan daha düşük olması leptinin iştahın düzenlenmesinde önemli bir hormon olduğunu göstermektedir. Obez grupta AdV-36 IgG açısından pozitif olan bireylerde leptin konsantrasyon düzeyinin yine aynı grupta IgG açısından negatif olanlara göre daha yüksek olması da AdV-36 ile leptin konsantrasyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu fikrini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler : Adenovirüs-36, obezite, leptin, antikor, vücut kitle indeksi

"Bu çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2021/08"

ABSTRACT

Altinok O. Soyadı AB. Investigation of The Role Of Adenovirus 36 As a Risk Factor In Obesity. İstanbul University, Institute of Health Science, Medical Microbiology Department. Doctoral Thesis. İstanbul. 2022.

The aim of thesis is to determine and compare the presence of Immunoglobulin G against Adenovirus-36 and the leptin levels in the obesity patients ($BMI \geq 30$) and in the healthy weight group ($18.5 \leq BMI < 25$). For this purpose, the blood samples separated into their sera and the presence of antibodies and the leptin concentration level were evaluated by ELISA.

The results show that 35.3% of the patients (n:85) were found positive for Adenovirus-36 IgG. A significant difference was found between the patient and control groups ($p < 0.05$). The leptin levels of the patient group ($3.02 \text{ ng/dl} \pm 0.22$) were lower than the control group ($3.87 \text{ ng/dl} \pm 0.28$) ($p < 0.01$). Among the patient group, leptin levels of seropositive patients for AdV-36 ($4.86 \text{ ng/dl} \pm 0.43$) were found to be higher than those of negative ($2.01 \text{ ng/dl} \pm 0.12$) ($p < 0.001$). A statistically significant difference was found between the leptin levels of AdV-36 seronegative patients ($2.01 \text{ ng/dl} \pm 0.12$) and control (3.39 ± 0.26) groups ($p < 0.001$). Finally; in the patient group, BMIs of individuals with positive AdV-36 IgG (35.15 ± 10.81) were lower than those of negative individuals (41.52 ± 9.30) ($p < 0.01$).

AdV36 seropositivity was higher in obese than in healthy-weight individuals. This highlights the relationship between obesity and AdV36. The fact that the leptin concentration level is lower in obese individuals than in healthy weight groups indicates that leptin is an important hormone in the regulation of appetite. Also, the leptin concentration level was higher in individuals with positive AdV-36 IgG in the obese group than in those with negative IgG levels in the same group supports the idea that there is a positive relationship between AdV-36 and leptin concentration.

Key Words: Adenovirus-36, obesity, leptin, antibody, body mass index

“This study was supported by Istanbul Aydın University Scientific Research Projects Unit. Project No: 2021/08”

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak 1953 yılında insan adenoid dokusundan saflaştırılıp, ileriki çalışmalarla beş farklı cinse ayrılmış olan Adenovirüslerin sadece Mastadenovirus cinsi memelilerde enfeksiyon oluşturma yeteneğindedir. Mastadenovirus, Yunanca'da "meme" anlamına gelen "mastos" kelimesinden köken almaktadır (1). Adenovirüsler; "International Commite on Taxonomy of Viruses" (Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi) tarafından 1999 yılında çeşitli tür ve serotiplere ayrılmıştır (2-4). Bu sınıflamaya göre 19 adet Mastadenovirus cinsi üyesinin yedi tanesi insanları yüksek oranda enfekte etme yeteneğinde olup, "bunlar A'dan G'ye kadar" gruplandırılmıştır. Günümüzde yaşayan canlıları enfekte etme özelliğinde olan 100'den fazla serotipin 52 tanesinin insanda enfeksiyon oluşturabildiği bilinmektedir (5). Adenovirüsler; doğrusal çift iplikli DNA içeren, zarfsız, 70-90 nm çapında, ikozahedral simetrik olup 36 kb büyüklüğünde genomu ile 30-40 adet protein kodlayan virüslerdir (6). Genel olarak adenovirüslerin inkübasyon süresi 2-15 gün olup ortalama 10 gündür. Adenovirüsler, adenoid ve lenfoid hücrelerde; latent enfeksiyona, mukoepitelyal hücrelerde; litik enfeksiyona ve hayvanlarda ise onkojenik transformasyona neden olan enfeksiyonlar yaparlar (7).

Latince "obeziteus" kelimesinden türemiş olan obezite, "yemekten dolayı" anlamına gelmektedir. Sağlığı bozabilecek düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi ile gelişen obezite; fiziksel ve psikolojik sorunlara zemin hazırlayan bir enerji metabolizması patolojisidir. Kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengenin, kalori alımı lehine bozulmasıyla ortaya çıkan, çok faktörlü bir tablodur (8). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) yetişkinler için aşırı kilo ve obeziteyi şu şekilde tanımlar: Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'nin 25 ve üzerinde olduğu durumu aşırı kilo, 30 ve üzerinde olduğu durumu ise obezite olarak ifade eder. VKİ cinsiyet ve yaştan etkilenmediği için popülasyon düzeyinde aşırı kilo ve obezitenin en yararlı ölçümünü sağlar.

Obezitenin etiyolojisinde rol alan bilinen faktörlerin bilinmesinin yanı sıra, "bulaşıcı hastalıklar gibi hızlı yayılım göstermesi nedeniyle bir patojenin de hastalığın fizyopatolojisinde rolü olup olmadığı araştırılmaya başlanmış" ve bu şekilde enfektobezite kavramı doğmuştur. Obezite vakalarında virüslerin de rol alabileceğini gösteren ilk veriler 1978 yılında elde edilmiştir. Şimdiye dek toplam sekiz adet virüsün,

bunların üç tanesi insan ve beş tanesi hayvan virüsü olmak üzere, obeziteye neden olabileceği ortaya konulmuştur (9). Adenovirüs 36 (AdV-36), ilk kez 1978'de enterit yakınması ile hastaneye başvuran diyabet hastası olan altı yaşında bir kız çocuğunun gaitasından izole edilmiş ve D sınıfı insan adenovirüs (D-HAdV) üyesi olarak sınıflandırılmıştır (10). Çok sayıda epidemiyolojik araştırmalarda, AdV-36 ile insan obezitesi arasında ilişki olduğunu bildirmiştir.

Bu tez çalışmasının amacı; VKİ'i 30'un üzerinde olan ve obezite teşhisi konmuş hastaların ve VKİ'i 18,5'ten büyük ve 25'ten küçük olan sağlıklı kiloluların kan serumlarında AdV-36'ya karşı oluşmuş İmmunglobulin G (IgG) varlığını ve yine aynı iki grupta leptin seviyelerini belirleyip karşılaştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adenovirüsün Genel Özellikleri

2.1.1. Adenovirüsün Sınıflandırılması

İlk olarak 1953 yılında insan adenoid dokudan saflaştırılmış olan Adenovirüsler; ilk kaynağına atfen bu adı almıştır. Adenovirüsler; Atadenovirus, Ichodenovirus, Mastadenovirus, Aviadenovirus ve Siadenovirus olmak üzere beş cinse ayrılmıştır. Bu beş cins arasından sadece Mastadenovirus cinsi insan, sığır, at, domuz, maymun ve kedigiller gibi çeşitli memelilerde enfeksiyon oluşturma yeteneğinde olup, Yunanca’da “meme” anlamında kullanılan “mastos” kelimesinden köken almaktadır (1).

Mastadenovirus cinsinin (insan adenovirüsleri); viral DNA’sının dizi homolojilerine veya guanin + sitozin (G+C) oranına göre çeşitli sınıflandırmaları mevcuttur (2,3). “Ayrıca, Adenovirüs DNA’sının G+C oranı virüsün onkojenik potansiyelinin belirlenmesinde de önemlidir” (3). Adenovirüsler, “*International Commite on Taxonomy of Viruses*” (Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi) tarafından 1999 yılında çeşitli tür ve serotiplere ayrılmıştır (2-4). Bu sınıflamaya göre Mastadenovirus cinsi üyesi olan 19 türden 7’si insanları yüksek oranda enfekte etme yeteneğinde olup, “bunlar A’dan G’ye kadar” gruplandırılmıştır. Bununla birlikte, günümüzde yaşayan canlıları enfekte etme özelliğinde olan 100’den fazla serotip arasından, insan modelinde enfeksiyon geliştirebilen 52 serotip tanımlanmıştır (5).

Grup A: Bu gruba dahil edilen serotipler, genellikle sağlıklı bireylerin dışkılarında bulunabilmektedir. Düşük G+C içeriğine sahip olan (%48-49) bu grubun üyelerinden biri olan tip 31 Adenovirüs (AdV-31) immun yetmez kişilerden de izole edilebildiği için ayrıca önem taşımaktadır. İnsanlar için onkovirüs olma özelliği taşımamakla beraber, özellikle hayvanlar için kuvvetli onkojenik olma özelliği göstermektedirler (3,11).

Grup B: Burada sınıflandırılan serotipler, özellikle solunum yolu enfeksiyonuna yol açmaktadır. Serotip 11 ve 14 DSÖ’ne bildirim yapılan tüm izolatların 1/3’e yakını oluşturmakta ve solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra sistemik enfeksiyonlara da yol açması nedeniyle önem teşkil etmektedir. Grubun diğer üyeleri ise kronik üriner sistem enfeksiyonlarıyla anılmaktadır (3,11).

Grup C: Lenfoid doku tropizmi gösteren bu grubun üyeleri uzun yıllar sessiz kalıp, belirli dönemlerde dışkıdan izole edilebilmektedir (3,11).

Grup D: Bu gruba mensup olan serotipler sıklıkla göze tropizm gösterir ve keratokonjonktivite neden olurlar. Obezitenin patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülen AdV-36 da bu grubun bir üyesidir (3,11).

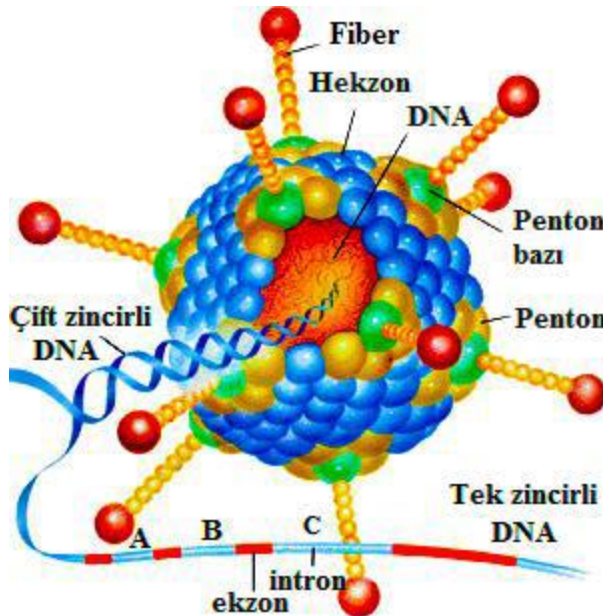
Grup E: Bu grupta, dört serotip bulunmaktadır ve hepsi de adenofaringokonjonktivit ile ilişkilidir (3,11).

Grup F: Özellikle “bebeklik-okul çağı dönemlerinde” tedavi edilmesi uzun süren ishal tablolarından sorumlu olan serotip 40 ve 41 bu grupta yer alır (3,11).

Grup G: Yeni tanımlanan ve bu gruba dahil edilen serotip 52’nin, gastroenterit ile ilişkili enfeksiyonlarda rol aldığı düşünülmektedir (3,11).

2.1.2. Adenovirüsün Yapısı

Adenovirüsler; doğrusal çift iplikli DNA içeren, zarfsız, 70-90 nm çapında, ikozahedral simetrik olup 36 kb büyüklüğünde genomu ile 12 tanesi yapısal olan ve toplamda 30-40 adet protein kodlayan virüslerdir. Toplam virüs ağırlığının %87’sini proteinler ve kalan ağırlığı ise DNA oluşturur (6) (Şekil 2.1).

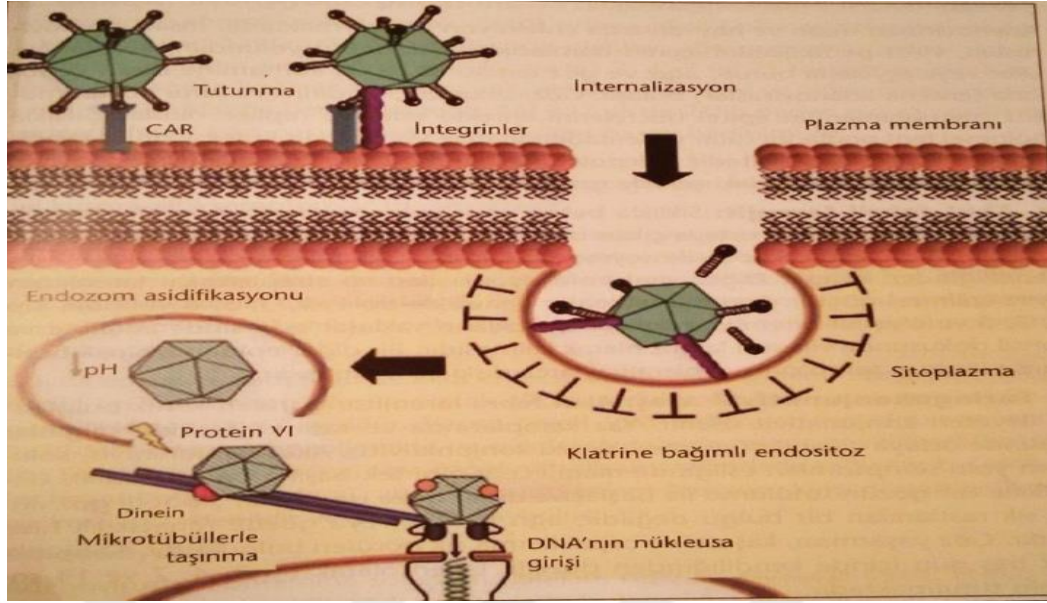


Şekil 2-1: Adenovirüsün yapısı (6).

Toplam 252 kapsomer içeren viryon, ikozahedral simetrik bir kapsid ile çevrilidir. Virüsün sınıflandırılmasında bu kapsomer çeşitliliğinden faydalandığı gibi hastalık tanısında da bunların antijenik farklılıklarından faydalanılır. Bu 252 adet kapsomerin 12 tanesi kapsidin 12 köşesinde yer alan ve yüzeyinden fiber adlı iplik şeklinde uzantılar çıkan pentonlar ve 240 tanesi de kapsidin eşkenar üçgen yüzeylerinde yer alan hekzonlardan oluşturmaktadır. Tüm insan adenovirüsleri için ortak olan hekzon antijenlerinin nötralizan antikor oluşturabilen antijenik bölgeleri de bulunmaktadır. Tüm adenovirüsler için ortak olan penton antijenleri ise virüsün oluşturduğu sitopatik etkiden sorumludur. “Serotipe özgü olan fiberlerin güçlü bir hemagglütinin özelliği olup, konakta hemagglütinasyon inhibisyon antikorlarının oluşmasına neden olduğu ve virüsün hücreye tutunmasında rol aldığı bilinmektedir” (2, 12,13).

2.1.3. Adenovirüsün Hücre İçine Girişi ve Replikasyonu

“Replikasyon ve transkripsiyon için konak hücre çekirdeğinde bulunan replikaz ve transkriptaz enzimlerine gereksinim duyan Adenoviridae ailesi” üyelerinin çoğalması konak hücre çekirdeğinde meydana gelmektedir. Adenovirüslerin replikasyonu konak hücreye tutunmasını takiben 6-24 saatte tamamlanmaktadır. B Grubu dışındaki tüm adenovirüsler, hücreye tutunmak için “Coxsackie-Adenovirus Reseptör”ünü (CAR) kullanırlar. B grubu adenovirüsler ise hücreye tutunmak için CAR yerine, heperan sülfat, CD46, sialisik asit, CD80, CD80/86 gibi yüzey moleküllerini kullanmaktadır. Virüsün hücreye tutunmasını takiben, penton baz proteinleri ile α/β integrin proteinleri arasında etkileşim olur ve virüs hücreye endositoz yoluyla girer (3). Endozom içindeki virüsün proteinlerinin toksik etkisi sonucunda endozom membranı erir ve virüs böylelikle konak hücre sitoplazmasına geçer. Sitoplazmadaki virüs konak hücrenin transport sistemini kullanarak nükleus membranına ulaşır ve DNA’sını porlardan içeri bırakır (3) (Şekil 2-2).



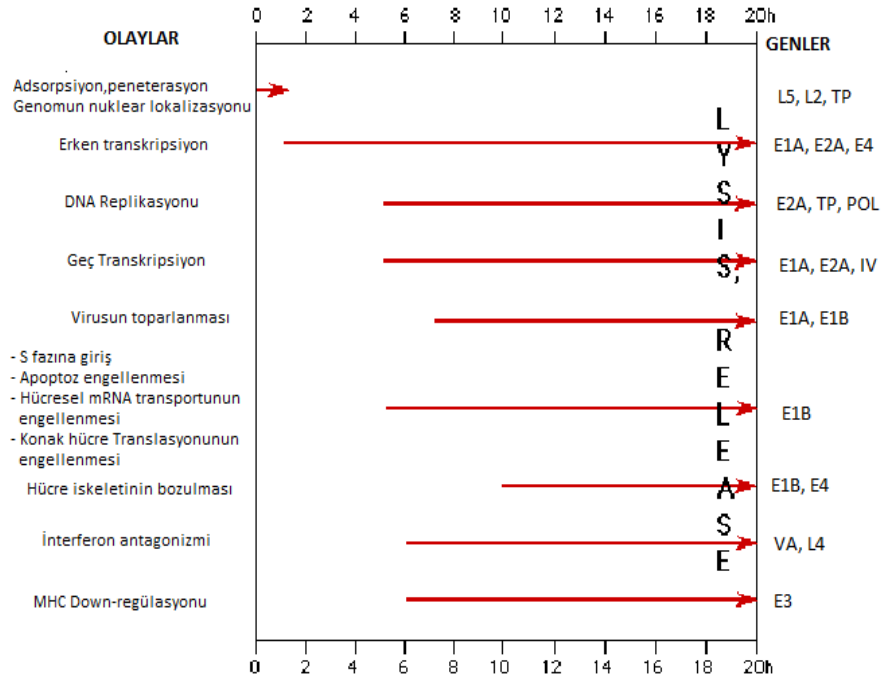
Şekil 2-2: Adenovirüsün hücre içine girişi ve replikasyonu (3).

Viral DNA'nın replikasyonundan önce mRNA sentezlenir. Erken ve geç olarak iki aşamada viral genlerin transkripsiyonu gerçekleşmektedir (14) (Tablo 2-1).

Tablo 2-1: Genom üzerinde mRNA sentez bölgeleri (14).

Evre	Gen Kopyası
En Erken	E1A
Erken	"E1B, E2A, E2B, E3, E4, bazı virion proteinleri"
Geç	"Geç genler, çoğunlukla viryon proteinleri"

Hayvan konaklardaki onkojen etkiden ve hücre kültürlerindeki transformasyondan sorumlu olan E1A bölgesi, DNA replikasyonun başlaması yönünden önem taşımaktadır. Erken genler arasında yer alan E1B ise enfekte hücrenin apoptozunu önlemektedir (15). E2B gen bölgesi ise; replikasyonda kullanılacak olan DNA polimeraz enzimini kodlamaktadır. Viral DNA replikasyonunun başlamasıyla, Adenovirus "major geç promoter" (MLP) aktiflenir ve geç proteinler, hekzon, penton ve fiber gibi yapısal proteinler oluşturulur. Sitoplazmada üretilmiş olan yapısal proteinler nükleusa döner ve yeni sentezlenen DNA molekülleriyle birleşir (14) (Şekil 2-3)



Şekil 2-3: Viral replikasyon sırasında transkripsiyonu olan gen bölgeleri ve işlevleri (14).

Enfeksiyondan yaklaşık yaklaşık üç gün sonra olgun viryon oluşumu başlamaktadır. Oluşan yeni virüsler, konak hücreyi lizise götürerek serbest kalmaktadır. Her bir hücrede yalnızca %1-5'i enfeksiyöz olma potansiyelinde olan 10 bin-100 bin arası virüs üretilir (14).

Adenovirüslerin replikasyonunu şu iki açıdan ilginçtir. Bunlardan ilki, genomun 5' ucuna kovalent bağlı olan ve "Terminal Protein (TP)" olarak adlandırılan bir viral protein kullanmaları ve ikincisi ise; adenovirüslerin çift iplikli olan DNA'lerini tek iplikli ara formlar aracılığıyla eşlemeleridir (16).

2.1.4. Adenovirüsün Epidemiyolojisi ve Bulaş Yolları

"Özellikle kışın solunum yolu enfeksiyonu ve yazın da yüzme havuzları ilişkili faringokonjonktivit tablosuyla adından söz ettiren adenovirüsler" enfeksiyonlarına her yaş grubunda ve tüm yıl boyunca rastlanır; fakat adenovirüs enfeksiyonlarının büyük kısmı asemptomatik kalma eğilimindedir. Adenovirüsler yüksek oranda bulaşıcı olup, "solunum salgıları, dışkı ya da kontamine eşyalarla" temas yoluyla bulaşmaktadır. Aynı zamanda çeşitli zeminlerde ve solüsyonların içerisinde (örn; lens solüsyonu) uzun süre stabil kalabilirler (3). Hayvan rezervuarları bulunmamaktadır. Virüsün inaktivasyonu; ultraviyole (UV) ışınlanması ile, 0,5µg/ml konsantrasyonundaki serbest klor varlığında

tutulması ile, 56°C’de 30 dakika bekletilmesi ile ya da %70 etanolle yaklaşık 1 dakika muamele edilmesi ile sağlanmaktadır (2,11,12,17).

Bildirilen tüm akut ishallerin ve akut solunum yolu enfeksiyonlarının sırasıyla %5-15’i ve %2-3’ünden adenovirüslerin sebep olduğu bilinmektedir. Özellikle toplu halde yaşamayla ilişkili olarak yatılı okullar, kışlalar, hastaneler ve yaşlı bakımevlerinde enfeksiyon insidansının yükseldiği görülmektedir (12).

Akut solunum yolu enfeksiyonu ile en sık ilişkilendirilen serotipler 1-7 arasında olanlardır ve enfeksiyondan haftalar hatta aylar sonra gaitada saptanabilir (11). Serotip 3, 4, 7 ve 21 ile ilişkilendirilen solunum yolu enfeksiyonları ise, bebek ve çocuklarda ağır pnömoni tablosunun nedeni olup (%10), yetişkin bireylerde nadiren gözlenmektedir. Serotip 5 ise, boğmaca benzeri öksürük tablosuna yol açmaktadır (11).

Serotip 40 ve 41 gastroenterit tablosunun etkeni iken, serotip 8, 19 ve 37 ise hijyenik koşulların yetersiz olduğu yüzme havuzları kaynaklı göz enfeksiyonlarının etkenidir. Gastrointestinal sistem (GİS) enfeksiyonlarda, virüsün başlangıçtan itibaren birkaç aya kadar dışkıda bulunabilir olması, diğer konaklara virüsün bulaştırılması açısından önemlidir (18).

2.1.5. Adenovirüs Patogenezi

Adenovirüsler; gastrointestinal sistem, solunum sistemi, göz, mesane ve karaciğer hücrelerini enfekte eder ve bu bölgelerde replike olurlar. Genel olarak, bölgesel lenf düğümleri dışına yayılmazlar. Virüsün fiber proteinleri doku tropizmini belirken, penton kapsomerleri hücrede oluşan sitotoksik etkiden sorumludur. Enfekte hücrede, hücresel mRNA ve protein sentezi bozulur, hücre yuvarlaklaşır ve nihayetinde doku hasarı oluşur (14). Adenovirüslerin çoğu ağız yoluyla alındıktan sonra bağırsak epitelinde replike olup, dışkıda bulunmasına rağmen sadece enterik adenovirüsler diye anılan serotip 40 ve 41 özellikle 0-5 yaş çağındaki gastroenteritlerden sorumlu tutulur (19).

Diyare etkenleri olarak karşımıza çıkan patojenler; parazitler, bakteriler ve virüslerdir. Dünya çapındaki enfeksiyöz diyarelerin %50-75’inden viral etkenler sorumludur. Bu ajanlar kansız ve inflamatuvar olmayan diyareye sebebi olup, ince bağırsak epitellerinin işleyişini bozarak suyun emilimini önler ve su-iyon kaybına yol açarak bol ve sulu diyare neden olurlar (20).

Genel olarak adenovirüslerin inkübasyon süresi 2-15 gün olup ortalama 10 gündür. Adenovirüsler, adenoid ve lenfoid hücrelerde; latent enfeksiyona, mukoepitelyal hücrelerde; litik enfeksiyona ve hayvanlarda ise onkojenik transformasyona neden olan enfeksiyonlar yaparlar (6). Litik enfeksiyonlar bilindiği üzere hücre ölümü ile sonuçlanır ve her replikasyon döngüsünde 10 bin ile 100 bin arası enfeksiyöz partikül oluşur. Latent ve kronik enfeksiyonda ise; hücre ölümü olmaksızın virüs dokularda sessiz kalır, fakat immün sistemin baskılandığı durumlarda reaktif olur. Bu reaktivasyon ile özellikle hücresel immünitenin sorunlu olduğu hasta grubunda sistemik enfeksiyon riskini doğurur ve mortalite % 50-70 arasında seyrederek (21). Onkojenik transformasyonda ise, virüsün DNA'sı konak hücre DNA'sına yerleşir, konak hücre DNA'sının replikasyonu ile viryon oluşması da virüse ait proteinler kodlandığı için virüs varlığı saptanabilir (22).

Adenovirüs enfeksiyonlarının en önemli histolojik bulgusu sitomegalovirüs (CMV) inklüzyonlarına benzeyen fakat enfekte hücrede sitomegali yapmayan intranükleer inklüzyon cisimciklerinin varlığıdır. Bu inklüzyon cisimciklerini içeren hücreler “smudge cell” (leke hücresi) olarak adlandırılır (14).

Solid organ alıcılı olgularda adenovirüs enfeksiyonları yaygın enfeksiyonlar şeklinde seyretmekte ve ölümcül olabilmektedir. Etiyolojisinde endojen kaynaklı latent virüslerin immün sistemin baskılanmasını takiben reaktivasyonu üzerinde durulmaktadır. Yine immün yetmezlikli hastalarda birden fazla adenovirüs serotipi ile koinfeksiyon görülme oranı % 30 iken sağlıklı konakta birden fazla adenovirüs serotipi ile koinfeksiyon görülme oranı % 5 olarak belirtilmektedir (23).

2.1.6. Adenovirüs Enfeksiyonlarında İmmün Yanıt

Virüslere bağlı tüm enfeksiyonlarda olduğu gibi, adenovirüs enfeksiyonlarının da kontrol altına alınmasında humoral bağışıklık önemlidir. Virüse karşı oluşmuş antikor hem iyileşmenin göstergesi hem de aynı serotiple tekrar enfeksiyona karşı koruyucudur. Ancak oluşan bu antikorlar virüsün farklı serotipleriyle oluşan enfeksiyona karşı koruyucu değildir.

Enfeksiyonu sınırlandırmada ise hücresel immün yanıt etkilidir ve immün yetmezliği olan hastalarda T hücrelerinin azalmasına bağlı olarak adenovirüs enfeksiyonları daha ciddi seyrederek ve sistemik hastalıklara neden olabilir (21).

Adenovirüsün patogenezi mekanizmasını açıklamak üzere yapılan çalışmalarda adenovirüs enfeksiyonlarında “tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interokin 8 (IL-8) ve interlökin 6 (IL-6), interferon-gamma (IFN- γ) varlığı gösterilmiştir” (24). Adenovirüsün hava yolu ile bulaşı sonrasında makrofaj ve epitel hücrelerine girişi ve bölgede IL-8 salınımı ve nötrofil göçü gösterilmiştir (25).

Adenovirüsler konak immün yanıtından kaçabilecek bazı mekanizmalara sahiptirler. Viral protein E3 ve E1A; T lenfosit ve sitokin aracılı apoptozisi engeller, MHC-I ekspresyonunu bozar, antijen sunumunu ve CD8 (+) sitotoksik T lenfositlerin aktivasyonunu engeller (14).

2.2. Adenovirüs İlişkili Hastalıklar

Adenovirüsler ile ilişkili hastalıklar, enfekte olunan serotipe ve konağın o sıradaki immün durumuna göre farklılık gösterir. Bir serotip bazen farklı klinik tablolara neden olabilirken, tek bir klinik tabloya da birden fazla serotip neden olabilmektedir. İnsanlarda gastrointestinal sistem enfeksiyonu, solunum yolu enfeksiyonları ve göz enfeksiyonlarının (sıklıkla keratokonjunktivit) yanı sıra merkezi sinir sistemi, idrar yolu ve genital sistem enfeksiyonu da yapabilirler. Son yıllarda yoğunlaşan araştırmalar, obezite ile ilişkili bazı adenovirüs serotiplerinin varlığına dikkat çekmektedir (26).

2.2.1. Solunum Sistemi Hastalıkları

Akut febril farenjit: Özellikle bebek ve erken yaştaki çocuklarda farenjit veya tonsillit şeklinde görülen ve tipik belirtileri ateş, öksürük, boğaz ağrısı ve burun akıntısı olan enfeksiyon tablosudur. Ortalama 3-5 gün süren kliniğin ardından kendiliğinden iyileşir. Genellikle belirtilerinin spesifik olmaması nedeniyle diğer solunum sistemi hastalıklarından ayırması güçtür. Sıklıkla adenovirüslerin en yaygın tipleri olan ve adenovirüs kaynaklı enfeksiyon hastalıklarının çoğundan sorumlu olan tipler olan serotip 1, 2, 3, 5, 6 ve 7 akut febril faranjit etkeni olarak izole edilirler (27).

Faringokonjonktival Ateş: Akut febril farenjit tablosuna konjonktivit de eklenmesiyle ortaya çıkan ve faringokonjonktival ateş adını alan hastalık, ara ara epidemilere yol açmakla birlikte genellikle çocukları etkiler. Akut konjonktivit, genellikle tek göz tutulumu ile başlar ve gözde ağrı, kaşınma ve çapaklanma ile seyreder. Oluşan bu tablo yaklaşık beş gün içinde tedavisiz iyileşmektedir (2). Etken

serotip 3, 4, 7 ve 14 olmakla beraber ABD’de son yıllarda neden olduğu salgın ile serotip 14 dikkati çekmektedir (3).

Akut solunum yolları hastalığı: Özellikle kalabalık yaşam alanlarında (kreş, okul, gündüz bakım evleri ve sıklıkla askeri birliklerde) görülür ve salgın oluşturma potansiyelindedir. Semptomlar; ateş, öksürük, tonsillit, farenjit, başağrısı, bronşit ve halsizliktir. Etken olan serotip sıklıkla 4 ve 7’dir (28).

Pnömoni: Çocukluk çağı pnömonilerin %3-15’inden adenovirüsler sorumlu olup, pnömoni tablosu genellikle akut solunum yolu enfeksiyonun bir komplikasyonu olarak gelişir (29).

2.2.2. Göz Hastalıkları

Dünya çapında en yaygın oküler hastalık, adenovirüs ilişkili göz enfeksiyonları olup, toplam konjonktivit vakalarının %75’inden sorumludur (30). Dünyada her yıl yaklaşık 20-30 milyon kişinin adenovirüs ile ilişkili konjonktivit tanısı aldığı tahmin edilmektedir (31,32). Oküler Adenovirüsler esas olarak göze doğrudan temas, solunum damlacıkları, oküler sekresyonlar, ve enfekte tıbbi aletler ile temas yoluyla yayılır. Adenovirüslerin neden olduğu ve en sık bildirilen oküler enfeksiyonlar; foliküler konjonktivit (FK), epidemik keratokonjonktivit (EKK) ve faringokonjonktival ateş (FKA)’tır (30). Adenovirüslerin neden olduğu göz enfeksiyonları oldukça bulaşıcıdır ve enfekte bireylerin enfeksiyon süresince özellikle iş hayatından uzaklaşmaları önerilir (33). Bu yönüyle bilhassa gelişmekte olan ülkelerde önemli kayıplara neden olmaktadır. Adenoviral konjonktivit tedavisi için kullanımda olan antiviral ilaç bulunmamaktadır (30). Günümüzde tedavi stratejileri semptomların şiddetini ve inflamasyonu azaltmak üzerinedir (31). Gözde kızarıklık, batma ve kaşınma ile giden ve iki hafta içinde kendiliğinden iyileşen FK; sıklıkla serotip 11 tarafından oluşturulur, oldukça bulaşıcı olup sıklıkla klamidyaların etken olduğu konjonktivit tablosu ile karıştırılır (30). Serotip 8, 19 ve 37 tarafından oluşturulan EKK tablosu ise; hafif semptomlarla başlar ve sonrasında keratit gelişir ve 2 yıl kadar sürebilir (30).

2.2.3. Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Rotavirüslerden sonra bebek ve çocukluk çağı gastroenteritlerinin ikinci sık nedeni olarak adenovirüsler karşımıza çıkar (2). Özellikle yaz aylarında adenovirüs kaynaklı gastroenteritler artar ve etken olan serotip, sıklıkla 40 ve 41 olmakla birlikte

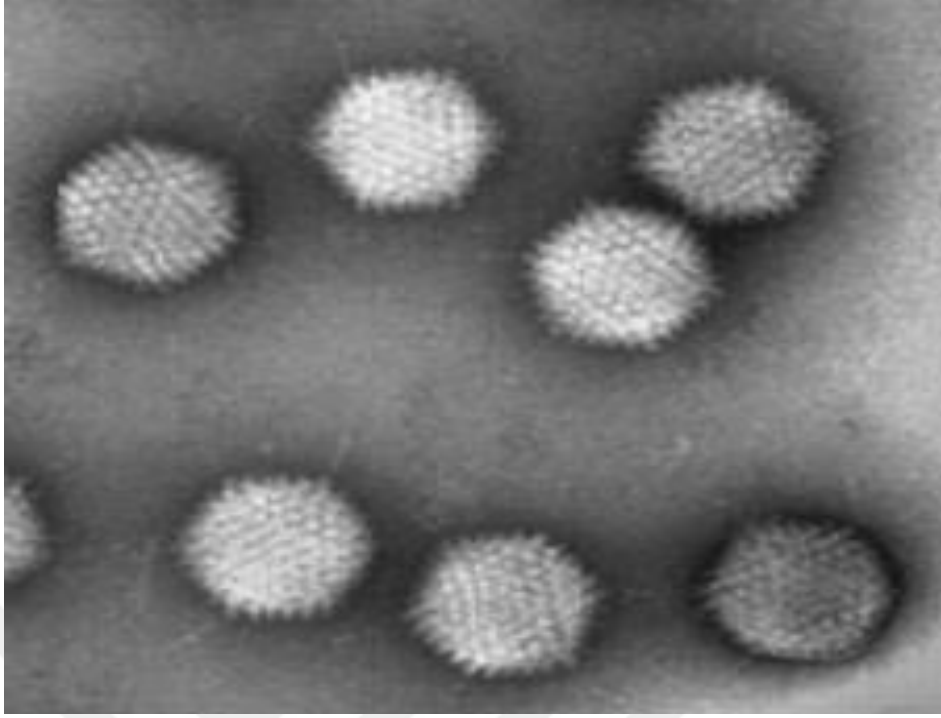
serotip 31'in de nadiren etken olduğu vakalar bildirilmektedir (2). “İnkübasyon süresi 8-10 gün olan adenovirüs gastroenteritleri, 5-12 gün süren ishali” takiben tedavisiz iyileşmektedir (17).

2.3. Adenovirüs Enfeksiyonlarında Tanı

Adenovirüs enfeksiyonunun kişide oluşturduğu semptomlar pek çok diğ er viral ve bakteriyel etkenler ile benzer olduğ undan, ayırıcı tanı için laboratuvar testlerinden yararlanılmalıdır. Antikor, antijen ve nükleik asit saptamaya yönelik testler ile hücre kültürü uygulamaları kullanılmakla birlikte; elektron mikroskopisi pek tercih edilmemektedir. Tanıda altın standart ise; hücre kültüründe virüsün izolasyonudur fakat uzun süre alması ve iş gücü getirmesi nedeniyle sıklıkla kullanılmamaktadır. “Günümüzde, adenovirüslerin tanısında polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemi ile viral DNA'nın gösterilmesi önem taşımaktadır”. Adenovirüsler, hastalığın erken döneminde alınan gaita, konjunktiva sürüntüsü, boğaz sürüntüsü, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve çeşitli biyopsi örneklerinden izole edilebilmektedir (34,35).

2.3.1. Elektron Mikroskopi

Adenovirüslerin simetrisini oluşturan 12 köş eli yapısı ve her köş esinden uzanan ve hücreye tutunmada rol oynayan fiberleri ile elektron mikroskopi aracılığıyla kolaylıkla tanınır. Bu karakterisitik yapı, ayrıca gastroenterit etkeni olan diğ er virüslerden ayırt edilmesinde de önemlidir. Elektron mikroskopu, laboratuvara gönderilen ve az miktarda virüs içeren örneklerde tanısal avantaj sağ larsa da; emek isteyen ve deneyimli teknik personel gerektiren bir yöntem olması nedeniyle rutin viroloji laboratuvarında pek kullanılmaz (36).



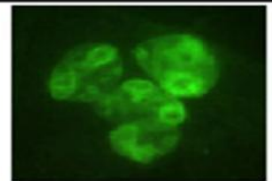
Şekil 2-4: Adenovirüsün EM'deki morfolojisi (36).

2.3.2. Antijen Saptama

Klinik örnekte, antijen saptanmasını baz alan yöntemler: “Radyo Immünoassay (RIA), Immunfloresan Antikor (IFA), Enzim Immünoassay (EIA), Enzim-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Lateks aglütinasyon (LA) ve immünokromatografik test yöntemleridir”. “Yıkantı, aspirat veya sürüntü gibi solunum yolu örneklerinde virüsün saptanması için genellikle IFA yöntemi kullanılmaktadır”. Bu yöntemde; aseton ile lam üzerine sabitlenen epitel hücreleri florokrom işaretli monoklonal antikorlar ile boyanır ve 30 dk bekletilir. Süre sonunda örnek, floresan mikroskop ile incelenir. Hasta örneğinde viral antijen olması durumunda işaretli monoklonal antikor-antijen birleşmesi olur ve floresan mikroskopta enfekte hücrenin yaydığı ışıma ile değerlendirme yapılır (Şekil 2-4) (37).

Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında adenovirüslerin tanısı için immünokromatografik test yönteminden ve EIA'dan yararlanılabilir. İmmünokromatografi yönteminde hasta örneği, bir kaset içine yerleştirilir ve buradan yatay olarak ilerler, örnekte antijen varsa bu hat boyunca spesifik antikorlara bağlanır ve bağlanmayı takiben renkli bir çizgi oluşur. EIA yönteminde ise; mikrotitre plaklar ile antijen saptama amacıyla adenovirüse özgü monoklonal antikorlar kullanılır. İşlem

sonunda antijen-antikor birleşmesiyle oluşan renk değişimi spektrofotometre ile okunur (38). Elektron mikroskopisi ve hücre kültürü ile karşılaştırıldığında EIA'nın duyarlılığı, %90'nın üzerinde olup, özgüllüğü ise %97'dir (36). EIA'nın virüsü saptayabilmesi için gaitayla atılan virus miktarının 1010 partikül/g olması gerekir; fakat immün yetmez hasta grubunda virus salınımı az olacağından PCR ya da hücre kültürü gibi daha duyarlı yöntemlerin kullanılması önerilir (39).

Hasta örneği lam üzerine fikse edilir Ag?	Pozitif örnek Ag lam üzerinde	Negatif örnek
		
Floresanla (FITC) işaretli Ab 		
Floresan mikroskopta inceleme 		

Şekil 2-5: IFA yönteminin çalışma prensibi (37).

2.3.3. Nükleik Asit Saptama Yöntemleri

Hasta örneklerinde adenovirüse ait DNA; hibridizasyon, amplifikasyon ve DNA dizi inceleme yöntemleri gibi çeşitli moleküler yöntemler kullanılarak saptanabilmektedir. PCR; viral genomun saptanmasında oldukça duyarlı ve sık başvurulan bir yöntem olup, örnekte virüs miktarı az olduğunda hücre kültürüne göre avantaj sağlar (21). Adenovirüse bağlı enfeksiyonlarında, latentlik durumu söz konusu olduğundan PCR ile enfeksiyöz olmayan virüslerin de saptanma olasılığı vardır. “Bu nedenle sonuçlar klinik ile beraber yorumlanmalıdır. Moleküler çalışmalarda kullanılan primerler bütün adenovirüs serotiplerini çoğaltmaya yönelik olan hekzon primerleridir” (21).

2.3.4. Hücre Kültürü

Adenovirüslerin tanısında altın standart yöntem; hücre kültürüdür. Yöntemin uğraştırıcı olup, uzun süre sonunda sonuç verilebilmesi nedeniyle rutinde tanı amacıyla kullanılmamaktadır. Gastroenterit etkeni olan enterik adenovirüsler (AdV-40 ve AdV-41) Graham 293 hücreleri dışındaki kültürlerde üretilemezler (40). Bu serotipler dışındakiler için ise, insan akciğer karsinom hücre (A549) dizisi, insan serviks karsinoma hücresi (HeLa) ve insan larinks epidermoid karsinoma hücresi (HEp-2) kullanılmaktadır. Gösterdikleri başlıca sitopatik etki; hücrelerin yuvarlaklaşıp, üzüm salkımı gibi bir araya toplanmasıdır (2). Sitopatik etkiyi takiben tipe özgül antikorlar ile IFA, ELISA veya lateks aglütinasyon testi ile tanımlama yapılır (6).

2.4. Obezite

Latince “obeziteus” kelimesinden türemiş olan obezite, “yemekten dolayı” anlamına gelmektedir. Sağlığı bozabilecek düzeyde anormal veya aşırı yağ birikimi ile gelişen obezite; fiziksel ve psikolojik sorunlara zemin hazırlayan bir enerji metabolizması patolojisidir. Kalori alımı ile kullanımı arasındaki dengenin, kalori alımı lehine bozulması sonucu ortaya çıkan, çok faktörlü bir tablodur (8).

Dünya sağlık Örgütü (DSÖ) yetişkinler için aşırı kilo ve obeziteyi şu şekilde tanımlar: Vücut Kitle İndeksi (VKİ)’nin, 25 ve daha büyük olması fazla kiloyu, 30 ve üzerinde olması ise obeziteyi ifade eder. Cinsiyet ve yaş gibi değişkenlerden etkilenmeyen ve basit bir boy/kilo oranı olan VKİ aşırı kilo ve obezitenin popülasyon düzeyinde en yararlı ölçümünü sağlar; fakat her bireylerde eşit derecede şişmanlığa karşılığı ifade etmeyeceği de akılda tutulmalıdır (41). VKİ hesaplanırken, kişinin kilogram cinsinden ağırlığı metre cinsinden boyunun karesine (kg/m²) bölünür. Çocuklar için fazla kilo ve obezite tanımlanırken yaşın dikkate alınması gerekir. (41).

Obezite kliniğinde, obezitenin tanısı ve tipinin tayini için VKİ’nin yanı sıra bel çevresi ölçümleri de dikkate alınır. Bu yaklaşıma göre obezite; jinoid (armut tipi, kadın tipi) ve android (santral, elma tipi, erkek tipi) olarak sınıflandırılır. Bel çevresi ölçümünün, ekspirasyon sonunda ve iliak çıkıntının tepe noktası ile en son kosta arasındaki alanın ortasından geçen hat boyunca yapılması önerilmektedir. Ölçüm sırasında, kişinin ayakta olup kollarının yanda ve ayakların bitişik olmasına özen gösterilmelidir. “Bel çevresi ölçümünün kadınlarda ≥ 88 cm, erkeklerde ≥ 102 cm olması” kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan android obeziteyi

yansıtmaktadır. “Hastalık riskinin en aza indirilmesi için, ideal olan bel çevresi değerlerinin kadınlarda 80 cm’den ve erkeklerde 94 cm’den düşük olmasıdır” (42).

Aşırı kilo ve obezite hem yetişkinlerde hem de çocuklarda önemli bir halk sağlığı sorunudur. DSÖ, obeziteyi 1997 yılında küresel bir salgın ilan etmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, obezitenin her yaş, cinsiyet, ırk ve sosyoekonomik grupta artan bir sıklıkla ortaya çıktığını göstermektedir. DSÖ’ne göre, 2016’da dünya çapında 650 milyonu obez olmak üzere 1,9 milyardan fazla yetişkin aşırı kilolu olup, obezitenin görülme sıklığı 1975 ile 2016 yılları arasında dünya genelinde üç katına çıkmıştır (41).

2.5. Obezitenin Nedenleri

2.5.1. Konvansiyonel Nedenler

Besin yolu ile alınan enerjinin, tüketilen enerjiden fazla olmasına bağlı olarak oluşan enerji dengesizliği obezitenin en önemli nedenlerinden sayılmaktadır. Bununla birlikte değişen beslenme alışkanlıkları örneğin; kahvaltının atlanması, basit şeker içeriği fazla olan gıdaların tüketim sıklığının artması, gece atıştırmaları, besinlerin az çiğnenmesi, aşırı alkol tüketimi enerji dengesini bozarak, alınan fazla enerjinin yağ olarak depolanmasıyla kilo artışına sebep olmaktadır. Son yıllardaki obezite prevalansındaki artışın nedeni olarak hareketsiz yaşam tarzına geçiş ve karbohidrat içeriği yüksek olan besinlerin tüketilmesi gösterilmektedir (41).

Yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra etnik köken özellikleri de artan obezite nedenleri arasında sayılır. Buna göre, Afrika kökenli Amerikalılarda obezite daha sık görülür (43). Obezitenin genetik nedenlerinin en önemlisi iştahın düzenlenmesinde görev alan proteinleri kodlayan genlerdeki bozukluklar olarak görülmektedir. Tokluğun algılamasında önemli bir molekül olan leptin ve leptinin hücre içinde bağlandığı reseptörlerini kodlayan genlerdeki (*ob* geni) genetik bozukluklar obeziteye yol açmaktadır. Clement ve arkadaşları (44), 1998 yılında yaptıkları bir çalışmada, leptin eksikliği olan fare modelinde (homozigot *ob/ob* fareler) morbid obezite geliştiğini göstermişlerdir.

2.5.2. Enfektobezite

“Obezitenin bulaşıcı hastalıklara benzer şekilde hızlı yayılım göstermesi nedeniyle” bilinen faktörlerin yanı sıra herhangi bir patojenin de hastalığın fizyopatolojisinde rolü olup olmadığı araştırılmaya başlanmış ve bu şekilde

enfektobezite kavramı doğmuştur. Obezite vakalarında virüslerin de rol alabileceğini gösteren ilk somut veriler 1978 yılında elde edilmiştir. Günümüze dek toplam sekiz adet virüsün, bunların üç tanesi insan ve beş tanesi hayvan virüsü olmak üzere, obeziteye neden olabileceği ortaya konulmuştur (9). Enfeksiyon ile obezite birlikteliğinde virüslerin hakimiyeti söz konusu olsa da Taurnbough ve ark.'nın (45) yaptığı çalışmada Firmicutes ve Bacteroides cinsi bakterilerin de fare modellerinde obeziteye neden olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2-2: Obeziteye neden olan hayvan ve insan virüsleri (9).

Hayvan	Canine distemper virus
	Rous-associated virus-7
	Borna disease virus
	Scrapie ajanı
	SMAM-1
İnsan	Adenovirüs 36
	Adenovirüs 37
	Adenovirüs 5

2.5.2.1. Canine Distemper Virüs

Paramyxoviridae familyasında ve Morbillivirus cinsinde yer alan Canine Distemper Virüs (CDV, köpek gençlik hastalığı virüsü), kızamık virüsü ile antijenik ilişkiye sahiptir. Köpekleri ve diğer vahşi memelileri enfekte eden CDV, farelerde yağ hücrelerinin büyümesine ve vücut ağırlığının artmasına neden olduğu tespit edilen ilk enfeksiyöz ajandır (9). CDV ile enfekte olmuş hayvanların vücut ağırlığının iki kat arttığı ve beyin katekolamin yolağında virüs kaynaklı bir değişim meydana geldiği gösterilmiştir (46). Daha sonra yapılan çalışmalarda ise, CDV'nin hedefinin iştahı düzenlemede, enerji tüketiminde ve nöroendokrin fonksiyonlarda önemli rol oynayan hipotalamus olduğu belirlenmiştir (47).

2.5.2.2. Rous-associated Virus-7

Rous-associated Virüs-7 (RAV-7), retroviridae ailesinin üyesi olan avian lökozis virüsleri (ALV) içerisinde sınıflandırılır. ALV üyeleri genel olarak, kanatlılarda neoplastik büyüme, osteopetroz ve kronik dejeneratif hastalığa sebep olur (48).

Carter ve ark. (49), RAV-7'nin tavuklarda obeziteyi indüklediğini bildirmişlerdir. 2007 yılında yapılan başka bir çalışmada ise; tavuk yumurtalarına RAV-7 inoküle edilmiş ve kuluçka sürecinden üç hafta sonra normalde ~140 mg/dL olması gereken serum trigliserit düzeyinin 2.000 mg/dL'den daha yüksek olduğu ve en yüksek değerin ise 14.000 mg/dL olduğu görülmüştür (50). Bu tavuklarda ayrıca abdominal bölgede yağlanma ve hiperlipidemi gözlemlenmiştir ve bu sonuçlardan yola çıkarak, görülen bu obezitenin hipertriglisemi ve hiperkolesterolemi sonucu meydana geldiği değerlendirilmiştir (50).

2.5.2.3. Borna Disease Virüs

Borna Disease virüs (BDV); negatif polariteli ve tek iplikli RNA genomuna sahip bir virüs olup Bornaviridae cinsinin bir üyesidir. BDV enfeksiyonu konakta güçlü bir immün yanıt oluşturur; fakat sinir sistemi ile sınırlı kalır. BDV genel olarak atlar ve koyunlarda ensefalomyelite neden olur ve kuşlar, kemirgenler ve primatların da yapay olarak enfekte edilebilir. Sıçanlarda BDV ile “İndüklenmiş Obezite Sendromu” hayvan modeli oluşturulabilir. Sendromun ciddiyeti kullanılan suşun patojenitesi, hayvanın genetik temeli ve inokülasyon sırasındaki yaşına göre değişir (50).

2.5.2.4. Scrapie Ajani

Koyun ve keçilerin santral sinir sistemi (SSS)'ni etkileyen ve nörodejeneratif bir tablo olan scrapie, “Nakledilebilir Spongiform Ensefalopatiler” (NSE) grubunda yer alır. Scrapie ajanının yapısını açıklamaya yönelik çeşitli evrimsel teoriler mevcut olup bunların en çok kabul göreni; etkenin proteinden oluştuğu ve özellikle sinir hücrelerinde bulunan normal prion proteinlerinin (PrPc) moleküler yapısını değiştirdiğini savunan prion teorisidir (51). Scrapie ajanının insanlarda Creutzfeld-Jacobs hastalığına neden olan prionlarla yakın ilişkili olduğu düşünülse de Scrapie ajanının insanlarda hastalık yaptığına dair veri yoktur. Kim ve ark. (52), Scrapie ajanının farelerde obeziteye neden olduğunu, adrenal bezleri çıkarılan farelerde Scrapie ajanı nedenli obezitenin gerilemesiyle göstermişlerdir. Bu durum scrapie ajanını kaynaklı obezitede hipotalamus-hipofiz-adrenal aksının rol oynadığını göstermiştir.

2.5.2.5. SMAM-1

Hindistan'da tavuk üretim tesislerinde 1970'li yılların ortalarında tavuk ölüm oranlarında dikkate değer bir artış gözlenmiş ve etken olarak bir kanatlı adenovirüsü

saptanmış ve SMAM-1 olarak isimlendirilmiştir. SMAM-1 immunsüprese etkisi olan ve vücut yağ oranında artışa neden olan bir virüstür (53).

Dhurandhar ve ark. (54) yaptıkları bir çalışmada, üç haftalık piliçlere intraperitoneal (IP) yolla SMAM-1 virüsü inoküle etmişler ve üç hafta sonunda piliçlerin viseral yağ miktarında artış, serum kolestrol ve trigliserit düzeyinde ise azalma gözlemişlerdir. Bunun yanı sıra etkenin bulaş yolunu saptamak amacıyla aynı kafeslere sağlıklı piliçler de yerleştirmişler ve başlangıçta sağlıklı olan piliçlerin de virüs inoküle edilenlerle aynı bulgulara sahip olduğunu ve etkenin aerosol yolu ile bulaştığını belirlemişlerdir.

SMAM-1 virüsünün insanlarda da obezite etkeni olup olmadığını araştırmak için Hindistan'da 52 obez gönüllünün kan serumları SMAM-1 IgG antikorları açısından değerlendirilmiş ve bu gönüllülerin 10 tanesinde seropozitiflik saptanmıştır. SMAM-1 (+) olan gruptaki gönüllülerin VKİ'leri daha yüksek olup, serum kolesterol ve trigliserid düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Bu çalışma SMAM-1'in insan obezitesiyle ilişkili olabileceğini gösteren ilk çalışma olması yönünden önemlidir (55).

2.5.2.6. Adenovirüs-36

Adenovirüs 36 (AdV-36), ilk kez 1978'de enterit yakınması ile hastaneye başvuran altı yaşındaki diyabet hastası bir kız çocuğunun dışkılarından izole edilmiş ve D sınıfı insan adenovirüs (D-HAdV) üyesi olarak sınıflandırılmıştır (10). Çok sayıda epidemiyolojik araştırmada, AdV-36 ile insan obezitesi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Obez bireyler arasında AdV-36 enfeksiyonunun prevalansı % 7,1 ile % 64,7 arasında değişmektedir (56). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir araştırmada, çalışmanın örneklemi oluşturan sağlıklı kilolu yetişkinlerin %11'inde ve obez grubun ise %30'unda AdV-36 pozitifliği saptanmıştır (57). Bahsi geçen çalışmada aynı zamanda, 26 çift yetişkin ikizi de incelemişler ve AdV-36 seropozitivitesi gösteren bireylerin VKİ'lerinin, seronegatif olan ikizlerinden daha yüksek olduğunu saptamışlardır. İnsan obezitesi ile AdV-36 antikorunun varlığı arasında herhangi bir ilişki saptamayan raporlar da bildirilmiştir (58,59). AdV-36'nın adipöz doku büyümesi üzerine olan etkisinin keşfi ise olağandışı viseral obezitesi olan bir hastanın adipöz dokusunda AdV-36 DNA'sının saptanmasıyla olmuştur (60).

İnsan Ad-36 virüsünün obeziteye olası etkisi tavuklar ve fareler üzerinde de araştırılmış ve hayvanlarda hem viseral hem de total yağ oranında artışa ve serum

kolesterol ve trigliserid düzeyinde düşüşe neden olduğu gösterilmiştir (61). AdV-36'nın tavuklar üzerindeki enfektivitesini ve kan yoluyla yayılımının mümkün olup olmadığını belirlemeyi hedefleyen başka bir çalışmada (62), dört haftalık tavuklara AdV-36 enjekte edilmesinden 36 saat sonra enfekte tavuklardan alınan kan sağlıklı hayvanlara transfer edilmiştir. Nakil yapılan tavukların yağ dokularında etken saptanmış, enfekte hayvanlarda sağlıklı hayvanlara göre 1.8 kat daha fazla visceral yağ ölçülmüş ve serum trigliserit/kolesterol düzeyleri de sağlıklılardan daha düşük çıkmıştır. Bu çalışma (62) ile AdV-36'nın kan yoluyla da bulaşabildiği ve obeziteye neden olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca bu çalışma Koch postulatlarına uygunluk göstermektedir. Dolayısıyla bu çalışma obezitenin enfeksiyöz etiyojisi olan bulaşıcı bir hastalık da olabileceğini göstermiştir.

Ad-36 ile ilgili olarak primatlarda gerçekleştirilen bir çalışmaya, toplam altı adet *Callithrix jacchus* türü maymun dahil edilmiş ve bu maymunların üç tanesine intranazal yolla AdV-36 inokule edilmiş ve yedi ayın sonunda enfekte hayvanların vücut ağırlığında dört kat bir artış ve visceral yağ dokularında %66 artış görülmüştür. Serum kolesterol düzeylerinde ise enfeksiyon oluşturulmayan türdeşlerine göre 34 mg/dL azalma meydana gelmiştir. Virüs, maymunların dışkılarında iki aya kadar saptanabilmiştir. Deneyin yedinci ayında kas ve yağ dokuda, beyin, akciğer ve karaciğerde PCR ile viral DNA saptanabilmiştir. Bu veriler AdV-36'nın viremi döneminde vücudun çeşitli dokularına yayılabilmesine rağmen, enfeksiyöz virüsün sadece iki aya kadar saçılabilmediğini göstermektedir (63).

İnsanlarda AdV-36'nın olası etkilerini belirlemek üzere ABD'de obez ve sağlıklı kiloda olan 502 gönüllü katılımcıdan kan örnekleri toplanmış ve Ad-36 antikorunun varlığı araştırılmıştır. Obez grubun %30'u ve sağlıklı kilolu grubun ise %5'i AdV-36 açısından seropozitif bulunmuştur. Bunun yanı sıra; obez grupta, sağlıklı kilolu gruba göre serum kolesterol düzeyinin 34 mg/dL ve trigliserit seviyesinin ise 39 mg/dL daha düşük olduğu görülmüştür (57). Aynı çalışmada (57); katılımcılar, AdV-2, AdV-31 ve AdV-37 seropozitivitesi yönünden de incelenmiş ve katılımcıların beşinde Ad-37 seropozitivitesi saptanmıştır. Bu beş gönüllü ile kalan diğer gönüllüler arasında VKİ ve serum lipid düzeyleri açısından herhangi bir farklılık saptanmamıştır.

Ad-36'nın adipogenezisi indüklemesinin metabolik ve moleküler mekanizmasını anlayabilmek için virüs, primer insan preadiposit hücre kültüründe üretilmiştir (64). Bu

araştırmada AdV-36'nın gliserol 3-fosfat dehidrogenaz (GPDH) enzim düzeyinde artışa neden olarak adipositlerin farklılaşmasını sağladığı belirlenmiştir. Araştırmacılar; çalışma bulguları neticesinde, AdV-36 antikor varlığının insanlardaki obezite ile ilişkili olduğu fikrine varmışlardır (64).

AdV-36'nın, E4orf1 geni ile adiposit öncü hücrelerinin adipositlere farklılaşması sürecini hızlandırarak adipoz dokuda hipertrofi gelişmesine sebep olduğunu göstermiştir. Adipöz dokudaki bu hipertrofi sonucunda açlık-tokluk mekanizmasında önemli rolü olan leptinin plazma düzeyinin artışına neden olmaktadır. Leptinin plazma düzeyinin artması ise hem leptin direncine neden olur hem de tokluk sinyalinin hipotalamusa iletilmesindeki aksama nedeniyle obeziteye katkıda bulunur. Hiperplazi ve hipertrofi sonucunda leptin düzeyinin aksine adiponektin düzeyi azalmakta ve bu da insülin direncinin gelişimine katkı sağlamaktadır. Obezite tablosunda, adipoz dokudan salınan pro-inflamatuvar sitokinlerin artmasının obeziteye eşlik eden sekonder hastalıkların temelini oluşturduğu düşünülmektedir (65).

2.5.2.7. Adenovirüs-37

Whigham ve ark. (66) AdV-2, AdV-31, AdV-36 ve AdV-37'nin tavuklarda obeziteye etkisini araştırdıkları çalışmada, AdV-2 ve AdV-31'in total vücut yağ miktarı ve serum lipidleri üzerine herhangi bir etkisinin olmadığını fakat AdV-37 ile enfeksiyon oluşturulan hayvanların visceral yağ oranında %262 ve total vücut yağ oranında %111 artış olduğunu gözlemlemişlerdir. Bahsi geçen çalışmaya dahil edilen hayvanların günlük yem tüketim miktarı aynı kalmış bu nedenle AdV-37 ile enfeksiyonun hayvanlarda değişen enerji dengesi üzerinden obeziteye neden olduğu sonucuna varmışlardır (66).

AdV-37 enfeksiyonunda, AdV-36 enfeksiyonlarının aksine, serum kolesterol seviyesinde %25 artış ve serum trigliserit seviyesinde ise %51'lik düşüş görülmüştür (66). Bu veri dikkate alındığında AdV-36 ve AdV-37'nin farklı yollar üzerinden obeziteye neden olduğu düşünülebilir.

2.5.2.8. Adenovirüs-5

İnsan AdV-5'de diğer adenovirüsler gibi çift sarmallı bir DNA virüsüdür. Enfeksiyonun ilk basamağı virüsün penton bazına bağlı fiber antijenlerinin, konak hücre yüzeyindeki CAR reseptörlerine bağlanmasıdır (67). So ve ark. (68) tarafından 2005

yılında yapılan ve farelere intraperitoneal (IP) yolla AdV-5 inölüle ettikleri çalışmada, bu farelerin aynı miktar yem tüketen ve inölülasyon yapılmayan kontrol grubuna göre total vücut yağında yaklaşık %300 artış olduğu saptanmıştır. Bu çalışmayla birlikte AdV-5'in insan obezitesinde de rolü olup olmadığı merak edilmiş ve araştırmalar bu yönde hız kazanmıştır.

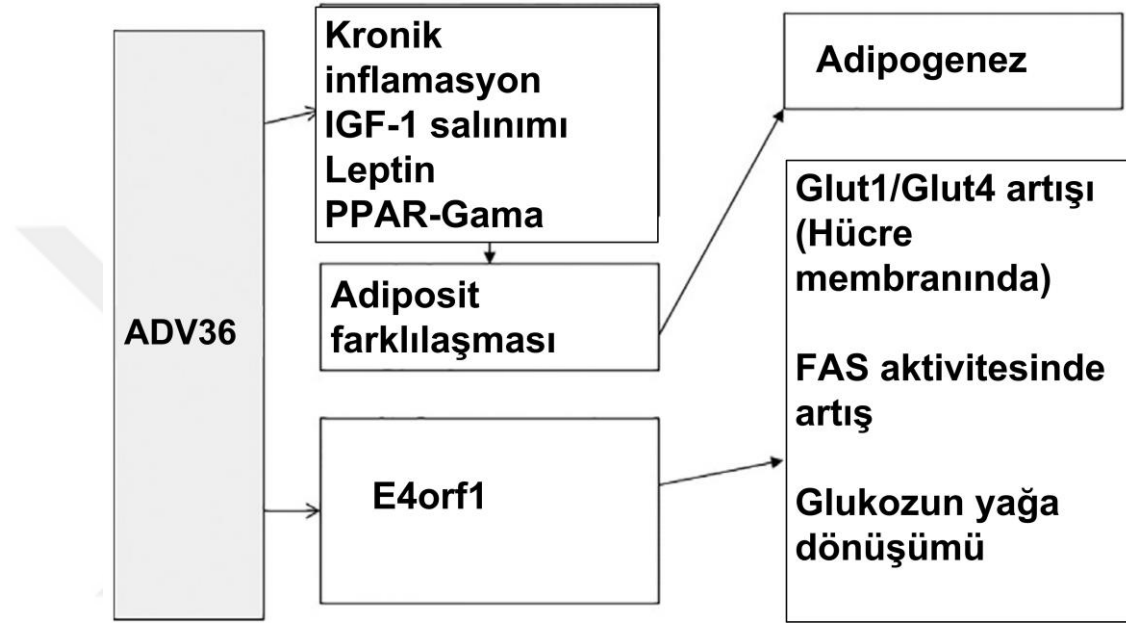
2.6. Adenovirüs 36 Nedenli Obezitenin Patofizyolojisi

AdV36'nın eşlik ettiği obezitede, kan şekeri ve serum lipidlerinde azalma görülür (69). Bu mekanizma, Park ve ark. (70) tarafından yapılan ve AdV36 ile enfeksiyona bağlı olarak obezite oluşturulmuş sıçan modellerinde makrofajların obezite üzerindeki rolünü ve aktivasyonlarını değerlendirmeyi amaçlayan çalışma ile açıklanmıştır. Bu çalışmanın bulguları, AdV36'nın Toll-Like reseptör (TLR) sistemi yoluyla inflamasyonu tetiklediğini ve ardından anjiyogenezi indüklediğini ve bunun da sonuçta yağ dokusu artışına katkıda bulunduğunu göstermektedir (70). Park ve ark. (70) ayrıca obezite sürecinde adenovirüs enfeksiyonundan sonra adipositlerdeki makrofajlar tarafından salgılanan insülin büyüme faktörü 1 (IGF-1)'in rolünü de araştırmışlardır. Yağ dokusundaki artışa bağlı olarak hücre zarındaki glikoz taşıyıcılarının sayısındaki artışın, AdV36 enfeksiyonunun neden olduğu glikoz seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğunu beyan etmişlerdir.

Katılımcılarından 65'inin AdV-36 açısından seropozitif olduğu toplam 184 obez hastayı içeren ve zayıflama etkinliğinde AdV-36'nın rolünü inceleyen bir çalışma sonucunda şaşırtıcı bir veriye ulaşılmıştır (71). Araştırmacıları şaşırtan şey, başlangıçta düşündükleri gibi AdV-36'nın oreksijenik bir etki göstermediği ve obeziteye katkısını metabolizma hızını değiştirerek yaptığıydı. Hem seropozitif olan hem de olmayan katılımcılar aynı miktarda günlük kalori alımı ve davranışsal müdahalelerle kilo kaybı yaşayabilmışlerdir (71).

AdV-36, farklı yollardan hareketle obeziteye neden olabilir: (1) kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasını teşvik etmek için peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gama (PPAR-gama) sinyal yolunun aktivasyonu (72); (2) glikozu yağ asitlerine dönüştürmek için yağ asidi sentaz yolunu stimüle ederek (73); (3) yağ hücrelerine yağ taşınmasını artırmak için lipoprotein lipazı artırarak; (4) glukoz taşıyıcı 1 (GLUT1) ve glukoz taşıyıcı 4 (GLUT4) tarafından artan glukoz alımı ile (64). AdV-36'nın E4orf1 geni tarafından gerçekleştirilen GLUT1 ve GLUT4'ün aktivasyonu ile glikoz

seviyesinin düşmesi bu mekanizmaların en önemlisi gibi görülmektedir. In vitro çalışmalarda, bu genin, insülin bağımsız olarak hücrelere glikoz girişini sağlayan bir GLUT4 aktivatörü olarak davrandığı gösterilmiştir. Azalmış insülin duyarlılığına eklenen bu etki, kan glikoz düzeyinde azalmaya, aynı zamanda hücre içi enerjinin artmasına ve aşırı kiloya yol açar (74,75). Şekil 2.5'te; AdV-36'nın obezite patofizyolojisi üzerine olan etkisi gösterilmiştir (76).



Şekil 2-6: Adenovirüs 36 tarafından indüklenen obezite mekanizması (76).

IGF-1, insülin benzeri büyüme faktörü; PPAR-Gamma, peroksizom proliferatörü ile aktive edilen reseptör gama; E4orf1, E4 açık okuma çerçevesi 1; GLUT1/GLUT4, glukoz taşıyıcı 1/glukoz taşıyıcı 4; FAS, yağ asidi sentetaz.

2.7. Obezite ile İlişkili Adiponektinler

Önceleri sadece termogenez ve trigliserid depolamasında rolü olduğu düşünülen adipöz doku, günümüzde bu rollerinin yanında, enzim, sitokin, hormon ve büyüme faktörü salgılamasının anlaşılmasıyla “aktif bir endokrin bez” olarak düşünülmektedir (76). Beyaz yağ dokusundan (BYD) salgılanan bu mediyatörlere “adipokin” adı verilmektedir (77). Olgun adipositler, öncül adipositler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi çeşitli hücre tiplerinden oluşan adipöz dokudaki bazı hücreler adipokin salgılanmasında aktif rol alırken bazıları pasiftir. Adipokin sentezine en çok katkıda bulunan ise depo yağlardır (78). Obezite açısından önemli olan adipokinler ise; leptin ve adiponektindir.

2.7.1. Leptin

İnaktif formunda 167 amino asit ve fonksiyonel formunda ise 146 amino aside sahip olan leptin hormonu, hipotalamik nöropeptid Y ile birlikte vücuttaki enerji dengesinin sağlanması için gereklidir (79,80). İnterlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerle yapısal ve işlevsel benzerlikleri nedeniyle leptin; sitokin veya adipositokin/adipokin olarak da adlandırılır. Leptin; serbest ve proteine bağlı olmak üzere kanda iki ayrı formda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda serumdaki leptinin büyük miktarının serbest formda olduğu tespit edilmesi, aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğunu düşündürmektedir (80). Yarı ömrü 30 dakika olan leptin, yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır ve serum düzeyi 1-10 ng/ml arasında değişir (80). Serumdaki leptin düzeyi cinsiyet faktöründen etkilenir. Kadın cinsiyetinde erkek cinsiyetine göre daha yüksek seviyede olup, bu kadınlarda yağ dokusunun ve visseral yağ oranının erkeklere göre daha fazla olması ile açıklanmaktadır. Konjenital leptin eksikliği, nadir bir tablo olmakla birlikte şiddetli ve erken başlangıçlı obeziteye zemin hazırlar (81).

Leptin geni ilk olarak 1994 yılında farelerde keşfedilmiş ve obeziteyle ilgisini vurgulamak için *ob* geni olarak adlandırılmıştır (82). *Ob* geni, kromozom 7'de bulunur ve sitogenetik konumu Chr:7q31.3'tür (82). Leptin, Chr:1p31'de sitogenetik konuma sahip kromozom 1 üzerinde bulunan LEPR olarak bilinen spesifik bir gen tarafından kodlanan leptin reseptörlerini bağlar ve onları aktive eder. Leptin reseptörlerinin altı izoformu (LEPR a-f) vardır ve tüm izoformlar LEPR tarafından kodlanır (83,84). Bu reseptörler, glikoprotein 130 (gp130) sitokin ailesine aittir ve bu nedenle, LEP ve LEPR'deki herhangi bir mutasyon, obeziteye yol açabilen metabolizma üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Leptin, reseptörlerine bağlandığında işlevseldir. Bununla birlikte, araştırmalar, leptinin reseptörlerine bağlanmasının, bir serum leptin etkileşimli protein (SLIP) olan C-reaktif protein (CRP) tarafından inhibe edilebileceğini göstermektedir. Farklı teknikler, *Ob/Ob* farelerindeki insan CRP'sinin leptin proteininin etkilerini bloke ettiğini doğrulamıştır (85). Mutasyonlar; *ob* geninde, reseptör genine kıyasla daha yaygındır ve bu nedenle leptin reseptörleri, şiddetli erken başlangıçlı obezitenin nadir nedenidir. Bununla birlikte, yakın zamanda, şiddetli obezite semptomları olan ve birbiriyle genetik yakınlığı olmayan iki kız çocuğunda reseptör geninde üç yeni mutasyon rapor edilmiştir (86).

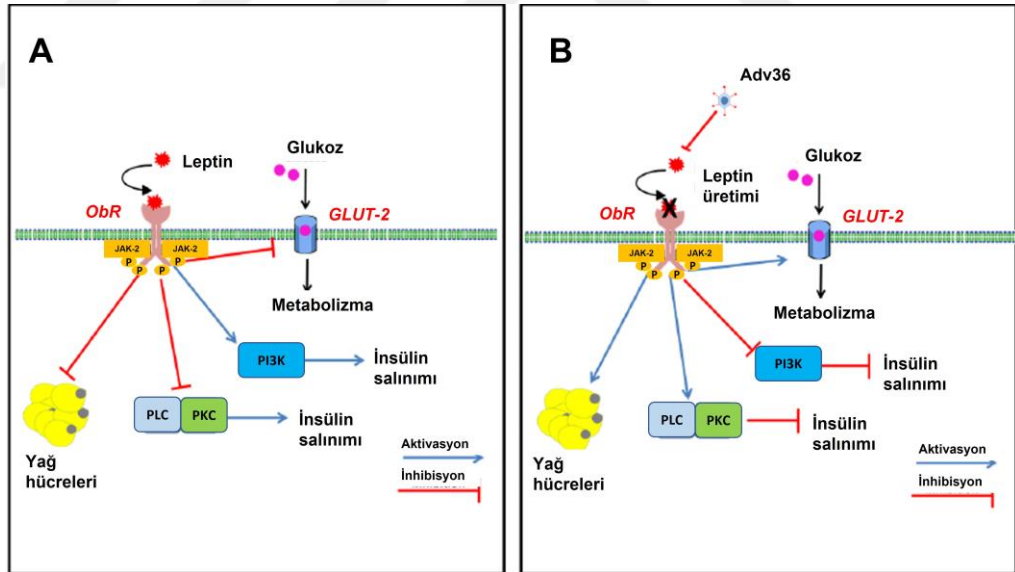
Leptinin vücuttaki başlıca görevi, obezite gelişimini önlemek olup bunu, hipotalamus üzerine negatif “feedback” etki yaratarak gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyerek sağlar (91). Ayrıca, üreme, cinsel gelişim, immün sistem, anjiyogenez, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu ve osteogenezis’de de önemli rolü olduğu anlaşılmıştır. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofiz hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan Nöropeptit-Y (NPY) üzerine olup, NPY’nin ekspresyonunu inhibe etmektir. Leptin, otonom sinir sistemini aktive ederek, enerji tüketimini ve hipofiz ön ve arka lob fonksiyonlarını arttırmaktadır (87). Açlık ve tokluk sinyalleri oluşturup enerji metabolizmasını akut olarak düzenleyen bir sensör görevi gören leptin, aynı zamanda beslenme durumuna göre plazmadaki kendi konsantrasyonunu ayarlayarak vücut yağ miktarı ve kişinin olması gereken ağırlığını ayarlamaktadır (88). Enerji alımı ve harcanması denge halinde olduğunda vücut ağırlığı değişmez fakat bu enerji dengesi bozulursa leptin, adeta bir sensör görevi üstlenerek plazma miktarını artırır ya da azaltır. Çevresel (diyet, fiziksel aktivite, stres, psikolojik durum gibi...) ve genetik faktörler nedeniyle iştah artması ile enerji tüketimindeki azalma plazma leptin miktarını ve total vücut yağ dokusu miktarını artırır. Bu aşamada, leptin merkezi sinir sistemi (MSS) aracılığıyla vücut ağırlığının düzenlenmesinde görevli bir regülatör olarak devreye girer ve vücut ağırlığını belirli bir noktada sabit tutmaya çalışır (88).

2.7.1.1. Leptin ve Adenovirüs 36

Obezite; genel olarak, beyaz yağ doku (BYD) nun aşırı birikimi olarak kabul edilir. Adipositler BYD hacminin büyük kısmını kaplasa da, yağ dokusu adipositlerin yanında preadipositler, makrofajlar, endotelyal hücreler, fibroblastlar ve lökositler dahil olmak üzere daha birçok hücre tipini de içerir (87,88). Geleneksel yaklaşımla, BYD’nun trigliseritler ve enerji için pasif bir depo olduğu düşünülürken günümüzde leptin, adiponektin, resistin, visfatin, Tümör Nekroz Faktörü-alfa (TNF- α), omentin ve Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) dahil olmak üzere çeşitli hormonların, proinflamatuvar kemokinlerin, adipokinlerin ve sitokinlerin üretimi ile bağlantılı olduğu anlaşılmıştır (89). Bu kavramdan yola çıkarak yağ dokusu bir endokrin organ olarak tanımlanmıştır. Birçok farklı fizyolojik süreçte rol oynayan leptinin ana fonksiyonu, enerji dengesinin sağlanması üzerinedir (90). Leptin, enerji rezervlerinin genel bir sinyali olarak hareket eder ve gıda alımını düzenler. Leptin seviyeleri, yağ kütlesi ile

orantılı olarak artar ve bu da obez bireylerde dolaşımdaki yüksek leptin düzeyine neden olur (91).

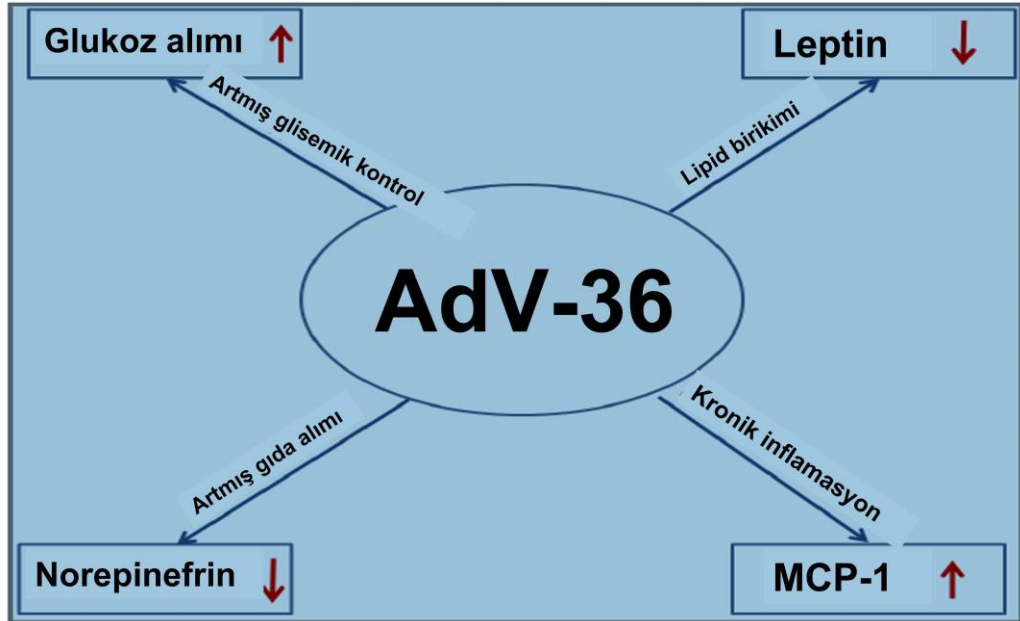
Leptin reseptörleri, B ve T lenfositleri tarafından eksprese edilir ve bu lenfosit yanıtlarını doğrudan düzenleyebilir (92). Leptinin, immün sistem hücreleri üzerindeki etkisini JAK/STAT yolu aracılığıyla gösterdiği düşünülmektedir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde, T lenfositlerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu destekleyen JAK2/3 ve STAT3 fosforilasyonunu artırır. Enfeksiyöz hastalık açısından düşünüldüğünde, leptinin anti-inflamatuvar bir etkisi olduğu ve aynı zamanda enfeksiyonlara karşı koruyucu bir rolü olduğu söylenebilir (93). Enflamasyon, enfeksiyona karşı lokalize, koruyucu bir yanıt olarak kullanılır ve vücut ağırlığındaki ve metabolik durumdaki değişiklikler sıklıkla akut veya kronik enflamatuvar süreçlerle ilişkilidir (64). AdV36 enfeksiyonu dolayısıyla leptin gen ekspresyonunun inhibisyonu lipid birikimini artırabilir ve obezite prevalansı, AdV36 ile enfekte olmuş insan hücrelerinin, enfekte olmayan kontrol hücrelerine göre daha fazla farklılaşma ve daha yüksek lipid birikimi seviyeleri gösterdiğini bildirmiştir (94) (Şekil 2.6).



Şekil 2-7: Adenovirüs ve Leptin.

A) Reseptörüne (ObRb) bağlanan leptin, ilişkili JAK-2 tirozin kinazı aktive eder. Leptin, GLUT-2 yoluyla glukoz taşınmasını engeller ve PI3K'yı aktive eder. Sıklık adenosin monofosfat (cAMP) seviyeleri ve Protein kinaz A (PKA) yolunu aktive eder. Leptin ayrıca fosfolipaz C (PLC) / protein kinaz C (PKC) yolunu da inhibe edebilir; (B) AdV36, leptin üretimini engeller ve bu da insülin salınımının azalması ve artan lipid birikimine neden olur.

AdV36 enfeksiyonu, norepinefrin düzeylerini ve leptini azaltarak, iştahı ve gıda alımını artırabilir, böylece obezite prevalansına katkıda bulunur (95) (Şekil 2.7).



Şekil 2-8: AdV36'nın enfekte olmuş bireylerde etkilerinin altında yatan önerilen mekanizmalar (95).

2.7.2. Adiponektin

Yaklaşık 30 kDA ağırlığında olan adiponektin, 244 amino asitlik ve ollektin ailesinin bir üyesi olan protein olup insan genomunda 3q27 kromozomunda yer alır. Adiponektin, kollajen VIII, X, kompleman C1q ve TNF- α ile yapısal homoloji gösterir (96). Sadece beyaz yağ dokusunda bulunan adipözün en bol bulunan gen transkript-1 (apM1) geninin ürünüdür (97). Adiponektinin, glukoz ve yağ asidi metabolizması aracılığıyla insülin aktivitesini düzenlediği düşünülmektedir (98). Obezitede adiponektin seviyeleri azalır (99). Weyers ve ark. (100), 144 gönüllü ile yaptıkları çalışmada serum adiponektin seviyesi ile total vücut yağ yüzdesi, bel-kalça oranı, açlık serum insülin seviyesi ve glikoz konsantrasyonun ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Buna benzer sonuçlar Yang ve ark. (101) Taiwan'da yaptıkları ve 180 obez ve fazla kilolu gönüllüyü dahil ettikleri çalışmayla da ulaşılmıştır. Bu çalışmada da, adiponektin seviyesi ile VKİ, bel-kalça oranı, açlık şekeri ve açlık insülin düzeyinin negatif korelasyon gösterdiğini açıklamışlardır (101). English ve ark. (102), obez hastalarda (ortalama 2,9 $\mu\text{g/ml}$) açlık adiponektin düzeylerinin zayıf hastalara (ortalama 8,6 $\mu\text{g/ml}$) kıyasla daha düşük seviyelerde olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, adiponektin

seviyeleri obez katılımcılarda yemekten 60 dakika sonra dört kat artarken (ortalama 12.1 $\mu\text{g/ml}$), normal kilolu olan kontrol grubunda sabit kalmıştır. Bu bulgular, adiponektinin insüline dirençli obez bireylerde glukoz toleransının korunmasında rol oynayabileceğini düşündürmektedir (102).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kan Örneklerinin Toplanması

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 29624016-050.99-1302 sayı numaralı izni ile İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yürütülmüştür. Tez çalışmasının hasta gönüllüleri İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi servisine başvuran, obezite tanısı almış ve bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu (BGOF) okuyup çalışmaya katılmaya rıza gösteren bireylerden oluşturulmuştur. Sağlıklı gönüllü grup ise yine aynı hastaneye herhangi bir nedenle başvuran hasta yakınları ve üniversitenin öğrencileri arasından seçilmiştir. Hasta ve sağlıklı gönüllüler; çalışmaya katılmaya rıza göstermiş, herhangi bir ilaç tedavisi almayan, kronik hastalığı bulunmayan ve immünsüprese olmayan bireylerdi. Bu çalışma kapsamında, 18-55 yaş aralığında $VKİ \geq 30$ olan obez bireylerden (n:85) ve $18,5 \leq VKİ \leq 25$ olan sağlıklı bireylerden (n:69) açlık durumunda 10 ml kan alınmıştır. Ayrıca çalışmaya alınan gönüllülerin boy ve kilo bilgilerinin yanı sıra, yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri de kaydedilmiştir. Kan örnekleri, vakumlu jelli tüplere alındıktan sonra, 3000 rpm'de 10 dakika $+4^{\circ}\text{C}$ 'de santrifüjlendi. Elde edilen serum örnekleri ependorf markalı tüplere aktararak çalışma yapılana kadar -20°C 'de saklandı.

3.2. Kan Örneklerinin Çalışılması

Hasta ve sağlıklı gönüllü grubu oluşturan bireylerden alınıp serumlarına ayrılan kan örnekleri AdV-36 IgG ve leptin düzeyleri açısından değerlendirildi.

3.2.1. Kanda Adenovirus Antikorlarının Saptanması

ELISA kitleri, çalışılncaya kadar üretici firmanın önerisi doğrultusunda $+4^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serum, plazma, doku homojenatı ve diğer biyolojik sıvılarda AdV-36'ya karşı oluşmuş IgG cinsi antikorları tespit edebilen ELISA kiti kullanıldı (BT Lab, China). ELISA yöntemi, polistiren mikropalak yüzeyine adsorbe edilmiş antijen ile test edilen örnek içindeki antikorların -eğer varsa- reaksiyonunu spektrofotometrik yöntemle saptamaya dayanmaktadır. ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda hazırlanan çalışma prosedürlerine göre yapıldı. Her bir örnek üç kere çalışıldı ve ortalaması hesaplandı. Sonuçlar kantitatif olarak hesaplandıktan sonra çalışmalardan

elde edilen pozitif ve negatif kontrollerin sonuçlarına göre hesaplanan sınır değerler (cut-off) ile karşılaştırılarak pozitif ya da negatif olarak rapor edildi.

3.2.1.1. Adenovirus-36 IgG ELISA Testinin Kit İçeriği

Tüm reaktifler (Tablo 3.1), yıkama çözeltisi dışında kullanım için hazır durumdaydı.

Tablo 3-1: Adenovirus ELISA kit içeriğinde bulunan reaktifler.

Reaktifler	Miktar
96 kuyucuklu örnek plakası	1 adet (12x8)
Örnek Dilüenti	1 x 6 ml
HRP-konjugat	1 x 6 ml
Yıkama solüsyonu	1 x 20 ml (25x konsantre)
Substrat Solüsyonu A	1 x 6 ml
Substrat Solüsyonu B	1 x 6 ml
Durdurma solüsyonu	1 x 6 ml
Pozitif kontrol	1 x 0.5 ml
Negatif kontrol	1 x 0.5 ml



Şekil 3-1: Adenovirüs-36 Ab IgG ELISA Kiti.

3.2.1.2. Adenovirus-36 IgG ELISA Testi Çalışma Prosedürü

1. Serum örneklerinin yanısıra kit içerisinde bulunan malzemeler çalışmaya başlamadan 30 dk önce oda sıcaklığına gelmelerini sağlamak üzere laboratuvara getirildi. Substrat B, ışığa duyarlı olduğu için çalışılınca kadar karanlık alanda tutuldu.

2. İlk kuyucuk boş bırakılmıştır.

3. İkinci kuyucuk pozitif kontrol ve üçüncü kuyucuk da negatif kontrol olarak belirlendi ve her ikisine de 50 µl kontrol solüsyonu konuldu.

4. Örnek kuyucuklarına ise; 40 µl örnek dilüenti ve 10'ar µl çalışmaya dahil olan kişilere ait serum örnekleri pipetlendi. Sonuç olarak her bir örnek 1:5 oranında dilüe edilmiş oldu.

5. Mikroplak yüzeyi yapışkan bant ile kapatıldı ve etüvde 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

6. Kit içinden çıkan konsantre yıkama solüsyonu ise 1/25 oranında distile su ile dilüe edildi (20 ml yıkama solüsyonu + 480 ml distile su)

7. İnkübasyon süresi bitiminde mikroplak Stat Fax-2600 Washer otomatik yıkayıcı ile her kuyucuğa 200 µl yıkama solüsyonu verilecek şekilde 5 kez yıkandı. Son yıkamanın ardından mikroplak emici kağıt üzerine hafifçe vurularak fazla sıvı uzaklaştırıldı.

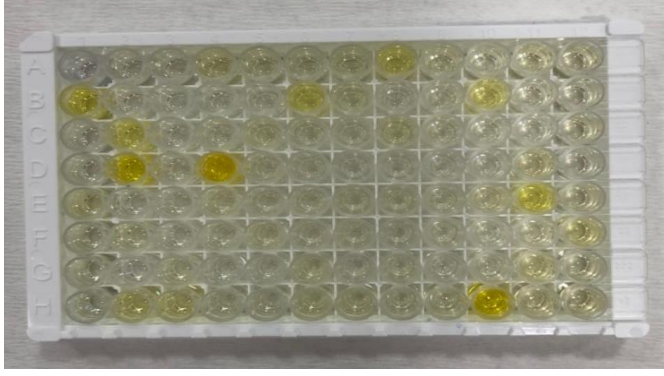
8. İlk sıradaki boş kuyucuk hariç tüm kuyucuklara 50 µl HRP-konjugat eklenerek, mikroplak 37°C'de 30 dakika tekrar inkübasyona bırakıldı.

9. Süre sonunda 7. basamakta anlatıldığı şekilde tekrar yıkama işlemi gerçekleştirildi.

10. Her kuyucuğa 50 µl *Substrat A* ve *Substrat B* eklendi ve kuyucuklar çalkalandı. Yüzeyi alüminyum folyo ile sarılarak gün ışığı ile teması önlenen mikroplak, 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.

11. İnkübasyon süresi bitiminde, tüm kuyucuklara 50 µl durdurma (stop) solüsyonu eklendi (Şekil 3.2).

12. Son işlemin bitiminden sonra 10 dakika içerisinde Biotek-Epoch markalı ELISA mikroplak okuyucusunda 450 nm dalga boyunda optik dansite ölçümleri yapıldı.



Şekil 3-2: Durdurma Solüsyonu Sonrası Mikroplak

3.2.2. Kanda Leptin Düzeyi Ölçümü

Serum örneklerinde leptin düzeylerini kantitatif olarak saptamak için Sandwich ELISA yöntemine dayanan ticari bir kit (BT Lab, China) kullanıldı ve test üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı (Şekil 3.3; Tablo 3.2).



Şekil 3-3: Leptin ELISA Kiti

Tablo 3-2: Leptin ELISA kit içeriğinde bulunan reaktifler.

Reaktifler	Miktar
96 kuyucuklu örnek plakası	1 adet (12x8)
Standart Solüsyon	1 x 0,5 ml
Standart Dilüent	1 x 3 ml
Streptavidin-HRP	1 x 6 ml
Yıkama solüsyonu	1 x 20 ml (25x konsantre)
Substrat Solüsyonu A	1 x 6 ml
Substrat Solüsyonu B	1 x 6 ml

Durdurma solüsyonu	1 x 6 ml
Biotinlenmiş İnsan LEP Ab	1 x 1 ml
Plak örtüsü	2 adet

3.2.2.1. Leptin IgG ELISA Çalışma Protokolü

Üretici firma talimatlarına göre çalışmaya başlamadan önce, tüm reaktifler ve örnekler oda sıcaklığına getirildi. Serum örnekleri, 2000-3000 rpm’de 20 dk santrifüj edildi.

1. Standartların hazırlanması seri dilüsyon ile yapıldı. Bunun için 120 µL standart ve 120 µL standart dilüsyonu karıştırıldı ve bu karışım *standart 5* olarak adlandırıldı. Daha sonra standart 5’ten alınan 120 µL solüsyon, 120 µL standart diluent ile seyreltildi. Bu işlem her seferinde tekrar edilerek 5 farklı standart oluşturuldu (Tablo 3.3). İlk kuyucuk kör olmak üzere sonraki 5 kuyucuğa bu standartlardan 50’şer µL pipetlendi.

Tablo 3-3: Standart Solüsyonların Hazırlanması.

6,4 ng/ml	Standart No:5	120 µL Orjinal Standart	+ 120 µL Standart Diluent
3,2 ng/ml	Standart No:4	120 µL Standart No: 5	+ 120 µL Standart Diluent
1,6 ng/ml	Standart No:3	120 µL Standart No: 4	+ 120 µL Standart Diluent
0,8 ng/ml	Standart No:2	120 µL Standart No: 3	+ 120 µL Standart Diluent
0,4 ng/ml	Standart No:1	120 µL Standart No: 2	+ 120 µL Standart Diluent

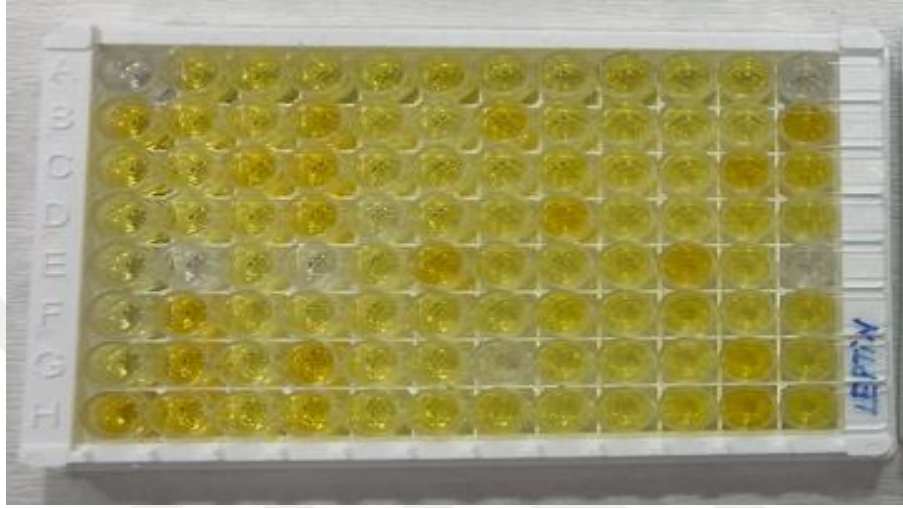
2. Örnek kuyucuklarına ise; 40 µL serum, 10 µL anti-LEP antikoru ve 50 µL streptavidin-HRP eklendi.

3. Mikroplağın üzeri örtüldü ve 37°C’de 60 dk. inkübasyona bırakıldı.

4. Inkübasyon süresi bitiminde mikropalak Stat Fax-2600 Washer otomatik yıkayıcı ile her kuyucuğa 300 µl yıkama solüsyonu verilecek şekilde 5 kez yıkandı. Son yıkamanın ardından mikropalak emici kağıt üzerine hafifçe vurularak fazla sıvı uzaklaştırıldı.

5. Her kuyucuğa 50 μ L Substrat A ve Substrat B eklendi, mikropiağın üzeri alimünyum folyo ile kapatılarak 37 °C’de 10 dk inkübasyona bırakıldı.

6. Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 μ L stop solüsyonu eklendi ve 450 nm’de okutuldu (Şekil 3.4).



Şekil 3-4: Leptin ELISA mikropiağının durdurma solüsyonu sonrası

4. BULGULAR

Tez verisini oluşturan hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $37,23 \pm 10,89$ ve $24,46 \pm 7,74$ olarak bulundu. Hasta grubunda 45 kadın (% 52,9) ve 40 erkek (% 47,1) bulunuyordu. Kontrol grubunda ise 40 kadın (% 58) ve 29 erkek (% 42) bulunuyordu (Tablo 4.1).

Tablo 4-1: Hasta ve kontrol grubuna ait demografik veriler.

Demografik Bilgiler	Hasta (Obez) Grup (n=85)	Kontrol Grubu (n=69)
Yaş (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	$37,23 \pm 10,89$	$24,46 \pm 7,74$
Kadın	45 (% 52,9)	40 (% 58)
Erkek	40 (% 47,1)	29 (% 42)

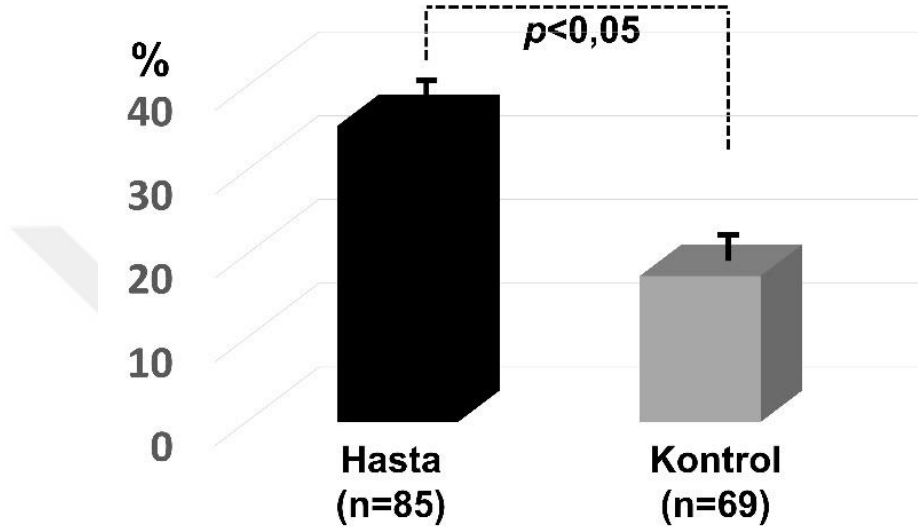
Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özelliklerine (boy, kilo ve vücut kitle indeksi) ait ortalama değerleri tablo 4-2’de sunulmaktadır.

Tablo 4-2: Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özelliklerine ait ortalama değerler.

Fiziksel özellikler (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	Hasta (Obez) Grup (n=85)	Kontrol Grubu (n=69)
Boy uzunluğu (cm)	$171,04 \pm 9,92$	$170,60 \pm 9,92$
Vücut ağırlığı (kg)	$122,65 \pm 30,32$	$64,68 \pm 9,65$
Vücut kitle indeksi	$41,73 \pm 8,75$	$22,12 \pm 1,76$

4.1. Adenovirüs-36 IgG antikor değ erlendirmesi

Hasta grubundan (n=85) 30 birey (%35,3), kontrol grubundan (n=69) 12 birey (%17,4) Adenovirüs-36 IgG antikor pozitif olarak saptandı. AdV-36 seropozitivitesi açısından kar ıla tıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu ($p<0.05$) ( ekil 4.1).



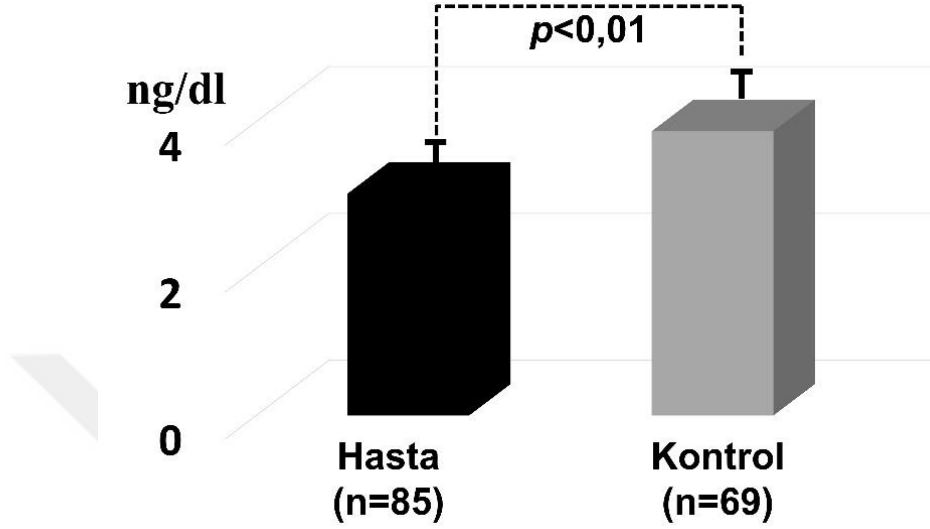
Şekil 4-1: Hasta ve kontrol grubunun Adenovirüs-36 IgG antikor pozitiflik yüzde dağılımı.

AdV-36 seropozitivitesi açısından kadın ve erkek bireyler arasında her iki grup da göz önüne alındığında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

Hasta ve kontrol gruplarının AdV-36 seropozitivitesi ile VKİ arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu.

4.2. Leptin düzeylerinin değeriendirilmesi

Hasta grubunun leptin düzeyleri ($3,02\text{ng/dl} \pm 0,22$), kontrol grubundan ($3,87\text{ng/dl} \pm 0,28$) düşük değerde bulundu ($p<0,01$) (Şekil 4.2.).



Şekil 4-2: Hasta ve kontrol grubunun leptin düzeyleri

Hasta ve kontrol gruplarında leptin düzeyleri ile cinsiyet arasında istatistiksel açıdan korelasyon saptanmadı.

Hasta grubunda leptin düzeyleri ile VKİ arasında istatistiksel açıdan negatif yönlü ve zayıf bir korelasyon saptandı ($-0,248$; $p<0,05$).

Kontrol grubunda leptin düzeyleri ile VKİ arasında istatistiksel açıdan korelasyon saptanmadı.

4.3. AdV-36 seropozitivitesi ile leptin düzeyinin karşılaştırılması

Hasta grubu içerisinde AdV-36 açısından seropozitif olanların leptin düzeyleri ($4,86\text{ng/dl} \pm 0,43$), seronegatif olanlardan ($2,01\text{ng/dl} \pm 0,12$) yüksek olarak bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.3).

Kontrol grubu içerisinde AdV-36 açısından seropozitif olanların leptin düzeyleri ($6,13\text{ng/dl} \pm 0,83$), negatif olanlardan ($3,39\text{ng/dl} \pm 0,26$) yüksek olarak bulundu ($p<0,01$) (Tablo 4.3).

Hasta ($2,01\text{ng/dl} \pm 0,12$) ve kontrol ($3,39 \pm 0,26$) gruplarında AdV-36 seronegatif olanların leptin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) (Tablo 4.3).

Tablo 4-3: AdV-36 IgG pozitif ve negatif bireylerin leptin düzeyleri

	Hasta (Obez) Grup (n=85)		Kontrol Grubu (n=69)	
	Antikor Pozitif (n= 30)	Antikor Negatif (n= 55)	Antikor Pozitif (n= 12)	Antikor Negatif (n= 57)
Leptin düzeyi (ng/dl) (Ortalama $\pm$ Standart Sapma)	4,86 $\pm$ 0,43	2,01 $\pm$ 0,12	6,13 $\pm$ 0,83	3,39 $\pm$ 0,26

Hasta grubunda AdV-36 IgG pozitif olan bireylerin VKİ'leri (35,15 $\pm$ 10,81), negatif olan bireylerin VKİ'lerinden (41,52 $\pm$ 9,30) düşüktür ($p<0.01$).

Kontrol grubunda AdV-36 IgG pozitif olan bireylerin VKİ'leri (22,88 $\pm$ 2,79), negatif olan bireylerin VKİ'lerinden (21,10 $\pm$ 1,16) yüksektir ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu tezde, VKİ'si 30'un üzerinde olan 85 obez bireyin oluşturduğu hasta ve 69 sağlıklı kilolu bireyden oluşan kontrol grubunda AdV-36 seropozitivitesi ve leptin düzeyleri değerlendirildi.

Düşük düzeyde kronik bir enflamasyonla birlikte seyreden ve küresel bir sağlık sorunu olduğu bilinen obezite, kanser dahil çeşitli patolojilere neden olduğundan bir halk sağlığı problemi olarak değerlendirilmektedir (102,103). DSÖ, obezite ilişkili patolojilere bağlı olarak yılda 2,8 milyon kişinin hayatını kaybettiğini rapor etmektedir (39). Mevcut bilimsel çalışmalarla, obezitenin etiolojisinin açıklanmış olduğu kabul edilirken; son 20-30 yıl içinde obezite prevalansının artması başka faktörlerin de obezitenin etiolojisinde etkili olabileceğini düşündürmüştür (104). Son yıllarda yapılan araştırmalar; adipöz dokuda metabolik değişikliklere öncülük eden lokal enflamasyonun obezitenin etiolojisinde rol aldığını göstermiş ve bu mekanizma enfeksiyon etkenlerine bağlanmış ve bu da beraberinde enfektobezite kavramını getirmiştir (105). Enfektobezite kavramının literatüre hakim olmasıyla birlikte, üç tanesi insan ve beş tanesi hayvan virüsü olmak üzere sekiz farklı virüs üzerinde yoğunlaşmış ve bu alandaki çalışmaların çoğunda AdV-36 hakimiyet kazanmıştır. Çoğunlukla; konjonktivit ve üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkili olan Adenovirüslerin adı sıklıkla enfektobezite ile birlikte anılan bir serotipi olan AdV-36'nın adipositleri enfekte ederek, adipöz dokuda çeşitli mekanizmaları tetiklediği ve bunun sonucunda obezite geliştiği gösterilmiştir.

Bu alandaki ilk kanıtlar 2000'li yılların başlarında Dhurandhar ve ark. (106,107)'nin yaptıkları çalışmalarda elde edilmiştir. Bu çalışmalarda; tavuk ve fareler önce bir avian Adenovirüs ile enfekte edilmiş ve hayvanların vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmadığı görülmüş, daha sonra bu hayvanlar AdV-36 ile enfekte edilmiş ve vücut ağırlıklarının arttığı ve bunun vücutta yağ birikimi nedeniyle olduğu gösterilmiştir (106,107). AdV-36 ile enfekte edilen maymunlar, enfekte edilmeyenler ile karşılaştırılmış ve AdV-36 ile enfekte maymunlarda anlamlı bir yağ dokusu artışı ile birlikte 28. haftada enfekte edilmeyen grubun ortalama ağırlığından 3 kat daha fazla vücut ağırlığına sahip oldukları saptanmıştır (106). Bahsi geçen hayvan gruplarında AdV-36 ve adiposit farklılaşması arasında gözlenen ilişki, Pasarica ve ark. (108)'nin

gönüllü katılımcılar ile yapmış oldukları çalışmayla birlikte insanlarda da aynı ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmada, insanlardan elde edilen kök hücrelerden köken alan ve AdV-36 ile enfekte edilmiş primer insan adipositlerinin, enfekte edilmemiş adiposit grubundan farklılaşma oranının ve lipid içeriğinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Bu çalışma ile AdV-36'nın, adiposit farklılaşması ve lipid birikimine neden olmasıyla adipoz dokuda hiperplazi ve hipertrofi geliştirdiği düşüncesi desteklenmiştir.

Bu tezde, hasta grubundan 30 birey (%35,3), kontrol grubundan 12 birey (%17,4) Adenovirüs-36 IgG antikor pozitif olarak saptandı. AdV-36 seropozitivitesi açısından karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık bulundu.

Yetişkin obezitesi ile AdV-36 arasındaki ilişkiyi tanımlayan ilk çalışma 2005 yılında Atkinson ve ark. (57) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada, ABD'deki Florida, New York ve Wisconsin olmak üzere üç farklı şehirden 502 yetişkin gönüllüde AdV-36 seropozitifliğini obezlerde %30, sağlıklı kilolu bireylerde %11 oranında saptanmıştır. Obez bireyler ve sağlıklı kilolu bireyler arasında AdV-36 seropozitivitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Çalışmanın gerçekleştirildiği şehirler arasında da yine anlamlı fark saptanmıştır (Florida %27, New York %58, Wisconsin %20). Bu çalışmada ayrıca 89 tane ikiz (n=178) birey AdV-36 antikor varlığı yönünden araştırılmış ve AdV-36 antikor pozitif bireylerin, AdV-36 antikor negatif olan ikizlerine göre daha yüksek VKİ ve vücut yağ yüzdesine sahip olduğu gösterilmiştir (57). Atkinson ve ark.(57) yaptıkları bu çalışmanın bulgusu tezin bulgusuyla kıyaslandığında; obez bireylerde yüksek AdV-36 seropozitivitesi açısından aynı doğrultuda, fakat antikor pozitifliğinin VKİ üzerine etkisi açısından ters doğrultuda olduğu görülmüştür.

Trovato ve ark. (109) tarafından 2009 yılında yapılan 203 İtalyan yetişkinin dahil edildiği çalışmada, serum nötralizasyon yöntemi ile AdV-36 prevalansını hasta grupta % 64,7 ve kontrol grubunda %32,6 olarak saptanmış ve böylece AdV-36 ile obezite birlikteliği hipotezi desteklenmiştir. Trovato ve ark. (109) tezin bulgusuyla aynı doğrultuda fakat daha yüksek oranda AdV-36 antikor pozitifliği saptamışlardır.

Bunun yanında, literatürdeki tüm çalışmalar AdV-36 ile obezite birlikteliği hipotezini desteklememektedir. Broderick ve ark. (58) 2010 yılında Amerikan askeri personelinin dahil edildiği bir çalışma grubunda kan serumlarından serum nötralizasyon yöntemiyle AdV-36 antikor pozitifliğini araştırmışlardır. Bu çalışma sonucunda, obez bireylerin %38,8'inde ve sağlıklı kilolu bireylerin %34,3'ünde AdV-36'ya karşı

oluşmuş antikor saptanmış, ancak istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilememiştir. Broderick ve ark. (58)'in çalışmasının sağlıklı kilolu bireylerde bulunan AdV-36 seropozitivitesi, tez bulgusundan yüksekti. Bu çalışma ve tez bulgusunun arasındaki bu farklılığın, coğrafi bölge, cinsiyet, ırk, seçilen grup ve antikor saptama yönteminden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Aralık 2012 tarihine kadar Pubmed'de yayınlanan 11 olgu-kontrol çalışmasının yeniden değerlendirilmesiyle oluşturulan ve 2508 obez ve 3005 sağlıklı kilolu bireyin dahil edildiği meta-analiz çalışmasında, AdV-36'nın çocuk grupta daha kuvvetli olmakla birlikte obezite ile pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir (69). Tez çalışmasında sadece yetişkin grup araştırmaya dahil edilmiş ve bu meta-analizin yetişkinle ilgili verisine ait sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Na ve ark (110) tarafından 2012 yılında kilolu, sağlıklı kilolu ve obez bireyleri içeren 540 kişilik çalışma grubunda yapılan çalışma, AdV-36 antikor pozitiflik oranının kilolu bireylerde en yüksek düzeyde olduğunu, normal kilolu ve obez bireylerde ise bu oranın birbirine çok yakın olduğunu rapor etmektedir. Araştırmacılar bu bulgudan yola çıkarak, AdV-36 seropozitifliğinin Koreli yetişkinlerde kilolu olmak ile ilişkili olduğu fakat obezite ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Tez çalışmasında hasta grubu sadece obezlerden oluşmaktaydı. Tez bulguları, Na ve ark (110) çalışmasının sonucundan farklı olarak, AdV-36 seropozitifliği ile obezite arasında aynı yönlü ilişki olduğunu gösterdi.

Arap popülasyonu ile 2020 yılında Lessan ve ark. (111) tarafından yapılan araştırma, AdV-36 antikor pozitifliğinin görülme sıklığını %47 olduğunu bildirmektedir. Buna ilave olarak araştırmacılar, obez ve sağlıklı kilolu alt grupların sırasıyla %42,5 ve %49,6 oranında AdV-36 antikor pozitifliği gösterdiğini ancak bu farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir. Araştırmacılar bu bulguyu, Arap toplumunda AdV-36'nın yaygın olduğu fakat bu durumun obezite ile bağlantısı olmadığı görüşü ile açıklamışlardır. Ayrıca çalışmalarında, kadınların, AdV-36 ile enfeksiyona erkeklere göre daha duyarlı olduğunu göstermişlerdir. Buna ilave olarak çalışmada, AdV-36 seropozitifliği ile VKİ arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir. Tezde hasta grubunda AdV-36 seropozitif olanların VKİ'leri yine aynı grupta olup seronegatif olanlardan düşük bulunmuştur. Bu bulgu Lessan ve ark. (111)'nin bulgusuna ters yöndedir. Ayrıca Arap toplumunda AdV-36'nın yaygın fakat obezite ile

bağlantılı olmaması durumu, Arap toplumunun beslenme şekli ve hijyen tutumuna bağlanabilir.

Ülkemizde 2015 yılında Karameşe ve ark (112) tarafından yapılan ve hem çocuk hem de yetişkin grubu kapsayan çalışma sadece yetişkin grup açısından değerlendirildiğinde 80 obez bireyin 14 tanesinde (%17,5) ve 50 sağlıklı kilolu bireyin 2 tanesinde (%4) AdV-36 antikor pozitifliğine rastlanmış ve iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu bulgular tezin bulgusuyla aynı yönde olup, bizim elde ettiğimiz yüzdelerden düşüktü.

Şili’de 2019 yılında yapılan, AdV-36 seropozitivitesinin obezite riski, glisemik kontrol ve leptin düzeyi üzerine olası etkisini araştıran bir çalışmada da tez çalışmasının bulgularına benzer bulgulara rastlanılmıştır. Sapunar ve ark. (114), çalışmaya 99 sağlıklı kilolu (VKİ: 18.5-24.9 kg/m²) ve 151 obez (VKİ >30 kg/m²) bireyi dahil etmişler ve AdV-36 antikor seropozitivitesinin obez grupta (%58) sağlıklı kilolu gruba (%34) göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Tez çalışmasında; leptin konsantrasyonu obez grupta sağlıklı kilolu gruba göre anlamlı derecede düşük düzeydeydi. Vangiruram ve ark (113), 2007 yılında yaptıkları hayvan modeli çalışmasında AdV-36 ile oluşturulan enfeksiyonunun primer sıçan adiposit hattında leptin sekresyonunu %40 oranında azalttığını göstermişlerdir. Laboratuvar hayvanlarında yapılan bu deneysel çalışma bulgusu ile tezin leptin konsantrasyonunun obez grupta sağlıklı kilolu gruba göre düşük olduğu bulgusu aynı doğrultudadır.

Ülkemizde Karameşe ve ark (112) tarafından yapılan çalışmaya dahil edilen obez ve sağlıklı kilolu yetişkinlerde de obez grupta leptin konsantrasyon düzeyinin sağlıklı kilolulardan oluşan kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük olduğu saptanmıştır. Bu çalışmanın bulgusu tezin bulgusu ile benzerdir.

Sapunar ve ark. (114)’nın 2019 yılında yaptıkları çalışmada, leptin konsantrasyonunun obez bireylerde sağlıklı kilolulara göre daha düşük olduğunu rapor etmişlerdir (114). Tezin bulgusu ile Sapunar ve ark. (114)’nın bulguları aynı doğrultudadır.

Tez bulgularında, obez grup içerisindeki bireyleri AdV-36 antikor pozitifliğine göre değerlendirildiğinde ise; antikor pozitif olan (n:30) bireylerin leptin konsantrasyon

düzeylerinin ortalaması yine aynı grupta fakat antikor negatif olan bireylerden anlamlı derecede yüksek saptandı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz kontrol grubu içerisinde AdV-36 açısından seropozitif olanların leptin konsantrasyon düzeylerinin ortalaması yine aynı grupta olup seronegatif olan bireylerden anlamlı derecede yüksek bulundu.

Passarica ve ark. (115)'nin hayvan modelinde gerçekleştirdiği çalışmada leptin düzeyinin, AdV-36 ile enfekte erkek Wistar ratlarında enfekte olmayan gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Laboratuvar hayvanlarında yapılan Passarica ve ark.(115)'nin deneysel çalışma bulgusu ile tezin leptin konsantrasyonunun hem obez hem de sağlıklı kilolu grupta AdV-36 antikor varlığından pozitif yönde etkilendiği bulgusu benzerdir.

Bil-Lula ve ark.(116)'nın, Polonyalı popülasyonda infektobeziteyi araştırdıkları ve bu bağlamda AdV-5, AdV-31 ve AdV-36'yı dikkate aldıkları çalışmada, AdV-36 antikor pozitif olan grubun leptin konsantrasyonu ortalamasının (%6,9), negatif olan grubun leptin konsantrasyon ortalamasının (%14,8) iki katından fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulgusu, tezin bulgusu ile aynı yöndedir.

Ülkemizde Ergin ve ark.(117) tarafından yetişkin grupta yapılan bir çalışmada ise obez grup içerisinde, AdV-36 antikor pozitif olanlarda yine aynı grupta olup AdV-36 antikor negatif olanlardan anlamlı yüksek leptin konsantrasyonuna ve artmış VKİ'ne rastlanmıştır. Araştırmacılar, AdV-36 seropozitivitesi ile leptin konsantrasyonu ve VKİ arasında pozitif ilişki olduğu kanısına varmışlardır. Bu bulgu, tezin bulgusundan farklıdır. Tezde obez grup, AdV-36 seropozitivitesi ve VKİ açısından değerlendirildiğinde, AdV-36 seropozitif olan bireylerin, seronegatif olan bireylere göre VKİ'lerinin daha düşük olduğu sonucuna ulaşıldı. Bu durum tezin hasta ve kontrol grubunun büyük bir kısmının Arap ülkeleri kökenli olmasından kaynaklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Goncalves MA, Vries AA. Adenovirus: from foe to friend. *Rev Med Virol* 2006; **16(3)**:167-86.
2. Ruuskanen O., Meurman O., Akusjärvi G. *Adenoviruses*. İçinde Richman DD., Whitley RJ., Hayden FG., editör. *Clinical Virology*. Washington: ASM Press; 2002. Pp. 515-35.
3. Davison AJ., Benko M., Harrach B. Genetic content and evolution of adenoviruses. *J Gen Virol* 2003; **84**:2895-908.
4. Miura-Ochiai R., Shimada Y., Konno T., Yamazaki S. Quantitative detection and rapid identification of human adenoviruses. *J Clin Microbiol.* 2007; **45(3)**:958-67.
5. Tebruegge M, Curtis N. Adenovirus: an overview for pediatric infectious diseases specialists. *Pediatric Infection Disease J* 2012; **1**:626–27.
6. Bozkaya E. Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinovirüsler. *ANKEM Derg* 2006; **20(2)**: 248-53.
7. Rein DT., Breidenbach M., Curiel DT. Current developments in adenovirus based cancer gene therapy. *Future Oncology* 2006; **2**:137-43.
8. Murray PR, Jorgensen HJ, Baron JE, Pfaller MA. *Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Atlas Kitapçılık; 2009. pp. 1589-600.
9. Saban SD., Silvestry M., Nemerow GR., Stewart PL. Visualization of a-helices in a 6-Angstrom resolution cryoelectron microscopy structure of adenovirus allows refinement of capsid protein assignments. *J Virol* 2006; **80**:12049-59.
10. Chen J., Morral N., Engel DA. Transcription releases protein VII from adenovirus chromatin. *Virology* 2007; **369**:411-22.
11. Van Tol MJ., Claas EC., Heemskerk B., Veltrop-Duits LA., de Brouwer CS., van Vreeswijk T. et al. Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: diagnosis, treatment and immunity. *Bone Marrow Transplant* 2005; **35(1)**:73-6.
12. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 2004.
13. Langley JM. Adenoviruses. *Pediatr Rev* 2005; **26(7)**:244-9.

14. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M editör. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2008, pp: 1696-1700.
15. Burgert HG., Ruzsics Z., Obermeier S., Hilgendorf A., Windheim M., Elsing A. Subversion of host defence mechanisms by adenoviruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2002; **269**:273-318.
16. Rota S., Fidan I. Noninflamatuvar diyarelerin patogenezi. *Turk Mikrobiol* 2007; **37(4)**: 234-41.
17. Us D, Ergünay K. *Moleküler Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 2012. pp. 177-215.
18. Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clinic Microbiology Rewiev* 2008; **21(4)**:704.
19. Randall RE., Goodbourn S. Interferons and viruses: an interplay between induction, signalling, antiviral responses and virüs countermeasures. *J Gen Virol*. 2008; **89**:1-47.
20. Gray G., McCarthy C., Lebeck T., Schnurr MG., Russell DP., Kajon KL., et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004–2006. *Clinic Infection Disease*. 2007; **45**:1120-31.
21. Wolfrum N., Greber UF. Adenovirus signalling in entry. *Cellular microbiology*. 2013; **15(1)**:53-62.
22. Kotha PL., Sharma P., Kolawole AO., Yan R., Alghamri MS., Brockman TL., et al. Adenovirus Entry From the Apical Surface of Polarized Epithelia Is Facilitated by the Host Innate Immune Response. *PLoS Pathogens*. 2015; **11(3)**:e1004696.
23. Atkinson RL. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clinic Proceedings*. 2007; **82(10)**:1192-8.
24. Lee WJ., Jung HD., Cheong HM., Kim K. Molecular epidemiology of a post-influenza pandemic outbreak of acute respiratory infections in Korea caused by human adenovirus type 3. *Journal of Medical Virology*. 2015; **87(1)**:10-17.
25. Cui X., Wen L., Wu Z., Liu N., Yang C., Liu W., et al. Human adenovirus type 7 infection associated with severe and fatal acute lower respiratory illness and nosocomial transmission. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015; **53(2)**:746-9.

26. Jain S., Williams DJ., Arnold SR., Ampofo K., Bramley AM., Reed C., et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among US children. *New England Journal of Medicine*. 2015; **372**(9):835-45.
27. Jhanji V., Chan TC., Li EY., Agarwal K., Vajpayee RB. Adenoviral keratoconjunctivitis. *Surv Ophthalmol*. 2015; **60**:435-43.
28. Chigbu DI., Labib BA. Pathogenesis and management of adenoviral keratoconjunctivitis. *Infect Drug Resist*. 2018; **11**:981-93.
29. Azari AA., Barney NP. Conjunctivitis: a systematic review of diagnosis and treatment. *JAMA*. 2013; **310**:1721-9.
30. Meyer-Rusenberg B., Loderstadt U., Richard G., Kaulfers PM., Gesser C. Epidemic keratoconjunctivitis: the current situation and recommendations for prevention and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2011; **108**:475-80.
31. Brooks GF., Carroll KC., Butel JS., Morse SA., Mietzner TA. *Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology*. 26nd ed. ABD: Mx Graw Hill Lange; 2010. pp. 419-425.
32. Kandemir İ., Atalay MA., Delice S., Taş SK., Gökahmetoğlu S. Gastroenteritli Çocuklarda Enterik Adenovirüs Antijenleri. *Turk J Immunol*. 2014;**2**(1):1-4.
33. Favier AL., Schoehn G., Jaquinod M., Harsi C., Chroboczek J. Structural studies of human enteric adenovirus type 41. *Virology*.2002; **293**(1):75-85.
34. Tuncer S, Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi; 1999. pp. 807-813.
35. Herrmann JE, Perron DM, Blacklow NR. Antigen detection with monoclonal antibodies for the diagnosis of adenovirus gastroenteritis. *J Infect Dis*. 1987; **155**(6):1167-71.
36. Glaves CA, Militoni J, Ashley RL. An enzyme immunoassay for the direct detection of adenovirus in clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1993; **17**(1):57-9.
37. Takiff H., Straus S., Garon C. Propagation and in vitro studies of previously non-cultivable enteral adenoviruses in 293 cells. *The Lancet*. 1981; **318**(8251):832-4.
38. Donohoue PA. Obesity. İçinde Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editör. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. pp. 173-77.

39. WHO. *Obesity-and-overweight*. WHO Situation Reports (İnternette) 2021, Haziran. Erişim 31.12.2021, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight>
40. Schroeder DG, Martorell R, Flores R. Infant and child growth and fatness and fat distribution in Guatemalan adults. *Am J Epidemiol*. 1999;**149**:177-85.
41. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; **387(6636)**:903-8.
42. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; **392(6674)**:398-401.
43. Mitra AK., Clarke K. Viral obesity: Fact or fiction? *Obes. Rev*. 2010; **11**:289-96.
44. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006; **444(7122)**:1027-31.
45. Lyons MJ., Faust IM., Hemmes RB., Buskirk DR., Hirsch J., Zabriskie JB. A virally induced obesity syndrome in mice. *Science*. 1982; **216**:82–85.
46. Bernard A, Cohen R, Khuth ST, et al. Alteration of the leptin network in late morbid obesity induced in mice by brain infection with canine distemper virus. *J Virol*. 1999; **73(9)**:7317-27.
47. Vasilakopoulou A, le Roux CW. Could a virus contribute to weight gain? *Int J Obes*. 2007; **3**:1350-6.
48. Carrter JK, Ow CL, Smith RE. Rous associated virus type 7 induces a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. *Infect Immun*. 1983; **39(1)**:410-22.
49. Pasarica M, Dhurandhar NV. Infectobesity: Obesity of infectious origin. *Adv Food Nutr Res*. 2007; **52**:61-102.
50. Poser CM. Notes on the history of the prion diseases part II. *Clin Neurol Neurosurg*. 2002; **104**:77-86.
51. Kim YS, Carp RI, Callahan SM, Wisniewski HM. Adrenal involvement in scrapie-induced obesity. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1988; **189(1)**:21-7.
52. Ajinkya SM. *Final technical report, ICAR 1985*. Bombay, India: Red and Blue Cross Publishing; 1985: pp. 13-43.

53. Dhurandhar NV, Kulkarni P, Ajinkya SM, Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Vet Microbiol.* 1992; **3**:101-7.
54. Dhurandhar NV., Kulkarni PR., Ajinkya SM., Sherikar AA., Atkinson RL. Screening of human sera for antibody against avian adenovirus. *Obesity Res.* 1997; **5**:464-9.
55. Wigand R., Gelderblom H., Wadell G. New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Arch Virol.* 1980; **64**:225-33.
56. Akheruzzaman M., Hegde V., Dhurandhar NV. Twenty-five years of research about adipogenic adenoviruses: A systematic review. *Obes Rev.* 2019; **20**:499-509.
57. Atkinson RL., Dhurandhar NV., Allison DB., Bowen RL., Israel BA., Albu JB., Augustus AS. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes.* 2005; **29**:281-6.
58. Broderick MP., Hansen CJ., Irvine M., Metzgar D., Campbell K., Baker C., et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes.* 2010; **34**:302-8.
59. Goossens VJ., deJager SA., Grauls GE., Gielen M., Vlietinck RF., Derom CA., et al. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity.* 2011; **19**:220-1.
60. Salehian B., Forman SJ., Kandeel FR., Bruner DE., He J., Atkinson RL. Adenovirus 36 DNA in adipose tissue of patient with unusual visceral obesity. *Emerg Infect Dis.* 2010; **16**:850-2.
61. Granoff A, Webster RG. *Paramyxoviridae*. In: Encyclopedia of Virology, Vol III. 2nd ed. London: Academic Press; 1999. pp.1565-8.
62. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME, Atkinson RL. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int J Obes.* 2001; **25**:990-6.
63. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr.* 2002; **132**:3155-60.
64. Vangipuram SD, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res.* 2004; **12**:770-7.

65. Esposito S, Preti V, Consolo S, Nazzari E, Principi N. Adenovirus 36 infection and obesity. *Journal of Clinical Virology*. 2012; **55**:95-100.
66. Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; **290**:190-4.
67. Majhen D, Stojanovic N, Vukic D, Pichon C, Leduc C, Osmak M, et al. Increased Adenovirus Type 5 Mediated Transgene Expression Due to RhoB Down-Regulation. *Public Library of Science One*. 2014; **9**:866-98.
68. So PW., Herlihy AH., Bell JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *International Journal of Obesity*. 2005; **29**:603-6.
69. Shang Q., Wang H., Song Y., Wei L., Lavebratt C., Zhang F., et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: a meta-analysis involving 5739 subjects. *Obesity*. 2014; **22**:895-900.
70. Park S., Park HL., Lee SY., Nam JH. Characteristics of adipose tissue macrophages and macrophage-derived insulin-like growth factor-1 in virus-induced obesity. *Int J Obes*. 2016; **40**:460-70.
71. Zamrazilová AH., Atkinson RL., Dušátková L., Sedláčková B., Lee ZP., et al. Adenovirus 36 infection: a role in dietary intake and response to inpatient weight management in obese girls. *Int J Obes*. 2015; **39**:1757-60.
72. Wang ZQ., Yu Y., Zhang XH., Floyd EZ., Cefalu WT. Human adenovirus 36 decreases fatty acid oxidation and increases de novo lipogenesis in primary cultured human skeletal muscle cells by promoting Cidec/FSP27 expression. *Int J Obes*. 2010; **34**:1355–64.
73. Na HN., Kim H., Nam JH. Novel genes and cellular pathways related to infection with adenovirus-36 as an obesity agent in human mesenchymal stem cells. *Int J Obes*. 2012; **36**:195-200.
74. Na HN., Dubuisson O., Hegde V., Nam JH., Dhurandhar NV. Human adenovirus Ad36 and its E4orf1 gene enhance cellular glucose uptake even in the presence of inflammatory cytokines. *Biochimie*. 2016; **124**:3-10.
75. McMurphy TB., Huang W., Xiao R., Liu X., Dhurandhar NV., Cao L. Hepatic expression of Adenovirus 36 E4ORF1 improves glycemic control and promotes glucose metabolism through AKT activation. *Diabetes*. 2017; **66**:358-71.

76. Lau DCW., Dhillon B., Yan HY., Szmitko PE., Verma S. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J Physiol-Heart C.* 2005; **288(5)**:2031-41
77. Ferroni P., Basili S., Falco A., Davi G. Inflammation, insulin resistance, and obesity. *Current atherosclerosis reports.* 2004; **6(6)**:424-31.
78. Rayhum P., Bing C., Wood IS. Adipose tissue and adipokines-energy regulation of human perspective. *J Nutr.* 2006; **136(7)**:1935-9.
79. Funcke JB., von Schnurbein J., Lennerz B., Lahr G., Debatin KM., Fischer-Posovszky P., et al. Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr.* 2014; **1(1)**:3.
80. Kalra SP. Global life-long health benefits of repression of hypothalamic NPY system by central leptin gene therapy. *Curr Top Med Chem.* 2007; **7(17)**:1675-81.
81. Frank S., Heni M., Moss A., von Schnurbein J., Farooqi S., Haring HU., et al. Long-term stabilization effects of leptin on brain functions in a leptin-deficient patient. *PLoS One.* 2013; **8(6)**:e65893.
82. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994; **372(6505)**:425-32.
83. Lee GH., Proenca R., Montez JM., Carroll KM., Darvishzadeh JG., Lee JI., et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. *Nature.* 1996; **379(6566)**:632-5.
84. Saeed S., Bonnefond A., Manzoor J., Philippe J., Durand E., Arshad M., et al. Novel LEPR mutations in obese Pakistani children identified by PCR-based enrichment and next generation sequencing. *Obesity.* 2014; **22(4)**:1112-7
85. Chen K., Li FH., Li J., Cai HB., Strom S., Bisello A., et al. Induction of leptin resistance through direct interaction of C-reactive protein with leptin. *Nat Med.* 2006; **12(4)**:425-32.
86. Hannema SE., Wit JM., Houdijk ME., van Haeringen A., Bik EC., Verkerk AJ., et al. Novel leptin receptor mutations identified in two girls with severe obesity are associated with increased bone mineral density. *Horm Res Paediatr.* 2016; **85(6)**:412-20.

87. Collins S., Kuhn CM., Petro AE., Swick AG., Chrnyk BA., Surwit RS. Role of Leptin in fat Regulation. *Nature*. 1997; **380(6576)**:677.
88. Caro JF., Sinha MK., Kolaczynski JW., Zhang PL., Considine RV. Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*. 1996; **45(11)**:1455-62.
89. Karlsson EA., Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp. Biol. Med.* 2010; **235**:1412-24.
90. Mancuso P. Obesity and respiratory infections: Does excess adiposity weigh down host defense? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; **26**:412-9.
91. Morrison CD. Leptin resistance and the response to positive energy balance. *Physiol. Behav.* 2008; **94**:660-3.
92. Martin-Romero C., Santos Alvarez J., Goberna R., Sanchez Margalet V. Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating t lymphocytes. *Cell. Immunol.* 2000; **199**:15-24.
93. Iikuni N., Lam QL., Lu L., Matarese G., La Cava A. Leptin and inflammation. *Curr. Immunol. Rev.* 2008; **4**:70-9.
94. Vangipuram SD., Yu M., Tian J., Stanhope KL., Pasarica M., Havel PJ., et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int. J. Obes.* 2007; **31**:87-96.
95. Kohm AP., Sanders VM. Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate cd4⁺ t and b lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol. Rev.* 2001; **53**:487-525.
96. Takahashi M., Arita Y., Yamagata K., et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes.* 2000; **24**:861-8.
97. Fruhbeck G., Gomez-Ambrosi J., Muruzabal FJ., et al. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001; **280**:E827-47.
98. Berg AH., Combs TP., Scherer PE. ACRP30 / adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2002; **13**:84-9.
99. Matsuzawa Y., Funahashi T., Nakamura T. Molecular mechanism of metabolic syndrome X: contribution of adipocytokines adipocyte-derived bioactive substances. *Ann NY Acad Sci.* 1999; **892**:146-54.

100. Weyers C., Funahashi T., Tanaka S., et al. Hypo-adiponectemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; **86**:1930-5.
101. Yang WS., Lee WJ., Funahashi T., et al. Plasma adiponectin levels in overweight and obese Asians. *Obes Res.* 2002; **10**:1104-10.
102. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006; **444(7121)**: 860- 867.
103. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014; **15(4)**: 6184-6223.
104. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M et al. Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2009; **49(10)**: 868–913.
105. Heredia FP, Martinez SG, Marcos A. Chronic and degenerative diseases Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc.* 2012; **71(2)**: 332-338.
106. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; **24(8)**: 989-996.
107. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr.* 2002; **132(10)**: 3155-3160.
108. Pasarica M, Mashtalir N, Mc Allister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P et al. Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment differentiation and lipid accumulation in human adipose derived stem cells. *Stem Cells.* 2008; **26(4)**: 969-978.
109. Trovato GM, Castro A, Tanzuso A, Garozzo A, Martines GF, Pirri C et al. Human obesity relationship with Ad36 adenovirus and insulin resistance. *Int J Obes.* 2009; **33(12)**:1402- 1409.
110. Na HN, Kim J, Lee HS, Shim KW, Kimm H, Jee SH, Jo I, Nam HJ. Association of human adenovirus-36 in overweight Korean adults. *International Journal of Obesity*, 2012; **36**: 281-285.

- 111.Lessan, N., Saradalekshmi, K.R., Alkaf, B. *et al.* Obesity and Diabetes in an Arab population: Role of Adenovirus 36 Infection. *Sci Rep* 2020; **10**, 8107. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65008-x>
- 112.Karamese M, Altoparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect.* 2015;**143**(16):3550-6. doi: 10.1017/S0950268815000679.
- 113.Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, Heydari AR, Dhurandhar NV. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes (Lond)*. 2007;**31**(1):87-96. doi: 10.1038/sj.ijo.0803366.
- 114.Sapunar J, Fonseca L, Molina V, Ortiz E, Barra MI, Reimer C, Charles M, Schneider C, Ortiz M, Brito R, Manríquez V, Pavez M, Cerda A. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. *Int J Obes (Lond)*. 2020;**44**(1):159-166. doi: 10.1038/s41366-019-0321-4.
- 115.Pasarica M, Shin AC, Yu M, Yang HMU, Rathod M, Jen C et al. Human adenovirus 36 induces adiposity increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity*. 2006; **14** (11): 1905-1913.
- 116.Bil-Lula I, Stapor S, Sochocka M, Wolyniec M, Zatońska K, Ilow R et al. Infectobesity in the Polish population-evaluation of an association between adenoviruses type 5, 31, 36 and human obesity. *Int J Virol Mol Biol*. 2014; **3**(1):1-8.
- 117.Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U ve ark. The role of adenovirus 36 as a risk 90 factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microbial Patogenesis*. 2015;**80**:57-62.

HAM VERİLER



FORMLAR

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

ADENOVİRÜS 36'NIN BİR RİSK FAKTÖRÜ OLARAK OBEZİTEDEKİ ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

ORJİNALLİK RAPORU

% 16	% 16	% 2	% 2
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 9
2	infeksiyon.dergisi.org İnternet Kaynağı	% 2
3	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	% 1
4	9lib.net İnternet Kaynağı	% 1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	novascotia.ca İnternet Kaynağı	<% 1
7	neareasthospital.com İnternet Kaynağı	<% 1
8	www.ibl-america.com İnternet Kaynağı	<% 1
9	dergipark.ulakbim.gov.tr İnternet Kaynağı	<% 1

**Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri****Yayınlar:**

ALTINOK ÖZGE, BAYAZIT TURAN ONUR, AĞAÇFIDAN ALİ (2022). İstanbul Aydın Üniversitesi Sağlık ile İlgili Fakülte Öğrencilerinin HIV/AIDS Farkındalık Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi (Kontrol No: 7713396)

COMBA CİHAN, ERDOĞAN ŞAKİR VOLKAN, BÜYÜKAŞIK SÜLEYMAN, ERGÜN ALIŞ ESRA, ALTINOK ÖZGE, GÜNALDI MERAL (2022). Strongyloides Stercoralis Infestation Mimicking Recurrence of Ovarian Cancer in the Liver. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology (Yayın No: 7713404)

ALTINOK ÖZGE, BORAL BARIS, ERGİN MUSTAFA ALPER, ESER ÖZGEN (2020). Çok İlaça Dirençli Invaziv Acinetobacter baumannii İzolatlarında Biyofilm ve Biyofilm İlişkili Virülans Genlerinin Varlığı. Mikrobiyoloji Bülteni, 54(1), 40-49. (Yayın No: 6044937)

ALTINOK ÖZGE, Gürpınar Öznur, ESER ÖZGEN (2018). Bakteriyel Biyofilmler. İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinikleri, 1(2), 45-51.

Tebliğler:

ALTINOK ÖZGÜN ÖZGE, BORAL BARIS, ERGİN MUSTAFA ALPER, ESER ÖZGEN (2017). Biofilm Formation and Virulence Genes Among Multidrug Resistant A.baumannii Strains Isolated From Intensive Care Units. FEMS 2017 (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:3755502)

ALTINOK ÖZGÜN ÖZGE, ERGİN MUSTAFA ALPER, ESER ÖZGEN (2017). Yogun bakım ünitelerinde çok ilaca dirençli invaziv Acinetobacter baumannii izolatlarında biyofilm ve virülans ilişkisi. 32.Ankem Kongresi (Özet Bildiri/Sözlü Sunum) (Yayın No:3755529)

ALTINOK ÖZGÜN ÖZGE, ERGİN MUSTAFA ALPER, ESER ÖZGEN, BORAL BARIŞ (2016). Çok İlaça Dirençli İnvaziv Acinetobacter baumannii İzolatlarında Biyofilm Yapımının Değerlendirilmesi. 37. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:2894605)

ÇAKAR ASLI, ALTINOK ÖZGÜN ÖZGE, GÜR DENİZ (2016). Karbapenemaz Üreten E coli ve K pneumoniae İzolatlarında Yeni Bir Fenotipik Yöntem Olan CIM Testi nin Değerlendirilmesi. 37. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (Özet Bildiri/Poster) (Yayın No:2894616)

Sertifikalar:

Deney Hayvanı Kullanımı Sertifikası İzmir, 2011 (Ulusal)

Ödüller:

Sözlü Bildiri Ödülü, ANKEM, 2017