

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



OBEZ HASTALARDA ADENOVİRÜS 5 VE 37
SEROPOZİTİFLİĞİNİN BELİRLENMESİ

DOKTORA TEZİ

Nur Gamze BOSTAN

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Mikrobiyoloji Programı

EYLÜL, 2024

T.C.
İSTANBUL AYDIN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ



OBEZ HASTALARDA ADENOVİRÜS 5 VE 37
SEROPOZİTİFLİĞİNİN BELİRLENMESİ

DOKTORA TEZİ

Nur Gamze BOSTAN
(Y1995.560003)

Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Tıbbi Mikrobiyoloji Programı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yaşar Ali ÖNER

EYLÜL, 2024

TEZ SINAV TUTANAĞI

İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 19.09.2024 tarih ve sayılı toplantısında oluşturulan jüri üyeleri önünde, tarihinde tez savunma sınavı yapılan Nur Gamze BOSTAN'ın tezi hakkında oybirliği ile kabul kararı verilmiştir.

JÜRİ

- | | |
|-----------------------|-----------------------------------|
| 1.Üye (Tez Danışmanı) | : Prof. Dr. Yaşar Ali ÖNER |
| 2. Üye | : Prof. Dr.Candan VARLIK |
| 3. Üye | : Doç. Dr. Hayriye KIRKOYUN UYSAL |
| 4. Üye | : Dr. Öğr. Üyesi Özge ALTINOK |
| 5. Üye | : Dr. Öğr. Üyesi Özer AKGÜL |

ONAY

İstanbul Aydın Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun
..... tarih ve sayılı kararı

(*) Oybirliği/Oyçokluğu hâli yazı ile yazılacaktır.

(**) Kabul kararı hâli yazı ile yazılacaktır

ONUR SÖZÜ

Doktora tezi olarak sunduğum ‘Obez Hastalarda Adenovirüs 5 ve 37 Seropozitifliğinin Belirlenmesi’ adlı çalışmanın, tezin proje safhasından sonuçlanmasına kadarki bütün süreçlerde bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurulmaksızın yazıldığını ve yararlandığım eserlerin Kaynakça’da gösterilenlerden oluştuğunu, bunlara atıf yapılarak yararlanılmış olduğunu belirtir ve onurumla beyan ederim. (19/09/2024)

Nur Gamze BOSTAN

ÖNSÖZ

Doktora eğitimim ve tezim süresince bana rehberlik eden, değerli yönlendirmeleriyle ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, akademik gelişimime büyük katkı sağlayan değerli danışman hocam Prof. Dr. Yaşar Ali Öner'e,

Tezimin konu seçiminden laboratuvar çalışmasına ve sonrasındaki süreçte bilgisi, desteği ve sabrı ile her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Özge ALTINOK'a,

Doktora eğitimimde, ders dönemi ve sonrasında, bilgi, rehberlik ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Özer AKGÜL'e

Bu süreçte her takıldığım noktada bana yardımcı olan, beni her zaman cesaretlendiren değerli arkadaşım Dr.Hasan KÜTÜK'e,

En çok da hayatım boyunca bana en büyük destek olan, yalnızca bu süreçte değil her an yanımda olup bana moral veren ve karşılaştığım zorluklarda cesaretimi kaybetmeden devam etmemi sağlayan, akademik yolculuğumda en büyük güç kaynağım olan aileme,

minnettarlığımı ifade ederken, gösterdikleri bu değerli destekler için içtenlikle teşekkür ederim.

Bu tez, her daim özveri, sevgi ve desteğiyle yanımda olan, hayatımın her aşamasında bana güç ve ilham veren değerli babam Prof. Dr. Kamil BOSTAN'a ithaf edilmiştir.

Eylül, 2024

Nur Gamze BOSTAN

OBEZ HASTALARDA ADENOVİRÜS 5 VE 37 SEROPOZİTİFLİĞİNİN BELİRLENMESİ

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, obeziteye neden olabileceği düşünülen mikroorganizmalardan Adenovirüs-5 (Ad-5) ve Adenovirüs-37 (Ad-37) serotiplerinin, obez tanısı konmuş bireyler ve kontrol grubu bireylerden alınan kan örneklerinde seropozitifliklerini belirlemektir. Ad-5 ve Ad-37 ile obezite ilişkisini insanlar üzerinde araştıran çalışmalar çok az sayıdadır. Bu konuda yapılmış araştırmaları arttırmak ve obezitenin enfeksiyöz etiyojisine ilişkin yeni bir bakış açısı geliştirmek, obezite ve obezite bağlantılı hastalıklara yeni tedavi yaklaşımları geliştirmeye katkı sunacaktır. Kırk sekiz obez hasta ve kırk iki normal kilolu bireylerden alınan kan örneklerinde Ad-5 ve Ad-37 seropozitifliği Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) kitleri ile araştırılmıştır. Kan örnekleri, kronik hastalığı bulunmayan, immün sistemi sağlıklı, rutin ilaç tedavisi görmeyen, vücut kütle indeksi (VKİ) obez hastalar için $VKİ \geq 30$, sağlıklı grup için ise VKİ 18,5'ten büyük ve 25'ten küçük bireylerden açlık halinde 10 ml olarak alınmıştır. Elde edilen sonuçlar neticesinde obez ve normal kilolu deney grupları arasında anlamlı bir fark olup olmadığını saptamak için Mann Whitney U testi uygulanmıştır. Obez hasta grubunda (n=48) 39 örnekte, kontrol grubunda ise (n=42) 24 örnekte Ad-37 antikor pozitifliği saptanmış ve hasta grubu lehine anlamlı bir fark ($p = 0,011$) bulunmuştur. Adenovirüs 5 için ise hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda da 26'sar kişide antikor pozitifliği saptanmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,461$) bulunamamıştır. Cinsiyet açısından ise iki serotip için de anlamlı sonuç saptanamamıştır. Elde edilen bulgulara göre Ad-37'nin insan obezitesi üzerinde etkili olabileceği ancak Ad5 serotipi için bu ilişki kurulamayacağı; cinsiyet ile araştırılan serotiplerin ilişkisi olmadığı sonucuna varılmıştır. Araştırma grubumuz karma seçildiği için obezite ile yemek yeme alışkanlıkları ve hayat tarzı açısından yorum yapılamamaktadır. Çalışmamız Ad-37 açısından literatürle paralel sonuç

vermiştir. Adenovirüsler ve obezite arasındaki ilişkiyi kesinleştirebilmek ve obezite tedavisine potansiyel seçenekler geliştirebilmek için farklı parametrelerin dahil edildiği araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Adenovirus 5, Adenovirus 37



DETERMINATION OF ADENOVIRUS 5 AND 37 SEROPOSITIVITY IN OBESE PATIENTS

ABSTRACT

The aim of this study is to determine the seropositivity of Adenovirus-5 (Ad-5) and Adenovirus-37 (Ad-37) serotypes, which are thought to potentially cause obesity, in blood samples taken from individuals diagnosed with obesity and from control group individuals. There are very few studies investigating the relationship between Ad-5 and Ad-37 and obesity in humans. Increasing research on this topic and developing a new perspective on the infectious etiology of obesity will contribute to developing new treatment approaches for obesity and obesity-related diseases. The seropositivity of Ad-5 and Ad-37 was investigated using Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA) kits in blood samples taken from forty-eight obese patients and forty-two normal-weight individuals. Blood samples were taken in a fasting state in 10 ml amounts from individuals without chronic diseases, with a healthy immune system, not on routine medication, with a body mass index (BMI) of ≥ 30 for obese patients, and with a BMI of greater than 18.5 and less than 25 for the healthy group. The Mann Whitney U test was applied to determine if there was a significant difference between the obese and normal-weight experimental groups based on the obtained results. In the obese patient group (n=48), Ad-37 antibody positivity was detected in 39 samples, while in the control group (n=42), Ad-37 antibody positivity was detected in 24 samples, showing a significant difference in favor of the patient group (p=0.011). For Adenovirus-5, although antibody positivity was detected in 26 individuals in both the patient and control groups, no statistically significant difference was found (p=0.461). No significant results were found for either serotype concerning gender. According to the findings, Ad-37 may have an impact on human obesity, but this relationship could not be established for the Ad-5 serotype. There was no relationship between the investigated serotypes and gender. As our research group was selected randomly, no comments can be made regarding eating habits and lifestyle in relation to obesity. Our study produced

results parallel to the literature regarding Ad-37. To confirm the relationship between adenoviruses and obesity and to develop potential options for obesity treatment, further research including different parameters is needed.

Keywords: Obesity, Adenovirus 5, Adenovirus 37



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ONUR SÖZÜ	i
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xii
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. Obezite	3
B. Obezitenin Nedenleri	4
C. Enfektobezite ve Mikroorganizmalar	6
1. Bağırsak Mikrobiyotası.....	7
2. Canine Distemper Virüs (CDV).....	8
3. Rous-Associated Virus-7 (RAV-7).....	9
4. Borna Disease Virüs (BDV)	9
5. Scrapie Ajanı Prion	10
6. SMAM-1	10
7. Adenovirüsler.....	11
a. Adenovirüslerin yapısı.....	12

b. Adenovirüslerin replikasyonu.....	13
c. Adenovirüslerin sınıflandırılması	15
d. Adenovirüslerin tanısı.....	16
e. Adenovirüslerin epidemiyolojisi	19
f. Adenovirüslerin patogenezi	20
g. Adenovirüs enfeksiyonları.....	21
i. Göz hastalıkları	21
ii. Solunum sistemi hastalıkları	22
iii. Gastrointestinal sistem hastalıkları.....	23
D. Obezite ilişkili Adenovirüsler.....	23
1. Adenovirüs 36.....	23
2. Adenovirüs 37	24
3. Adenovirüs 5.....	24
4. Adenovirüslerin Yağ Regülasyonu Üzerindeki Etkileri	24
III. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
A. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması	28
1. Kanda Adenovirus Antikorlarının Saptanması	29
a. Adenovirüs-5 ve Adenovirüs-37 IgG ELISA test kitlerinin içeriği	29
b. Adenovirus IgG ELISA testi çalışma prosedürü	30
2. İstatistiksel Analiz.....	31
IV. BULGULAR.....	32
V. TARTIŞMA	35
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	39
VII.KAYNAKÇA	40
ÖZGEÇMİŞ.....	52

KISALTMALAR LİSTESİ

A549	: Alveolar Adenokarsinomik Hücre Hattı
Ad-36	: Adenovirus-36
Ad-37	: Adenovirus-37
Ad-5	: Adenovirus-5
BDV	: Borna Disease Virus
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CAR	: Coxsackie-Adenovirus Reseptörü
CD46	: Cluster Of Differentiation 46
CDV	: Canine Distemper Virus
Colo-320	: Kolon Adenokarsinoma Hücre Hattı
CPE	: Sitopatik Etki
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E4Orf-1	: Open Reading Frame 1 Early Region 4
ELISA	: Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FTO	: Fat Mass And Obesity-Associated Gene
GLUT4	: Glucose Transporter Type 4
HEK	: İnsan Embriyonik Böbrek Hücreleri
IFA	: İndirekt Floresan Antikor
IgG	: İmmünoglobulin G
ISH	: In-Situ Hybridization
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MC4R	: Melanokortin-4 Reseptör

mRNA : Mesajcı Ribonükleik Asit
PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RAV-7 : Rous-Associated Virus-7
VKİ : Vücut Kitle İndeksi



ÇİZELGELER LİSTESİ

Sayfa

Çizelge 1. İnsanları enfekte eden Adenovirü grupları, serotipleri ve klinik hastalık bölgeleri (Shieh, 2022:40).....	16
Çizelge 2. Adenovirus ELISA kitleri içeriğinde bulunan reaktifler.....	29
Çizelge 3. Standart Solüsyonların Hazırlanması.....	30
Çizelge 4. Hasta ve kontrol gruplarına ait fiziksel özelliklerin ortalama ve standart sapma değerleri	32
Çizelge 5. Hasta ve kontrol gruplarında Ad-37 ve Ad-5 antikor bulunma durumunun cinsiyete göre dağılmış sayıları*.....	34
Çizelge 6. Ad-37 ve Ad-5 seropozitifliğinde hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet değişkenine göre U testi tablosu.	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.	Adenovirüsün kapsid, kapsomer ve kor yapıları (Rafie vd., 2021).....	13
Şekil 2.	Adenovirüs replikasyonu (Scarsella vd., 2024:377).....	15
Şekil 3.	Sandviç ELISA yöntemi.....	18
Şekil 4.	Adenovirüs-37 Ab IgG ELISA Kiti.....	29
Şekil 5.	Durdurma sonrası plak fotoğrafı.....	31
Şekil 6.	Hasta ve kontrol grubunun Adenovirüs-37 IgG antikor yüzdelik dağılımı.	32
Şekil 7.	Hasta ve kontrol grubunun Adenovirüs-5 IgG antikor yüzdelik dağılımı.	33

I. GİRİŞ

Obezite, eşlik eden hastalıklar olan diyabet, yüksek tansiyon ve kolesterol nedeniyle çağımızın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak görülmektedir. 1980’li yıllarda başlayıp, ülkelerin gelişmişlik düzeyleri fark etmeksizin dünya çapında devam eden ve birçok faktörle bağlantılı bir epidemidir. Bu faktörler arasında çevre, genetik, endokrin faktörler, beslenme ve kişinin hayat tarzı bulunmaktadır (Katzmarzyk vd., 2019). Daha çok beslenme üstünde durulan bu durumun çözümü için beslenme ve yaşam tarzında değişiklikler yapılmasına rağmen sorunun tamamen çözüldüğü görülememiştir.

Obezitenin hızla artan prevalansı karşısında obezite oluşumunda mikroorganizmaların rolü olup olamayacağı düşünülmüştür (Tuncer ve Yeşilbağ, 2008). Bu düşünceden yola çıkarak ‘enfektobezite’ kavramı ortaya atılmış ve bu konuda yapılan çalışmalar bazı mikroorganizmaların, fare, tavuk ve insan dışı primatlar gibi denek hayvan modellerinde obeziteye neden olduğu gösterilmiştir. İlk defa 1982 yılında obezitenin viral etiyojisi Canine Distemper Virus (CDV) ile rapor edilmiş ve günümüze kadar yapılan çalışmalarda, bağırsak mikrobiyotası elemanları, hayvan virüslerinden SMAM-1, Rous-Associated Virus-7 (RAV-7), Borna Disease Virus (BDV) ve Scrapie ajanı prion; insan virüslerinden ise Adenoviridae ailesine ait Adenovirus 36 (Ad-36), Adenovirus 37 (Ad-37) ve Adenovirus 5 (Ad-5) virüslerinin obezite ile ilişkili olabileceği görülmüştür (Na ve Nam, 2011). İnsan bağırsak mikrobiyotası ile obezite arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde incelenmişken, günümüze kadar virüsler nispeten daha az ilgi görmüştür (Kim vd., 2020)

Adenovirüsler; zarfsız, ikozahedral simetrik ve orta büyüklükte virüslerdir. İnsanları enfekte eden adenovirüslerin hepsi aynı ortak genoma sahiptir; tek bir doğrusal ve çift zincirli DNA molekülü içerirler. İnsanları enfekte eden 50’den fazla serotipi bulunmaktadır (Ponterio ve Gnassi, 2015). İnsanların Adenovirüs enfeksiyonları çoğunlukla solunum yollarında gözlenmekle beraber göz ve gastrointestinal sistemde de gözlemlenmektedir (Lynch III ve Kajon, 2016).

Obezite ilişkili Adenovirüsler, yağ hücrelerinde (adipositler) trigliserit birikimine ve yağ progenitör hücrelerin (pre-adipositler) olgun adipositlere farklılaşmasına neden oldukları düşünülmektedir (Tuncer ve Yeşilbağ, 2008). Ad-5 ve Ad-37 serotipleri üzerine yapılan araştırmalar, bu virüslerin obezite ile ilişkili olabileceğini öne sürmektedir. Ad-36 en çok çalışılan ve bugüne kadar insan obezitesi ile bağlantısı kanıtlanmış tek insan adenovirüsüdür (Atkinson, 2007). Hayvan modellerinde yapılan çalışmalar, Ad-36'nın adiposit farklılaşmasını indükleyerek ve lipit birikimini artırarak obeziteye neden olabileceğini göstermiştir. Ancak, Ad-5 ve Ad-37'nin insanlarda obezite ile ilişkisini araştıran çalışmalar sınırlıdır ve sonuçlar çelişkilidir. Ad-5 ve Ad-37 hayvanlarda yağ hücresi oluşumunu arttırmakta olduğu ve obezite oluşumuna katkıda bulunan faktör olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın amacı, altta yatan kronik bir hastalığı olmayan, rutin olarak herhangi bir ilaç kullanmayan ve immün sistem sorunu olmayan 48 obez hasta ve 42 normal kilolu bireylerden alınan kan örneklerinde Ad-5 ve Ad-37 seropozitifliğini aynı zamanda obez ve normal kilolu insanlarda bulunmalarının anlamlı bir fark oluşturup oluşturmadığını araştırmaktır. Bu konuda yapılmış çalışmaları arttırmak ve obezitenin enfeksiyöz etiyolojisine ilişkin yeni bir bakış açısı geliştirmek obezite ve obezite bağlantılı hastalıklara yeni tedavi yaklaşımları geliştirmeye katkı sunacaktır.

II. GENEL BİLGİLER

A. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), obeziteyi ‘sağlık için risk oluşturan anormal veya aşırı yağ birikimi’ olarak tanımlamaktadır ve günümüzde bir epidemi durumunda olduğunu kabul etmektedir. Son verilere göre 2022 yılında, 18 yaş ve üzeri 2.5 milyar yetişkin aşırı kilolu olarak tanımlanmış, bunların içinde 890 milyondan fazla yetişkin ise obez tanısı almıştır. Bu oranın 1990 yılından bu yana iki kat arttığı saptanmıştır. (www.who.int, 2023)

Vücut kitle indeksinin (VKİ) 25'in üzerinde olması aşırı kilolu, 30'un üzerinde olması ise obez olarak değerlendirilmektedir (www.who.int, 2023). Aynı şekilde erkek bireylerde vücut kitlesinin % 25, kadın bireylerde ise % 35'ünü geçerse obezite durumu söz konusudur. VKİ'ne göre ise; 1. derece VKİ 30-34.9, 2. derece – VKİ 35-39.9, 3. derece – VKİ ≥ 40 olmak üzere üç derece bulunmaktadır. Vücuttaki yağ birikimine göre belirlenebilen obezite tipleri vardır. Bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne oranı kullanılan bu tiplendirmede, kadınlarda 0,9 ve erkeklerde 1.0'den düşük olmasına jinekoid obezite, yüksek olmasına ise android obezite olarak adlandırılmaktadır. Jinekoid obezitede daha çok uyluklar, kalçalar üzerinde yağ dokusu birikirken, android obezitede mide ve vücudun orta kısmında yağ birikimi görülür. Kadınlarda bel çevresinin 88 cm, erkeklerde ise 102 cm üzerinde olması sentral obezite olarak adlandırılırken, altında olması durumu periferik obezite olarak adlandırılır (Gülcan ve Özkan, 2006).

Obezite ve fazla kilolu olmak dünya çapında ölümlerin önde gelen nedenlerinden olan kalp hastalığı ve felç gibi kardiyovasküler hastalıklar da dahil olmak üzere bir dizi kronik hastalık için önemli risk faktörleridir. Fazla kilolu olmak diyabete ve diyabetle ilişkili sorunlara da yol açabilmektedir. 1980'den bu yana dünya çapında diyabet oranları dört katına çıkmış durumdadır. Ayrıca obezite, kolon, rektum, prostat, rahim, safra yolları, meme ve yumurtalık kanseri

gibi kanser türleri ile ilişkili bulunmuştur (www.who.int, 2023; Kalan ve Yeşil, 2010). Aynı zamanda ortopedik sorunlar ve mental bozukluklar gibi hastalıklar için de bir risk faktörüdür (Ponterio ve Gnessi, 2015).

İmmün sistemin düzgün çalışması kişinin beslenme durumuna bağlıdır ve obezite gibi durumlarda dengesiz hale gelebilir. Obez hastaların hastane ortamında sepsis, pnömoni, bakteriyemi, yara enfeksiyonları ve solunum yolu enfeksiyonları gibi sekonder enfeksiyonlar geliştirme olasılığı daha yüksek olduğu görülmüştür (Karlsson ve Beck, 2010). Yeni veriler, obezite ile enfeksiyon hastalıkları arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Obezite, bir enfeksiyon riskini artırabilir veya enfeksiyonun bir kez oluştuktan sonra sonucunu etkileyebilir (Huttunen ve Syrjänen, 2010). Solunum mekaniklerinin bozulması, deri ve deri altı dokusu sekresyonlarındaki değişiklikler, enfeksiyon hastalıklarının ortaya çıkmasını tetikleyebilir. Obez bireylerin cilt enfeksiyonlarına daha yüksek bir insidansla sahip olduğu gözlemlenmiştir. Birçok çalışma, obezitenin selülit ve erizipel gibi cilt enfeksiyonları oluşmasını arttırdığını öne sürmüştür, ayrıca tekrarlayan yumuşak doku enfeksiyonları veya uzun süreli hastanede kalışlarla da ilişkilendirilmiştir. Aşırı kilo, idrar yolu enfeksiyonu riskini de artırmaktadır. Ayrıca, obez hastalar cerrahi bir işlem geçirdiklerinde cerrahi alan enfeksiyonu gelişmesi açısından daha büyük risk altındalardır (Pugliese vd., 2022).

Leptin hormonu, esas olarak adipositler tarafından salgılanan bir protein olup, yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyip yağ hücrelerinin parçalanmasını uyaran ve lipid sentezini inhibe etmektedir (Paracchini vd., 2005). Leptin reseptörünün aşağı düzenlenmesi leptin direnci durumunu oluşturur. Sonuç olarak, yiyecek alımında ve vücut ağırlığında artış meydana gelebilir. Leptinin yeterli miktarda sentezlenmemesi durumunda yağ depolanmasının daha fazla olduğu bilinmektedir (Tuncer ve Yeşilbaş, 2008).

B. Obezitenin Nedenleri

Obezite, çok faktörlü bir sağlık sorunu olup, genetik, çevresel, psikolojik ve yaşam tarzı gibi etkenler gelişiminde rol oynamaktadır. Uygun fiyatlı, sağlıklı ve sürdürülebilir gıda seçeneklerinin kısıtlı olması, günlük yaşamın içine güvenli ve kolay fiziksel hareketliliğin dahil edilememesi gibi bireylerde, toplumlarda ve

farklı ortamlarda obezliğin olasılığını artıran yapısal faktörler bulunmaktadır. Bu faktörlerin detaylıca anlaşılması, obezitenin önlenmesi ve tedavi seçenekleri geliştirilmesi açısından önemli adımlar atılmasını sağlayabilir (www.who.int, 2023).

Düşük ve orta gelirli ülkelerde genellikle düşük maliyetli ancak besin kalitesi düşük yüksek yağlı, yüksek şekerli, yüksek tuzlu, enerji yoğunluğu yüksek ve mikrobesein açısından yetersiz gıdaların tüketimi yaygındır. Bu beslenme alışkanlıkları, düşük fiziksel aktivite düzeyleri ile birlikte özellikle çocukluk çağı obezitesinde keskin artışlara neden olurken, yetersiz beslenme sorunları da çözümsüz kalmaktadır (www.who.int, 2023).

Genetik yapı, obezite riskini önemli ölçüde etkileyen bir faktördür. Ailede obezite öyküsü bulunan bireylerin, yine bu durumu yaşama olasılığı daha yüksektir. İkiz ve aile çalışmaları, genetik faktörlerin vücut kitle indeksi (VKİ) üzerindeki etkisini %40 ila %70 arasında değişen oranlarda olduğunu göstermektedir (Stunkard vd., 1990). Bu durum, belirli genlerin metabolizma hızını, yağ depolama kapasitesini ve iştahı kontrol etme şeklini etkileyebilmesinden kaynaklanmaktadır. Leptin eksikliği veya leptin reseptöründeki mutasyonlar, şiddetli obeziteye yol açabilir. Leptin genindeki mutasyonların, obezitenin genetik nedenlerinden biri olduğu ortaya konulmuştur (Zhang vd., 1994). FTO (Fat mass and obesity-associated) geni, obezite ile ilişkilendirilen ilk genlerden biridir. FTO genindeki değişimler, bireylerde daha yüksek yağ kütlesi ve artmış obezite riski ile ilişkilendirilmiştir (Frayling vd., 2007). Melanokortin 4 reseptörü (MC4R) genindeki mutasyonlar, obezitenin yaygın görülen nedenlerinden olarak kabul edilmektedir. MC4R genindeki bozukluklar, iştahın artmasına ve enerji harcamasının azalmasına neden olabileceği gösterilmiştir (Farooqi vd., 2003; Şahin, vd., 2023).

Genetik yatkınlık, çevresel faktörlerle birleştiğinde obezite riskini daha da artırabilir. Örneğin, yüksek kalorili diyetler ve fiziksel aktivite eksikliği, genetik olarak obeziteye yatkın bireylerde daha belirgin kilo alımına yol açabilir (Qi ve Cho, 2008) Bu nedenle, genetik faktörler ile yaşam tarzı faktörleri arasındaki etkileşim, obezite gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır.

Modern yaşamın getirdiği kolaylıklar, teknolojik gelişmeler ve masa başı işlerde uzun süreli oturma gibi faktörler fiziksel aktivite düzeyinin azalmasına ve günlük enerji harcanmasının azaltılmasına neden olmuştur (Hill vd., 2003). Ayrıca, fast food kültürünün yaygınlaşması ve yüksek kalorili, düşük besin değerli gıdaların tüketiminin artması, obezitenin başlıca nedenleri arasındadır (Swinburn vd., 2004)

Psikolojik durumlar ve duygusal etkenler de obezite gelişiminde rol oynayabilir. Stres, depresyon ve anksiyete gibi durumlar, bireylerin yeme davranışlarını olumsuz etkilemektedir. Duygusal durumlara tepki olarak aşırı yeme eğilimi, kilo alımını artırmaktadır (Adam ve Epel, 2007). Bunun yanı sıra, çocukluk döneminde yaşanan travmalar veya aile içi problemlerin, yetişkinlikte obezite riskini artırdığı görülmüştür (Williamson vd., 2002). Dengesiz ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları, yüksek kalorili ve şekerli gıdaların sık tüketimi, ve yetersiz fiziksel aktivite, obeziteye yol açabilir. Ayrıca, uyku düzeninin bozuk olması, metabolizma üzerinde olumsuz etkiler yaratabilir ve kilo alımına katkıda bulunabilir (Taheri vd., 2004). Yeterli uyku almayan bireylerde, iştahı düzenleyen ghrelin hormonunun seviyeleri artarken, doyma hissini sağlayan leptin hormonunun seviyeleri azalır (Spiegel vd., 2004).

C. Enfektobezite ve Mikroorganizmalar

Obezite oranındaki hızlı artış ve ilişkili hastalıklar, obezitenin önlenmesi ve yönetimi için daha yeni ve daha iyi yaklaşımlar arayışına yol açmıştır. Bu arayışlar, obezitenin etiyolojisinin anlaşılmasıyla gerçekleşebilir. İlk kez 1982'de bildirilen obezitenin olası viral etiyolojisi başlarda göz ardı edilmiştir (Lyons vd., 1982). Son yirmi yılda, 10 olası adipojenik patojen rapor edilmiştir; insan ve insan dışı virüsleri, scrapie ajanlarını, bakterileri ve bağırsak mikroflorasını içermektedir. Bu patojenlerden bazıları insan obezitesi ile de ilişkiendirmiştir (Atkinson vd., 2005; Dart vd., 2002; Dhurandhar vd., 1997b; Pasarica ve Dhurandhar, 2007).

Enfektobezite, enfeksiyöz ajanların obezite gelişiminde rol oynayabileceği fikrine dayanan bir kavramdır. Bu terim, enfeksiyon (infectious) ve obezite (obesity) kelimelerinin birleşiminden türetilmiştir ve ilk olarak 2001 yılında Dr. Nikhil Dhurandhar tarafından literatüre kazandırılmıştır. Enfektobezite teorisi,

belirli patojenlerin insan ve hayvanlarda obeziteyi tetikleyebileceğini öne sürmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar sonucu obezitenin karmaşık ve multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ve sadece yaşam tarzı ve genetik faktörlerle değil, aynı zamanda enfeksiyöz ajanlarla da ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. (Dhurandhar, 2001; Pasarica ve Dhurandhar, 2007, Voss vd., 2015)

Yapılan bazı çalışmalarda bağışıklık sisteminin düzenleyicileri ile adipoz doku arasındaki ilişki gösterilmiştir. Cousin vd., (1999) preadipositlerin makrofajlar gibi işlev gördüğünü ve fagositik ve mikrobisidal aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir. Vücut ağırlığının düzenlenmesinde rol oynayan ve adipositlerin salgıladığı leptin hormonu, kan dolaşımındaki T lenfositlerinin proliferasyonunu ve aktivasyonunu artırmakta ve sitokin üretimini uyarmaktadır (Martin-Romero vd., 2000). Adipositler de çeşitli sitokinler salgılamakta ve aynı zamanda sitokinlere bağlı düzenlemeler kontrolündedir (Göttig ve Schreiner, 2024; Pasarica ve Dhurandhar, 2007). Bağışıklık sistemi ile adipoz doku arasındaki bu etkileşim, belirli enfeksiyonlarda yanıt olarak adipöz dokunun artması olası olabilir. Enfeksiyon varlığında makrofajların üretimini teşvik eden pro-inflamatuvar bir uyarıcı faktör (MCSF), adipositler tarafından da salgılanmakta ve in vivo şartlarda aşırı ifade edildiğinde önemli adipöz doku artışını tetiklemektedir (Levine vd., 1998).

Obezite ile ilişkili mikroorganizmalar üzerine yapılan araştırmalar, belirli patojenlerin ve bağırsak mikrobiyotasındaki dengesizliklerin obeziteye katkıda bulunabileceğini göstermiştir. 1982 yılından bugüne kadar obeziteyle ilişkili olduğu bulunan virüsler, hayvan virüslerinden Canine distemper virus (CDV), Rous-associated virus-7 (RAV-7), Borna disease virus (BDV), Scrapie ajanı prion ve SMAM-1; insan virüslerinden ise sadece Adenoviridae familyasına ait Adenovirus 36 (Ad-36), Adenovirus 37 (Ad-37) ve Adenovirus 5 (Ad-5) virüsleridir (Na ve Nam, 2011).

1. Bağırsak Mikrobiyotası

İnsan bağırsağında simbiyotik yaşayan çok çeşitli cins ve türden oluşan mikroorganizmalar topluluğudur. Çoğunlukla anaerobik bakterilerden oluşur ve diyetle alınan polisakkaritlerin ve başka yollarla erişilemeyen besin maddelerinin işlenmesi ayrıca vücuda kazandırılması açısından oldukça önemlidir (Backhed

vd., 2004; Xu ve Gordon, 2003). Bağırsak mikrobiyotasının metabolik aktiviteleri, alınan besinlerden kalori ekstraksiyonunu kolaylaştırır, bu kaloriler konağın yağ dokusunda daha sonra kullanılmak üzere depolanmasına yardımcı olur ve mikrobiyal büyüme ve çoğalma için enerji ve besin sağlar. Enerji geri kazanımındaki bireysel farklılıklar, bazı obez hastaların aşırı yememelerine rağmen kilo almalarını açıklayabilecek fizyolojik bir açıklama sağlayabilir (Durmaz, 2019). Bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonu, obeziteyi etkilerken, obezitenin de bağırsak mikrobiyotasının kompozisyonunu etkileyebileceği gösterilmiştir. Özellikle Firmicutes ve Bacteroidetes bakterilerinin oranındaki değişikliklerin obezite ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Obez kişilerde Firmicutes bakterilerinin daha baskın olduğu gözlenmiştir. Obez bireyler kilo verdiğinde, mikrobiyota oranının değiştiği, Bacteroidetes cinsi bakterilerin Firmicutes cinsine göre arttığı görülmüştür (DiBaise vd., 2009).

2. Canine Distemper Virüs (CDV)

Köpeklerde ve çeşitli memelilerde solunum, gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi hastalıklarına yol açan Paramyxoviride ailesine ait, zarflı ve tek zincirli bir RNA virüsüdür. İlk olarak Lyons vd., (1982) tarafından yapılan araştırmada albino farelerinde obeziteye neden olduğunu bildirilmiştir.

Beyine yapılan enjeksiyonlarda hayvanların %26'sında, karın içine yapılan enjeksiyonlarda ise %16'sında obezite gözlemlenmiştir. Obez fareler daha fazla lipide ve yağ hücresine sahip olup, karaciğer, böbrekler ve pankreasları daha ağır olduğu saptanmıştır. İnsülin seviyeleri enfeksiyondan 4-6 ay sonra belirgin şekilde artmış, ancak glikoz seviyelerinde değişiklik olmamıştır. Obez farelerde leptin seviyeleri artmış, nöropeptid Y ve melanin-konsantre edici hormon seviyeleri azalmıştır. Ayrıca, dopamin sentezinde rol oynayan tirozin hidroksilazın azalması motor bozukluklara yol açmıştır. Enfeksiyonu atlaman farelerde vücut ağırlığı ve yağ hücresi sayısında önemli bir artış, yağ hücresi boyutunda ise orta derecede bir artış görülmüştür. Obez grupta yiyecek alımı hafifçe artmış, ancak bu artış anlamlı bulunmamıştır (Bernard vd., 1988; Lyons vd., 1982).

3. Rous-Associated Virus-7 (RAV-7)

Retroviridae ailesinin üyesi, zarflı ve onkojenik bir virüstür. Obeziteye neden olduğu bildirilen ikinci patojendir. Tavuklarda bodurluk ve hiperlipidemiye neden olduğu bildirilmiştir. 10 günlük embriyo durumundayken enfekte edilen kuşlarda, yumurtadan çıktıktan üç hafta sonra, sarı renkli karaciğerler, hepatomegali, anemi, bağışıklık baskılanması ve hiperlipidemi geliştiği görülmüştür. Ayrıca enfekte hayvanlarda tiroid infiltrasyonu mevcut olduğu saptanmıştır (Carter ve Smith, 1983). Tiroid hormonu seviyesindeki azalmanın, RAV-7 ile enfekte tavuklarda adipoziteyi ve diğer değişiklikleri açıklayabilecek başlıca metabolik değişiklik olduğu ve RAV-7'nin indüklediği hiperlipidemi, ortaya çıkan hipotiroidizmin bir sonucu olabileceği düşünülmüştür (Duff ve Vogt, 1969; Hoch, 1974).

4. Borna Disease Virüs (BDV)

Bornaviridae ailesinden Mononegavirales grubuna ait zarflı, negatif iplikçikli bir RNA virüsüdür. Çoğunlukla atları ve koyunları etkileyen ciddi nörolojik hastalık tabloları oluşturmakla beraber, BDV ile yapılan deneysel çalışmalarda tavuklar, fareler, sıçanlar, tavşanlar, hamsterlar gibi hayvan modellerinde gösterildiği bildirilmiştir (Ludwig ve Bode, 2000). Obezite ile ilişkisi ilk olarak Gosztonyi ve ark. (Gosztonyi vd., 1991) tarafından sıçanlar üstünde yapılan bir araştırmada tanımlanmış ve obezitenin indüksiyonu, hayvanların yaşına ve genetik özelliklerine, ayrıca virüsün suşuna bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Deneyde kullanılan sıçanlar, BDV enfeksiyonundan sonraki 1-4 ay içinde akut ensefalit, bundan iki ay sonra hayatta kalanlarda da belirgin obezite geliştiği görülmüştür. Obez sıçanlarda, büyük miktarda visceral yağ depolanması gözlemlendi ve Langerhans adacıklarında hiperplazi ile birlikte orta düzeyde kan şekeri artışı gözlenmiştir (Gosztonyi ve Ludwig, 1995). BDV tarafından indüklenen obezitenin mekanizmasını belirlemek için yapılan bir araştırma sonucu, enfekte edilmiş sıçanlarda obezite gelişiminin, beyin, özellikle de vücut ağırlığı ve besin alımını düzenleyen hipotalamus bölgesindeki enflamatuar lezyonlar ve viral antijen ekspresyonu nedeniyle olabileceğini öne sürmüştür (Herden vd., 2000).

5. Scrapie Ajamı Prion

Prionlar, normal şartlarda memeli glikoproteinleri grubuna dahil olan ve genellikle glikozilfosfatidilinositol (GPI) aracılığıyla hücre membranına bağlı olarak bulunan proteinlerdir. Ancak bazı durumlarda diğer proteinlerin aksine hatalı katlanma sonucu degradasyona uğramayıp enfektif forma dönüşebilir ve kendiliğinden çoğalıp çevresindeki normal prionları da bozabilirler (Kadıoğlu Dalkılıç ve Aslan, 2023). Scrapie, koyun ve keçilerde görülen, uzun bir kuluçka dönemine sahip, nörodejeneratif bir prion hastalığıdır. Ancak fareler ve diğer küçük kemirgenler de bu hastalığa enfekte olabilmektedir. Bazı scrapie suşlarının deneysel olarak enfekte edilen hayvanlarda obeziteye neden olduğu, ancak scrapie enfeksiyonlarının asıl belirtisinin anormal davranış ve motor disfonksiyon olduğu belirtilmiştir (Kim vd., 1987). Scrapie enfeksiyonu geçiren hayvanlarda kilo artışı, hastalığın prelinik döneminde ilk kez 1968'de Pattison ve Jones tarafından gözlenmiş ve daha sonra sırasıyla Outram ve Markovits tarafından da takip edilmiştir. Sonrasında yapılan çalışmalar sonucu scrapie kaynaklı obezitenin gelişiminde beyin fonksiyonlarındaki değişiklikler, özellikle enfeksiyonun hipotalamus ve glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin kritik rol oynadığı gözlemlenmiştir (Pasarica ve Dhurandhar, 2007).

6. SMAM-1

Kuş adenovirüsü olan SMAM-1, tavuklarda adipoziteye neden olur ve insan obezitesi ile ilişki gösterir. İnsan obezitesi ile ilişkilendirilen ilk virüstür. Bu sendromun belirgin özellikleri arasında hipolipidemi ile birlikte artan adipozite bulunur (Pasarica ve Dhurandhar, 2007). Yapılan bir çalışmada, üç haftalık civcivler, SMAM-1 ile deneysel olarak aşılandıktan 3 hafta sonra enfekte olmayan kontrol grubuna kıyasla aşırı visseral yağ geliştirdiği gözlemlenmiştir. Enfekte grupla aynı kafeste bulunan başka bir grup civciv (temas grubu) da önemli ölçüde visseral adipozite geliştirmiş, bu da virüsün kafestekiler arasında yatay olarak bulaşabileceğini düşündürmüştür. Visseral yağ oranı, enfekte grupta %53 ve temas grubunda %33 daha fazla olduğu bulunmuştur. Ancak ilginç bir şekilde, SMAM-1 ile indüklenen adipozite, beklenenden farklı olarak daha düşük serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri ile birlikteydi (Dhurandhar vd., 1990; 1992).

Dhurandhar vd. (1997b), SMAM-1 seropozitifliği ile insan obezitesi arasındaki olası ilişkiyi test etmek gerçekleştirdikleri çalışmada, 52 obez denekte %20 oranında SMAM-1 antikoru saptamıştır. Seropozitif insan deneklerinde, SMAM-1'in tavuklarda neden olduğu sendroma benzer şekilde, vücut ağırlığı ve VKI'si anlamlı derecede daha yüksek ve kan lipid seviyeleri anlamlı derecede daha düşük olduğu görülmüştür.

SMAM-1 enfeksiyonunun normal karaciğer fonksiyonunu bozarak yağlı karaciğer ve azalmış kolesterol-trigliserid seviyelerine neden olabileceğini öne sürülmüştür. Hepatik lipogenezin bozulması sonucu, viseral yağ birikiminin artması, yağ hücrelerinde kompanse edici lipogenezin artması veya lipolizin azalmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca, tavukların glukagona çok duyarlı olması nedeniyle, glukagon eksikliğinin de lipolizin azalmasıyla viseral yağ birikimini artırabileceği belirtilmiştir (Dhurandhar vd., 1992).

7. Adenovirüsler

Farklı dokularda polio virüslerinin büyümesini değerlendirme girişiyle, Rowe ve meslektaşları (1953) tarafından 53 çocuktan cerrahi olarak çıkarılan adenoidler kültüre alınarak incelemeye tabi tutulup 4 haftalık bir gözlem süresi sonunda, kültürlerin 33'ünde yavaş ilerleyen bir sitopatik etki gözlenmiştir. Bu kültürlerden izole edilen ajanlar, adenoid-dejeneratif (AD) ajan olarak adlandırılıp sonrasında Adenoviridae ailesi ismini almıştır (Ginsberg, 1999). Kısa süre sonra Hilleman ve Werner (1954) tarafından akut solunum yolu hastalığının etiyolojik nedeni olarak belirlenmiştir. Böylece, insan adenovirüslerinin iki temel özelliği keşiflerinin erken dönemlerinde, akut solunum yolu enfeksiyonu ve lenfatik dokunun kalıcı enfeksiyonu olarak tanımlanmıştır (Wadell, 1999)

Adenovirüslerin gastrointestinal sistem, göz, solunum yolu, böbrek ve diğer organların (immünosupresyon durumlarında önem arz eden) etiyolojik ajanları olduğu bilinmektedir. Aerosol damlacıklar, konjunktivaya doğrudan inokülasyon, enfekte dokuya maruz kalma, kan ve fekal-oral yoluyla yayılabilirler. Grup C adenovirüslerinin alt solunum yolunun kritik bir enfektif ajanı olduğu kaydedilmiştir. Ancak, adenovirüs enfeksiyonlarının çoğu kendiliğinden sınırlıdır ve önemli morbidite ve ölüm genellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde meydana gelir. Vakalar genellikle askeri personel, yakın temasta yaşayanlar ve

pediatrik popülasyonda gözlemlenir. Genellikle aerosol damlacıkları yoluyla bulaşır, ancak fekal-oral yol da yaygın bir bulaşma şeklidir. Adenovirüs enfeksiyonları kreşlerde, askeri kışlalar gibi kapalı veya kalabalık yerlerde, halka açık yüzme havuzlarında, küçük çocukların bulunduğu evlerde ve tıbbi tesislerde yaygındır (Usman ve Suarez, 2024; Wadell, 1999).

Adenovirüsler, konak hücre fizyolojisini değiştirerek viral replikasyon için uygun bir ortam oluşturur ve konakçı bağışıklık sisteminden kaçınmak için çeşitli stratejiler kullanır. Kapsid proteinlerindeki yapısal ve işlevsel değişiklikler, bu stratejilerin evrimsel olarak gerçekleştirilmesini sağlar (Park vd., 2024).

Adenovirüsler zarfsız yapıda oldukları için birçok dezenfektana dirençlidir, ancak %95 etanol çözeltisinin etkili bir dezenfektan olduğu gösterilmiştir (Usman ve Suarez, 2024).

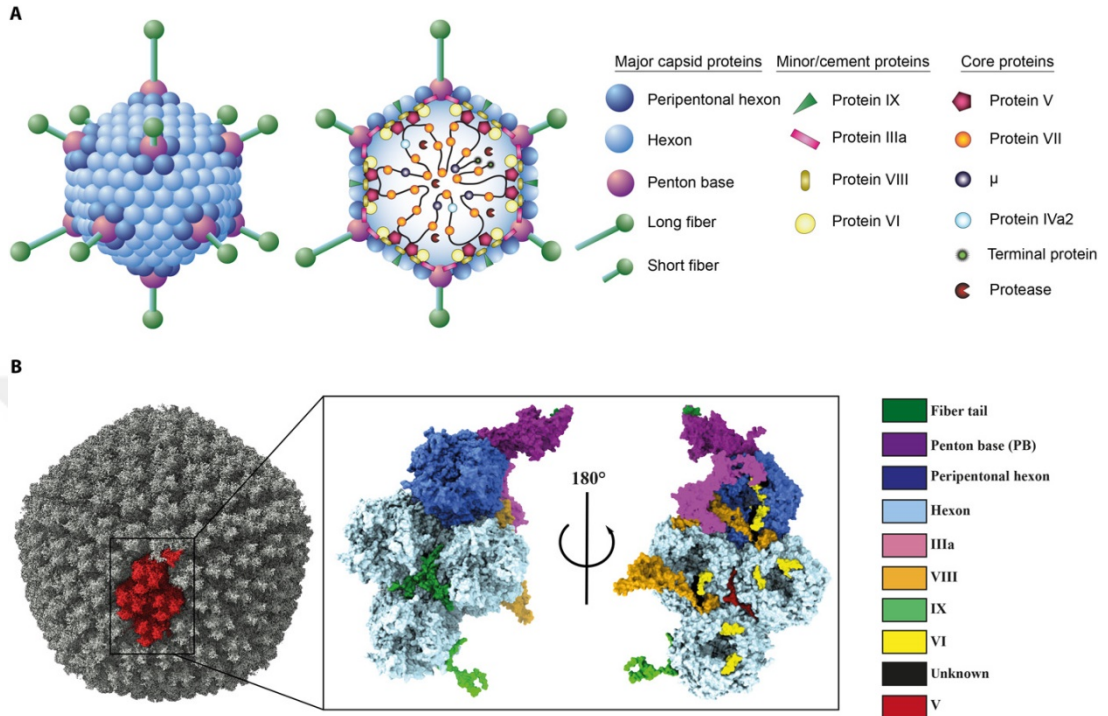
a. Adenovirüslerin yapısı

Adenovirüsler; zarfsız, ikozahedral simetrik ve orta büyüklükte virüslerdir. İnsanları enfekte eden adenovirüslerin hepsi aynı ortak genoma sahiptir; tek bir doğrusal ve çift zincirli DNA molekülü içerirler. İnsanları enfekte eden 50'den fazla serotipi bulunmaktadır (Ponterio ve Gnassi, 2015).

Virion, en az 10 farklı yapısal polipeptitten oluşur. Virüs kapsidi, 252 kapsomer tarafından oluşturulur. Bunlar arasında, 240 kapsomer (heksonlar) simetrik olarak düzenlenmiştir ve her biri altı diğer kapsomerle çevrilidir. Virionun 12 köşesi, fiber adlı bir uzantının çıktığı bir kapsomer içerir. Köşe kapsomerleri ve uzantıları ile birlikte, beş kapsomerle çevrili oldukları ve beş kat simetri sergiledikleri için pentonlar olarak adlandırılır. Fiberler glikoproteinlerdir ve çeşitli alt cinslere ait adenovirüslerde karakteristik olarak değişen uzunluklara sahiptir. Fiber, γ isimli önemli bir antijen içerir ve tip özgüllüğünden, hücre bağlanmasından ve hemaglutinasyondan sorumludur. Kapsid, polipeptidler ile bir nükleoprotein kompleksini ve 33—45 kb uzunluğunda çift sarmallı bir DNA molekülünü içerir. Doğrusal DNA moleküllerinin uçları, moleküler kütlesi 55K olan bir proteine kovalent olarak bağlıdır (Shieh, 2022; Wadell, 1999)

Kapsid proteinleri, enfekte edilecek hücre membranına bağlanma ve viral partiküllerin paketlenmesi işlevlerine sahiptir. Üç ana yapısal protein, penton, hekson ve fiber'dir. Penton, virüsün hücrenin reseptörlere bağlanmasını ve

endositozu sağlarken, hekson, en fazla bulunan protein olup nötrale edici antikorların primer hedefidir. Fiber, virüsün konakçı reseptörlere doğrudan bağlanmasından ve antijen olarak bağışıklık yanıtlarını uyarmasından sorumludur (Park vd., 2024).

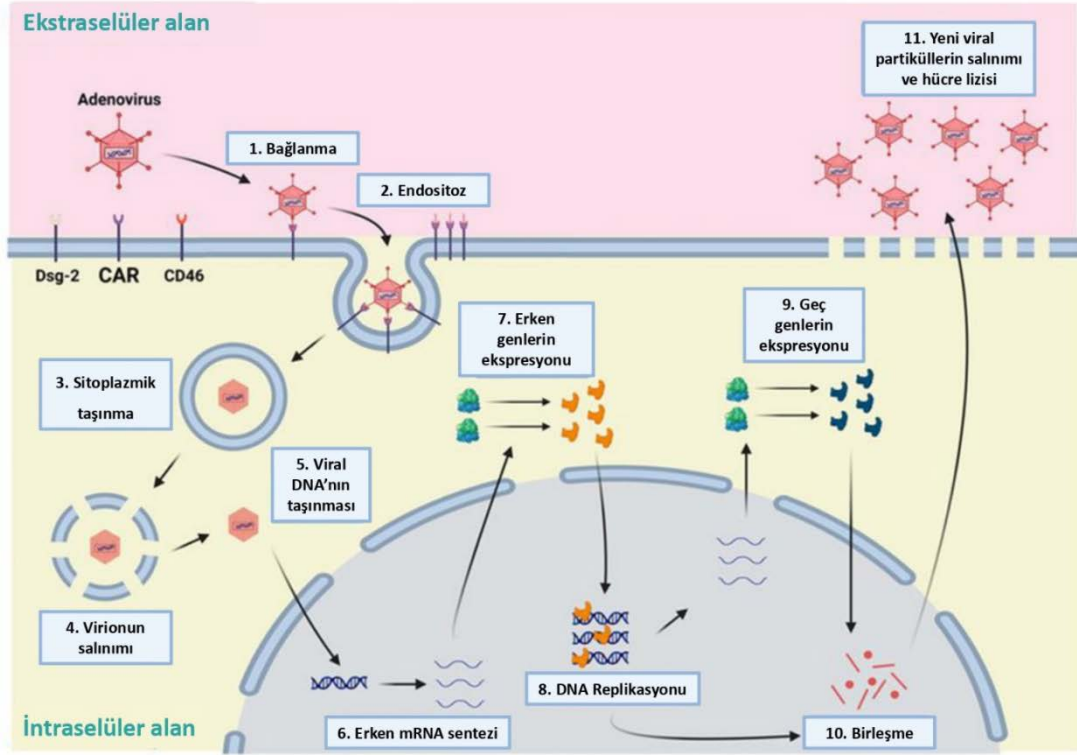


Şekil 1. Adenovirüsün kapsid, kapsomer ve kor yapıları (Rafie vd., 2021).

b. Adenovirüslerin replikasyonu

Adenovirüsler duyarlı hücre ile karşılaştıkları zaman ilk olarak fiber proteinleri ile hücreye yapışırlar. Çoğu Adenovirüs serotipi konak hücrede bulunan Cocksackie-Adenovirüs Reseptör (CAR) proteinine bağlanır. Bazı Adenovirüsler CAR dışında siyalik asit, heparin sülfat glikozaminoglikan ve CD46 reseptörlerini kullanırlar. Viral kapside ait penton proteinleri hücrenin integrinlerine bağlanması sonucu klatrin aracılı endositoz yoluyla hücre içine alınır. Konak hücre tipine göre kaveolin aracılı endositoz ve makropinositoz gibi diğer hücre içine alım yolları da bulunmaktadır. Viral proteinler endozomun içindeki pH'ı düşürerek kapsidin yüzeyinde hidrofobik bir değişiklik oluşturur ve soyunma evresi başlar. Viral sistein proteazı, konak hücresinin indirgeme ortamı tarafından aktive edilir ve viral DNA'yı kapside bağlayan proteini parçalar. Viral DNA, hücredeki mikrotübüller vasıtasıyla nukleusa taşınır. Proteinlerin sentezi dışında vürise ait diğer replikasyon aşamaları hücre çekirdeğinde gerçekleşir.

Viral DNA konak hücre çekirdeğinde transkripsiyon için kalıp olarak kullanılır. Viral genom üzerinden erken ve geç mRNA'lar sentezlenmeye başlar. Altı farklı erken transkripsiyon bölgesi (E1A, E1B, E2A, E2B, E3 ve E4) tanımlanmıştır. Erken genler, viral replikasyon için uygun bir ortam oluşturmak amacıyla konak hücre fizyolojisini modüle eder. Transkripsiyon, erken bölge E1A tarafından başlatılır. E1A ve E1B olmak üzere iki kısma ayrılır. İlk olarak E1A eksprese edilir ve hücre döngüsünü düzenleyerek viral DNA replikasyonu için hücreyi hazırlar. E1B bölgesinden ise E1B-19K ve E1B-55K olmak üzere iki protein üretilir. Bunlar, apoptozisi engellemek, viral mRNA'ların translasyonunu sağlamak ve hücresel konak mRNA'larını parçalamak gibi işlevlere sahiptir. E3 proteinleri, hücresel bağışıklık yanıtlarını düzenler, immün sistemden kaçarak virüsün zarar görmemesini ve yeniden enfeksiyon oluşturabilme kabiliyetini artırır. E4 bölgesi, enfeksiyonun ilerleyen aşamalarında viral RNA'ların stabilitesini korumada önemli rol oynayan birçok proteini kodlar. Enfeksiyondan yaklaşık 5 saat sonra da virüs kapsid yapı proteinlerinin (geç proteinler) sentezi başlar. L1'den L5'e kadar olan transkripsiyon birimleri, majör kapsid proteinleri olan hekson, fiber ve penton da dahil olmak üzere virionun ana yapısal proteinlerini kodlar. Sitoplazmada yeni oluşan virüs yapı polipeptitleri, nukleusa taşınır ve DNA sentezinin başlamasından yaklaşık 7 saat sonra virüs partiküllerinin birleştirilmesi başlar. Yeni viral partiküllerin montajı, nükleus içinde viral DNA sentezi ile senkronize şekilde gerçekleşir. Oluşan virionlar hücrenin lizise uğraması ile salınır. Lizise yol açan mekanizmalar, hem spesifik virüs hem de konakçı hücrenin özelliklerine bağlı olarak değişebilir (Altındış, 2018; Gallardo vd., 2021; Ginsberg, 1999; Park vd., 2024; Scarsella vd., 2024; Wadell, 1999).



Şekil 2. Adenovirüs replikasyonu (Scarsella vd., 2024:377)

c. Adenovirüslerin sınıflandırılması

Adenovirüsler, memeli adenovirüsleri (mastadenovirüsler) ve kuş adenovirüsleri (aviadenovirüsler) olmak üzere ikiye ayrılır. Günümüzde, insanları enfekte eden 104 farklı Adenovirüs tipi bilinmektedir. DNA'larındaki guanin + sitozin yüzdesine, immünolojik, biyolojik ve biyokimyasal özelliklerine, eritrositleri hemaglutine etme özelliklerine ve kemiricilerdeki onkojenik özelliklerine göre A'dan G'ye kadar yedi gruba sınıflandırılmıştır. Bu gruplar arasında, D grubu en fazla tip sayısına (73 tip) sahiptir bunu B grubu (16 tip) izlemektedir. Ayrıca yeni Adenovirüs tipleri ortaya çıkmaya devam etmektedir. Viral genler arasında homolog rekombinasyon (HR), yeni adenoviral tiplerin oluşumuna yol açmakta ve çeşitliliğin artmasını sağladığı düşünülmektedir. Büyük rekombinasyonlar daha çok viral kapsidde, özellikle penton tabanı, hekzon ve lif proteinlerinde ve ayrıca E1 ve E3 bölgelerinde de tespit edilmiştir (Park vd., 2024; Shieh, 2022)

Çizelge 1. İnsanları enfekte eden Adenovirü grupları, serotipleri ve klinik hastalık bölgeleri (Shieh, 2022:40)

Cins	Grup	Serotip	Klinik
<i>Mastadenoviridae</i>	A	12, 18, 31, 61	Gastroenterit Konjonktivit, Akut solunum yolu hastalıkları, Bronşit, Pnömoni, Hemorajik sistit, Meningoensefalit, Myokardit, Gastroenterit
	B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50, 55, 66, 68, 76-79	Solunum yolu enfeksiyonları
	C	1, 2, 5, 6, 57, 89, 104	Konjonktivit, Gastroenterit
	D	8-10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51, 53, 54, 56, 58-60, 62-65, 67, 69-75, 80-88, 90-103	
	E	4	Konjonktivit, Akut solunum yolu hastalıkları
	F	40, 41	Gastroenterit
	G	52	Gastroenterit

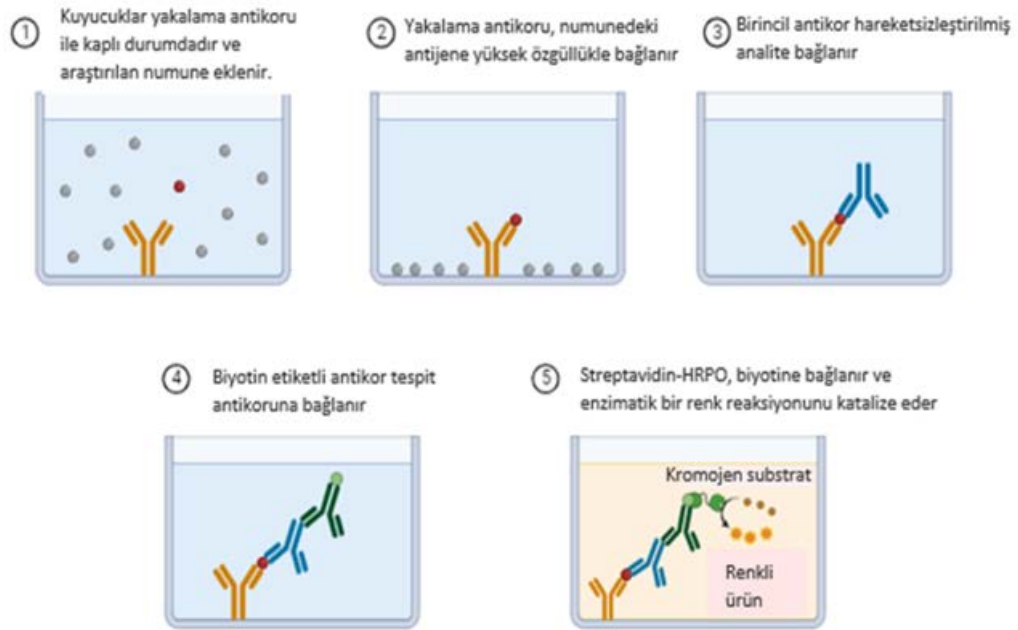
d. Adenovirüslerin tanısı

Adenovirüsler, enfeksiyonun yerine göre konjonktival sürüntüler, nazofaringeal aspiratlar, farengeal sürüntüler, bronkoalveolar lavaj, kan, idrar ve beyin omurilik sıvısı gibi örneklerde saptanabilir (Lynch III ve Kajon, 2016). Ancak, özellikle A, D ve F alt grupları için en güvenilir kaynak dışkı örnekleridir. B, C ve E alt gruplarının üyeleri de idrardan izole edilebilir. Adenovirüsler zarfsız yapıda olduklarından dolayı stabildir ve alınan örneklerin nakli sırasında buzdolabında saklanmasına gerek yoktur. Sürüntüler, fetal buzağı serumu, sığır serumu, albümin veya jelatin içeren ayrıca bakteri gelişmesini engellemek için penisilin ve streptomisin veya gentamisin ile desteklenmiş doku kültürü ortamında taşınmalıdır (Wadell, 1999). Adenovirüslerin tanısında antikör ve antijen tespit yöntemleri, hücre kültürü, elektron mikroskobu, PCR gibi nükleik asit amplifikasyon yöntemleri, in situ hibridizasyon, immünohistokimya ve histopatoloji gibi çeşitli tanı teknikler kullanılabilir (Ison ve Hayden, 2016).

Geleneksel tekniklerle yapılan hücre kültürleri altın standarttır, ancak bazı örnekler için duyarsız olabilir veya sitopatik etkinin görülmesi uzun sürebilir (Lynch III ve Kajan, 2016). Adenovirüsler, konak hücre türüne oldukça özgüdür. Çoğu adenovirüs en verimli şekilde insan embriyonik böbrek (HEK) hücrelerinde üretilmektedir, ancak insan akciğer karsinom hücreleri A549, insan serviks karsinoma hücresi HeLa ve insan larinks epidermoid karsinoma hücresi Hep-2 ve akciğer epitelyal hücreleri MRC-5 gibi sürekli hücre hatları daha yaygın olarak kullanılır. Ad-40 ve AdV-41 serotipleri için en iyi üreme Graham 293 HEK hücrelerinde görülür. Hücre hatları genellikle adenovirüsün varlığını doğrulamak için immünofloresan ile birleştirilir. Adenovirüs ile ilişkilendirilen sitopatik etki (CPE), tipik olarak büyütümüş, yuvarlaklaşmış hücrelerin üzüm benzeri düzensiz kümeleri ile karakterize edilir. CPE yavaş gelişir ve inokülasyondan sonraki 28 güne kadar gözlemlenebilir. Tespit süresi, inoküle edilen viral yük, adenovirüsün alt grubu veya serotipi, kullanılan hücre hatları ve kültür koşulları gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. CPE fark edildiğinde, immünofloresan, enzim immünotesti veya lateks aglütinasyon ile doğrulanabilir (Altınok vd., 2023; Ison ve Hayden, 2016).

Günümüzde uygulamada, Immunofloresan Antikor (IFA), Radyo Immunoassay (RIA) veya Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) testleri, bir izolatın doku kültüründe izole edilmesinden sonra veya doğrudan hastadan alınan bir örnek üzerinde adenovirüs olarak tanımlanması için kullanılmaktadır. İlgili dokuların biyopsisi virüsün neden olduğu nükleer inklüzyonları ortaya çıkarabilir; immünohistokimyasal boyamalar, dokuda Adenoviral hekszon antijenini tespit edebilir. İmmünofloresan antikor (IFA) testi çoğunlukla solunum yolu adenoviral hastalığı teşhisinde klinik olarak kullanılır. IFA, hem birincil, doğrudan tespit (genellikle solunum örneklerinden) hem de konvansiyonel ve bir hücre kültür yöntemi olan shell-vial kullanılarak yetiştirilen viral izolatların doğrulayıcı tanımlaması için yaygın olarak kullanılır. IFA, hücre içi viral antijen içeren epitel hücrelerinin varlığını gerektirir, bu da kötü alınan veya uygunsuz taşınan örneklerde bulunmayabilir (Ison ve Hayden, 2016; Wadell, 1999). Enzim bağlı immünosorbent testi (ELISA), enzim etiketli bir antikorun katı bir yüzeye immobilize edilmiş bir antijeni tespit edebilmesine dayanan bir tekniktir. En yaygın olarak 96 kuyucuklu polistiren plakalar

kullanılır. Araştırılan antijene bağlanmamış maddelerin yıkanarak uzaklaştırılması ve bağlı enzim etiketli antikorun tespit edilmesini sağlar. En yaygın kullanılan enzimler alkalen fosfataz (AP) ve yaban turpu peroksidazıdır (HRP). Alternatif olarak, antijeni örnek çözeltide yakalamak için bir plakaya antikor immobilize eder ve ardından aynı antijenin farklı bir epitopunu tanıyan başka bir enzim konjuge antikorla tespit edilebilir. Bu yöntem, sandviç ELISA olarak bilinir ve karmaşık bir örnekte belirli bir antijeni tespit etmek için en yüksek duyarlılığı sağlar. İnkübasyon ve yıkama dönemini takiben, bağlı antijen, antijenik bölgelere bağlanan enzim konjuge antikorun eklenmesiyle tespit edilir. Daha fazla inkübasyon ve yıkamanın ardından, mevcut antijen miktarı, gereken duyarlılığa bağlı olarak kromojenik veya florojenik substrat eklenmesiyle görselleştirilir. ELISA, kromojenik substratın hidrolizi sonrası, enzim etiketli antikor veya antijen tarafından üretilen renk oluşumuna dayanır (Hnasko, 2015; Reen, 1994:6).



Şekil 3. Sandviç ELISA yöntemi

Gastroenteritli bireylerden alınan dışkı örneklerinde enterik adenovirüslerin doğrudan tespiti için monoklonal antikor bazlı bir enzim immünoassay (EIA) geliştirilmiştir. In situ hibridizasyon (ISH) teknikleri, doku örneklerinde morfolojik tespiti yardımcı olarak kullanılmaktadır. Plazma ve idrar gibi örnekler açısından Adenovirüs DNA'sının PCR ile tespiti, tanı koymak için en sık

kullanılan yaklaşımdır. PCR yöntemleri, adenovirüsün E1A transaktive edici bölgeleri ve hekson geninin N-terminal bölgesi hedef alınarak sıklıkla kullanılmaktadır. Fiber genlerini, hekzonun hiperdeğişken bölgelerini ve hekzon genlerinin dizilimini hedefleyen PCR tabanlı teknikler, bir serotipin kesin olarak tanımlanmasına olanak tanımaktadır. PCR, kan örneklerinde önemli bir tarama yöntemi olarak ortaya çıkmış olup, farklı kan bileşenleri kullanılabilir. Ayrıca Real-Time PCR kullanarak viral yük konsantrasyonunu veya tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabilir (Ison ve Hayden, 2016; Lynch III ve Kajon, 2016; Wadell, 1999).

Adenovirüsler, özellikle dışkı örneklerinde elektron mikroskopisi ile tanımlanabilir. Zarfsız, 20 yüzey ve 12 kenarı ile karakteristik morfolojileri kolaylıkla tanınmalarını sağlar. İmmünoelektron mikroskopisi kullanılarak tespit hassasiyeti artırılabilir. Ancak bu yöntemin son yıllarda rutin kullanımları azalmıştır (Ison ve Hayden, 2016).

e. Adenovirüslerin epidemiyolojisi

Adenovirüslerin seroprevalansı ve dünya çapındaki dağılımı çok geniştir ve spesifik sendromları olmadığından dolayı detaylı bir şekilde tanımlanması zordur (Mennechet vd., 2019). Adenovirüs enfeksiyonları çoğunlukla erken ilkbahar veya kış aylarında görülür, ancak mevsimlere bağlı olmadan yıl boyunca da ortaya çıkabilir. Çocuklarda hassasiyet genellikle 6 ay ile 2 yaş arasında olup, 5 ila 9 yaşındaki çocuklarda da görülebilir (Lynch III ve Kajon, 2016). Askeri personel, hematopoietik kök hücre nakli yapılan hastalar, organ nakli yapılan hastalar, doğuştan veya edinilmiş bağışıklık yetmezliği olan bireyler gibi belirli popülasyonlar, Adenovirüs enfeksiyonlarına karşı daha hassastır (Scarsella vd., 2024:377).

Enfeksiyonlar, ekzojen olarak cansız objelerden, enfekte kişilerle temas sonucu aerosol damlacıklarının solunması veya bulaşması, konjunktival inokülasyon, fekal-oral yayılma yoluyla meydana gelebilir. İnkübasyon süresi 2 ila 14 gün sürer. Latent Adenovirüs yıllarca lenfoid dokuda ve diğer dokularda renal parankim içinde bulunabilir; immün sistemi baskılanmış hastalarda yeniden aktivasyon meydana gelebilir. Asemptomatik adenovirüs enfeksiyonu haftalarca veya aylarca devam edebilir (Lynch III ve Kajon, 2016; Usman ve Suarez, 2024).

İnsanlarda adenovirüs enfeksiyonları ve bununla ilişkili hastalıklar, virüsün tipine ve popülasyonun yaşına bağlı olarak sporadik veya epidemik şeklinde olabilir. Adenovirüs enfeksiyonlarının insidansı 6 ay ile 5 yaş arasındaki bebekler ve çocuklar arasında en yüksek seviyededir. Yapılan bir araştırmanın sonuçlarına göre, 5 yaşına kadar, çocukların %70-%80'i Ad-1 ve Ad-2'ye karşı nötralizan antikora sahipken, %50'si adenovirüs tip Ad-5'e karşı antikora sahiptir. Aynı yaş gruplarında Ad-3, Ad-4 ve Ad-7'ye karşı antikorların insidansı düşüktür. Araştırma verileri ayrıca yenidoğanların anneden antikor aldığını, ancak doğumdan sonra bu antikorların azaldığını ve çocukların büyüdükçe yeni enfeksiyonlarla karşılaştığını sürmüştür (Mennechet vd., 2019).

Epidemiyolojik veriler, farklı adenovirüs tiplerinin farklı patojenik özellikler gösterdiği ve çeşitli hastalıklara neden olduğu ve adenovirüsler arasında doku tropizminin değiştiğini öne sürmektedir (Shieh, 2022)

Adenovirüs enfeksiyonlarının klinik belirtileri hafif solunum semptomlarından ciddi sistemik hastalıklara kadar geniş bir yelpazede değişiklik gösterebilir. Çoğu adenovirüs enfeksiyonu kendiliğinden sınırlanırken, ciddi vakalar komplikasyonlara yol açabilir. Günümüzde adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisi için spesifik bir antiviral tedavi mevcut değildir ancak uygulanacak olan destekleyici bakım enfeksiyon yönetiminin temelini oluşturur. Belirli adenovirüs serotiplerini hedefleyen antiviral tedavilerin geliştirilme çalışmaları sürmektedir (Paul vd., 2024).

f. Adenovirüslerin patogenezi

Adenovirüsler, hücresel DNA, mRNA ve protein sentezinin inhibisyonuna neden olur. Litik enfeksiyonda, 8–10 saat sonra konak hücrede DNA üretimi, 6-10 saat sonra protein sentezi sona erer. Enfekte hücrenin incelendiğinde, spesifik bir morfolojik değişime uğramış olduğu görülür ve bu patolojik tanıya yardımcı olabilir. Virion bileşenlerinin bir araya gelme sürecinde, yeni sentezlenen viral nükleik asitlerin ve proteinlerin yalnızca yaklaşık %10–15'i virionlara dahil edilir. Adenovirüs yapısal proteinlerinin düzensiz aşırı sentezi, viral proteinlerin intranükleer inklüzyon cisimcikleri halinde birikmesine neden olur. Nükleer lezyonlar iki farklı inklüzyon cisimciği olarak görülür; ilki "smudge cells" olarak adlandırılan büyük, amorf bazofilik kristal; ikincisi ise arginin açısından zengin

viral proteinlerle beraber bir eozinofilik kristal "Cowdry tip A inklüzyonları". Viral replikasyon tamamlandıktan sonra hücre lizise uğradıktan sonra, yeni enfeksiyöz partiküller serbest bırakılır ve epitel mukozası ve doku parankimasında hasara neden olur. Konak immün sistemi bu hasar karşısında tetiklenir ve bölgeye nötrofiller, lenfositler, makrofajlar ve doğal öldürücü hücreler toplanır aynı zamanda çeşitli sitokin ve kemokinler sentezlenir. Bu inflamasyonun adenovirüs enfeksiyonu semptomlarına katkıda bulunması muhtemeldir ancak ancak patogeneze mekanizmalarının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (Shieh, 2022; Wadell, 1999)

Kronik veya latent enfeksiyon, tam olarak bilinmeyen bir süreçtir ve sıklıkla lenfoid dokunun asemptomatik enfeksiyonunu içerir. Onkojenik transformasyon sıçanlarda tespit edilmiştir; adenovirüs, hücresel transkripsiyonu değiştirerek konak hücrede E1A proteinleri üretir, bu da sonunda malign transformasyona ve apoptozun düzensizleşmesine neden olur (Usman ve Suarez, 2024).

g. Adenovirüs enfeksiyonları

Virüs partikülünün konağa giriş noktası genellikle enfeksiyonun yerini belirlemektedir; gastrointestinal sistem enfeksiyonu fekal-oral yolla bulaşmadan kaynaklanırken, solunum yolu enfeksiyonu damlacık inhalasyonundan kaynaklanır. Yaygın solunum semptomları arasında öksürük, boğaz ağrısı, rinit ve ateş bulunur. Bazı vakalarda ishal, kusma ve karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar da görülebilir. Adenovirüslerin D ve E grubu ağırlıklı olarak keratokonjonktivit gelişimi ile ilişkili olup, A ve B grupları ise solunum, gastrointestinal ve üriner hastalıklara yol açabilmektedir. C grubu özellikle solunum semptomları ile ilişkilidir ve şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda en sık izole edilen serotiptir (Paul vd., 2024; Scarsella vd., 2024; Usman ve Suarez, 2024)

i. Göz hastalıkları

Adenovirüsler tüm konjonktivit vakalarının %75'ine kadarını oluşturan ve her yaştan ve demografiden insanı etkileyen dünya çapında en yaygın enfeksiyöz konjonktivit nedenidir. Adenoviral oküler enfeksiyonların çoğu subklinik, bazıları hafif semptomatiktir ve kendiliğinden iyileşir. Enfeksiyonlarının oküler belirtileri değişken olup, akut foliküler konjonktivit, farenksokonjonktival ateş ve

salgın keratokonjonktivit olarak kendini gösterebilir. Virüsün yayılması çoğunlukla kontamine olmuş göz aletleri veya çözeltileri, ellerden göze teması, yüzme havuzları ve fomitler aracılığıyla olur. Kuluçka süresi tipik olarak 5-10 gündür. İlk semptom genellikle gözde yabancı cisim bulunması hissi ile tek taraflı foliküler konjonktivittir. Fotofobi, gözyaşı, akıntı, hiperemi ve konjonktiva ödemi bulunabilir. Virüs genellikle gözden yaklaşık 2 hafta boyunca izole edilebilir, ancak kronik konjonktivitli hastalarda 2-3 yıl boyunca da tespit edilebilmiştir. Adenoviral konjonktivit, klinik bir tanıdır. Kültür ve serolojiye dayalı teşhis yöntemleri nadiren kullanılır (Shieh, 2022; Wadell, 1999)

ii. Solunum sistemi hastalıkları

Adenovirüsler, yaygın soğuk algınlığının yalnızca %3-6'sından sorumlu olsa da, adenoviral farenjit önemli bir klinik tablodur. Ateş, boğaz ağrısı, yoğun eksüdatif tonsillit ve sıklıkla servikal lenfadenopati ile karakterizedir. Diğer belirtiler arasında baş ağrısı, miyalji, üşüme, halsizlik ve öksürük yer alır. Bebek ve okul öncesi çocuklarda burun tıkanıklığı, akıntı ve karın ağrısı daha belirgindir. Akut ateşli farenjit, çocuklarda en sık görülen adenoviral hastalıktır ve kapalı ortamlarda salgınlar şeklinde olarak görülebilir. Adenovirüsler, bazen akut larenjotrakeitise de neden olabilir. Genellikle semptomlar şiddetli değildir ve sadece boğuk, sert öksürükle kendini gösterir. Adenovirüs türleri B, C ve E, adenoid ve damak tonsil dokularında ve nazofarengeal sekresyonlarda sıklıkla saptanır. Histopatolojik olarak, lenfosit ve makrofaj artışı ile folliküler hiperplazi görülür, ancak karakteristik viral inklüzyonlar izlenmez. Adenovirüsler, bronşit ve bronşiyolit de önemli bir nedenidir. Adenoviral bronşiyolit, genellikle sporadiktir ve diğer viral ajanlara bağlı hastalıklara benzer. Birçok bronşiyolit vakası, zamanla pnömoniye ilerler. Özellikle erken bebeklikteki adenoviral bronşiyolit, ölümcül olabilir veya kalıcı akciğer hasarına ve kronik hastalığa yol açabilir. Adenoviral pnömoni, çocukluk çağı pnömonilerinin yaklaşık %10'undan sorumludur ve epidemik veya sporadik olarak görülebilir. En sık etkenler Ad-3, 7 ve 21'dir. Ad3 ve Ad7, özellikle tehlikeli olup, sağlıklı çocuklarda fatal seyredebilir. Ağır pnömoni, en sık yenidoğan ve 3-18 ay arası çocuklarda görülür. Semptomlar akut başlar, ateş yüksektir ve öksürük kalıcıdır. Ek olarak, ensefalit, hepatit, miyokardit, nefrit, dissemine intravasküler koagülopati ve döküntüler gibi ekstrapulmoner komplikasyonlar da görülebilir. Adenoviral pnömoninin fatal

olgularında, nekrotizan bronşit ve bronşiyolit, alveolar hasar, vasküler tromboz ve karakteristik intranükleer inklüzyonlar saptanır (Kunz ve Ottolini, 2010; Nievas-Soriano vd., 2023; Shieh, 2022).

iii. Gastrointestinal sistem hastalıkları

Adenoviral gastroenterit insidansı, çeşitli çalışmalarda ve coğrafi bölgelerde önemli ölçüde farklılık göstermektedir. Genel olarak, adenovirüs enfeksiyonları, çocuklardaki akut ishal vakalarının %2-15'inden sorumludur. Ad40 ve Ad41 tiplerinin çocuklarda gastroenteritin önemli nedenleri olduğu saptanmıştır (Dey vd., 2011). Enterik türler olarak kabul edilen Ad40 ve Ad41 suşlarının, Rotavirüs ve Shigella'dan sonra beş yaş altı ishalleri çocuklarda ölümden sorumlu üçüncü en yaygın etken olduğu matematiksel bir model kullanılarak saptanmıştır (Khaless vd., 2024). Gastrointestinal enfeksiyon, klinik belirtilere göre diğer enfeksiyöz gastroenteritlerden kolayca ayırt edilemez. Ad3 ve Ad7 enfeksiyonlarıyla ilişkili salgınlar, akut karın ağrısı, ishal, bulantı, kusma, ateş, baş ağrısı ve farenjit ile karakterizedir. Adenoviral ishal hastalarında görülebilen diğer semptomlar arasında konjonktivit, rinit, farenjit-tonsillit ve servikal lenfadenopati yer alır. Adenoviral gastroenterit genellikle kendini sınırlayıcıdır ve yaklaşık 2-3 gün sürer. Biyopsi örneklerindeki mikroskopik bulgular, spesifik olmayan inflamasyon ve karakteristik nükleer ve hücresel değişiklikler gösteren enfekte epitel hücreleridir (Shieh, 2022).

D. Obezite ilişkili Adenovirüsler

1. Adenovirüs 36

Adenovirüs 36 (Ad-36), ilk defa 1978'de Almanya'da diyabet ve enterit rahatsızlıkları olan 6 yaşındaki bir kız çocuğunun dışkılarından izole edilmiştir (Wigand vd., 1980). Ad-36 enfeksiyonunun nadir olduğu düşünülmüş, ancak Amerika Birleşik Devletleri'nde taranan bireylerin %11-30'unun Ad-36 antikoru için seropozitif olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (Atkinson vd., 2005). Ad-36 hayvan modellerinde adipoziteyi artırmakta ve insan obezitesiyle ilişkili olduğu; 3T3-L1 ve Colo-320 hücrelerinde adipogenik olduğu birçok çalışmada saptanmıştır. Adipogenez dışında, azalmış yağ oksidasyonu ve

leptin hormonu sentezine de neden olduğu savunulmaktadır (Altınok vd., 2023; Göttig ve Schreiner, 2024; Pasarica ve Dhurandhar, 2007)

2. Adenovirüs 37

Adenovirüs 37 (Ad-37), 1981 yılında de Jong vd. (1981) tarafından keşfedilmiştir. İnsanlarda keratokonjonktivit ve genitoüriner sistem enfeksiyonlarına neden olan bu serotipin, tavuklarda adipoziteye neden olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmada Ad-37 enjekte edilen grupta visseral yağ oranının, kontrol grubuna kıyasla üç kat daha ağır olduğu ancak Ad-36'nın aksine, serum kolesterol seviyelerinin düşmediği saptanmıştır (Atkinson vd., 2002).

3. Adenovirüs 5

Adenovirüs tip 5 (Ad-5) sekansı 1992 yılında tamamen tanımlanmıştır (Chroboczek vd., 1992). Kullanımı güvenli ve etkili vektörler olmaları ve antijen kodlayan yapıları barındırabilmeleri nedeniyle gen terapisinde kullanılmaları önemlidir (Kanerva ve Hemminki, 2005). Ad-5, insanlarda solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. So vd.(2005) tarafından Ad-5'in farelerde adipoziteyi indüklediğini göstermiştir. Ad-5 enjekte edilen farelerde 22-23 hafta sonra kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek vücut ağırlığına ulaştığı tespit edilmiştir. Enfekte grubun daha fazla vücut yağı biriktirdiği gözlemlenmiş, Ad-36'da olduğu gibi, Ad-5 enfeksiyonunun da preadiposit farklılaşmasının artmasına sebep olduğu öne sürülmüştür. Aynı zamanda artan adipositenin, Ad-5 enfeksiyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıtın bir yan etkisi olabileceği de düşünülmüştür (Pasarica ve Dhurandhar, 2007; Vangipuram vd., 2004)

4. Adenovirüslerin Yağ Regülasyonu Üzerindeki Etkileri

Obezite ilişkili Adenovirüsler, yağ hücrelerinde (adipositler) trigliserit birikimine ve yağ progenitör hücrelerin (pre-adipositler) olgun adipositlere farklılaşmasına neden oldukları düşünülmektedir (Tuncer ve Yeşilbağ, 2008). Ad-5 ve Ad-37 hayvanlarda yağ hücresi oluşumunu arttırmakta olduğu ve obezite oluşumuna katkıda bulunan faktör olduğu belirlenmiştir. Ad-36 en çok çalışılan ve bugüne kadar insan obezitesi ile bağlantısı kanıtlanmış tek insan adenovirüsüdür (Atkinson, 2007).

Adenovirüs ile enfekte canlılarda yağ birikimi artışının, yalnızca gıda alımındaki artış ile açıklanamayacağı saptanmış ve Adenovirüslerin hayvanlarda metabolik değişikliklere neden olduğu öne sürülmüştür (Vangipuram vd., 2004).

Adenovirüsler arasında obezite ilişkili olduğu saptanan SMAM-1 ile yapılan bir araştırmada, SMAM-1 ile enfekte olmuş tavukların, kontrol grubuna göre %50 daha fazla karın yağına sahip olduğunu ancak serum trigliserit ve kolesterol seviyelerinin daha düşük olduğunu bulunmuştur. Bunun nedeni olarak hem yağ harcanımının hem de yağ üretiminin yapıldığı organ olan karaciğerdeki SMAM-1 enfeksiyonu ile oluşan hasarının bir sonucu olduğu öne sürülmüştür. Aynı zamanda serum trigliserit ve kolesterol seviyelerinin düşüklüğü de bu maddelerin üretim yeri olan karaciğer hasarı ile açıklanabilmektedir (Mitra ve Clarke, 2010). Obez insanlar üzerine yapılan bir diğer çalışmada da hayvan deneyleri sonuçlarına paralel olarak SMAM-1 pozitif olan bireylerde serum trigliserit ve kolesterol seviyeleri daha düşük olarak saptanmıştır (Dhurandhar vd., 1997a).

Çok sayıda hayvan modelinde yapılan çalışmalarla, Ad-36 enfeksiyonunda vücut ağırlığının arttığı ve vücut yağının artmasına katkıda bulunan insülin duyarlılığında artış, artan glikoz alımı ve azalan leptin salgılanması dahil olmak üzere bir dizi fizyolojik değişikliği saptanmıştır (Mitra ve Clarke, 2010). Ad-36 yağ dokusunu artırırken serum trigliserit ve lipit düzeylerini düşürür ve insülinden bağımsız olarak glikoz kullanımını arttırmaktadır. Ad-36 kaynaklı 125 amino asitlik bir peptit olan E4orf1, in-vitro ve in-vivo çalışmalarda glikoz kullanımını iyileştirdiği tespit edilmiştir. Ad-36 ve E4orf1 proteininin glisemik kontrolü iyileştirme potansiyeli, etkili bir anti-diyabetik tedavi yöntemi geliştirme açısından avantajlı görünmektedir (Akheruzzaman vd., 2019). Yine benzer bir genin, diğer insan adenovirüslerindeki PDZ-protein bağlama alanı yoluyla fosfatidilin-nositol 3-kinaz (PI3K) yolunu düzenlediği rapor edilmiştir. PI3K, farklı sinyal yollarında ve hücrenin temel fonksiyonlarının kontrolünde rol oynayan en önemli düzenleyici proteinlerden biridir (Frese vd., 2003; Rogers vd., 2008).

Adenovirüs ilişkili yağ doku oluşumu mekanizmasını araştırmak için, Adenovirüsler (Ad-2, Ad-9, Ad-36 ve Ad-37) ile enfekte insan pre-adiposit hücrelerinin leptin sekresyonu incelenmiş, Ad-2 hariç diğer çalışılan Adenovirüsler ile enfekte hücrelerde, leptin mRNA sentezinin baskılandığı aynı

zamanda lipid birikiminin arttığı saptanmıştır. Ayrıca hücre içi gliserol 3-fosfat dehidrogenaz (GPDH) gibi enzimlerin de değişimine neden olarak pre-adipositlerin olgun adipositlere dönüşümünü indüklediği görülmüştür. Karaciğer ve yağ dokusunda bulunan asetil-koenzim A'dan yağ asidi sentezinde görevli olan asetil Co-A karboksilaz-1 enziminin aktivitesinde bir artış gözlenmiş olup, bu durum yağ asidi üretiminin yükselmesine neden olmuştur (Tuncer ve Yeşilbağ, 2008).

Vangipuram vd.(2007), hem 3T3-L1 hücreleri hem de insan preadipositlerini kullanarak Ad-36'nın, adiposit farklılaşmasının göstergesi olan gliserol-3-fosfat dehidrojenazın seviyelerini ve trigliserit birikimini hızlandırdığını bulmuşlardır. Bu, Ad-36'nın insan preadipositlerini hayvan hücrelerinde olduğu gibi etkilediğini ve insanlarda obeziteye neden olduğu hipotezini desteklemektedir. Ayrıca, Ad-9, Ad-36 ve Ad-37'nin leptin mRNA ekspresyonunu yarı yarıya baskıladığı ve bu virüslerin insülin duyarlılığını artırdığı tespit edilmiştir.

Ad-36 ile enfekte edilmiş sıçanlarda daha düşük açlık insülin seviyeleri ve daha yüksek insülin duyarlılığı gözlemlenmiştir. Ayrıca, enfekte sıçanlarda paraventriküler çekirdekteki norepinefrin seviyeleri ve serum kortikosteron seviyeleri önemli ölçüde düşüktür. Bu bulgular, Ad-36'nın adipöz dokudaki etkilerinin yanı sıra merkezi sinir sistemindeki değişikliklerin de obezitenin etiolojisinde rol oynayabileceğini öne sürmektedir (Pasarica vd., 2006).

Ad-36'nın E4orf-1 geninin, preadipositlerin farklılaşması ve trigliserit birikimi için kritik olduğu gösterilmiştir (Atkinson, 2007). 2008 yılında, Rogers ve arkadaşları hASC ve 3T3-L1 hücrelerinde Ad-36'nın E4orf-1 geni aracılığıyla adipogenezi indüklediğini bildirmiştir. Ad-36'ya ait E4orf-1'in cAMP ve PI3K yollarını aktive ettiği; artan cAMP seviyeleri, PKB aktivitesi, hücre çoğalması ve lipid birikimi ile kanıtlanmıştır (Akheruzzaman vd., 2019). E4orf-1 geni, E4orf-1 adında 125 amino asitlik bir protein kodlamaktadır. E4orf-1 proteini, Ras yolu aracılığıyla hücre içi glikozu artırır; asetil Co-A karboksilaz-1 ve yağ asidi sentezinin enzimatik aktivitesi artar, bu da glikozun yağ asitlerine dönüştürülmesini sağlar. Ayrıca, yetişkin kök hücrelerin adipositlere farklılaşmasına sebep olan peroksizom proliferatör-aktive reseptör- γ de E4orf-1 sebepli artar (Göttig ve Schreiner, 2024).

Ad-36 ile hayvanlar üzerinde yapılan çoğu çalışmada Ad-36'nın toplam vücut yağ oranında artış, serum kolesterol ve trigliserit düzeyinde düşmeye neden olduğu saptanmıştır. İnsanlardaki etkisini araştıran bir çalışmada, obez bireylerde normale göre daha düşük serum kolesterol ve trigliserid seviyeleri saptanmıştır. Ad-37 ile yapılan araştırmalarda ise Ad-37 seropozitif olan obez bireylerde serum kolesterol düzeyinde artış, serum trigliserit düzeyinde ise düşüş saptanmıştır. Ad-37 enfeksiyonunun, adipositlerdeki lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesini artırarak trigliseridlerin yağ hücrelerine alınmasını kolaylaştırdığı ve glukoz taşıyıcıları olan GLUT4 ekspresyonunu artırarak hücrelerin glukoz alımını artırdığı hipotez edilmektedir (Rashid ve Dhurandhar, 2013). Ad-36 ve Ad-37'nin yağ regülasyonu üzerinde farklı mekanizmalara ancak benzer preadiposit farklılaşması açısından benzer işleyişe sahip olduğu düşünülmektedir (Mitra ve Clarke, 2010; Tuncer ve Yeşilbağ, 2008). Bu biyokimyasal değişiklikler, enerji dengesinin bozulmasına ve vücut yağının artmasına yol açarak obezite riskini artırabilmektedir.

Ad-5 enfeksiyonunun obeziteye neden olma mekanizması tam olarak belirlenmiş değildir. Ancak bazı hipotezler, Ad-5'in adipositlerde lipogenezi artırarak yağ birikimine yol açabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca, Ad-5 enfeksiyonunun, insülin sinyal yollarını etkileyerek glukoz metabolizmasında değişikliklere neden olabileceği ve böylece enerji dengesini bozarak kilo alımına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (Pasarica vd., 2008).

III.GEREÇ VE YÖNTEM

A. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması

Bu çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmış olan 2023/16 no'lu izin kararı ile İstanbul Aydın Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışma grupları, gönüllülük esasına dayalı olarak oluşturulmuş, obez ve kontrol grupları için 18-60 yaş arasında olan ve herhangi bir kronik hastalığı ve immün yetmezliği olmayan, rutin ilaç tedavisi görmeyen bireylerden seçilmiştir. Etik kurul onayımızı takiben 8 Şubat 2023 tarihinde çalışma grupları oluşturulmaya başlanmış, 30 Mart 2023 tarihinde sonlandırılmıştır. Örneklem büyüklüğü, GPower 3.1.9.4 programı kullanılarak, her değişken için power (testin gücü) en az 0,90, yanlış pozitif olasılığı 0.05, ve etki büyüklüğü 0,5 olacak şekilde hesaplandığında 28 olarak bulunmuştur. Hasta gönüllüler, İstanbul Aydın Üniversitesi VM Medical Park Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi servisine başvuran, obezite tanısı almış ve bilgilendirilmiş gönüllü onay formunu 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. İki çalışma grubu için de 18-60 yaş arasında olan ve antikor oluşturmama riski göz önünde bulundurularak herhangi bir kronik hastalığı ve immün yetmezliği olmayan (obez bireyler için hastanın tıbbi kayıtlarına ve hekimlerinin uzmanlık görüşleri; normal kilolu grup için ise katılımcıların beyanları doğrultusunda) bireylerden seçilmiştir. Ayrıca çalışmaya alınan gönüllülerin boy ve kilo bilgilerinin yanı sıra, yaş ve cinsiyet gibi demografik verileri de kaydedilmiştir. Obez hastalar için $VKI \geq 30$ olan, sağlıklı grup için ise VKI 18,5'ten büyük ve 25'ten küçük bireyler seçilmiştir. Bu kriterleri sağlayan 48 hastadan ve 42 sağlıklı bireyden açlık durumunda 10 ml kan alınmıştır. Toplanan kan örnekleri, vakumlu jelli tüplere alındıktan sonra, 3000 rpm'de 10 dakika +4°C'de santrifüjlenip elde edilen serum örnekleri endorff markalı tüplere aktararak çalışma yapılana kadar -20°C'de saklanmıştır.

1. Kanda Adenovirus Antikorlarının Saptanması

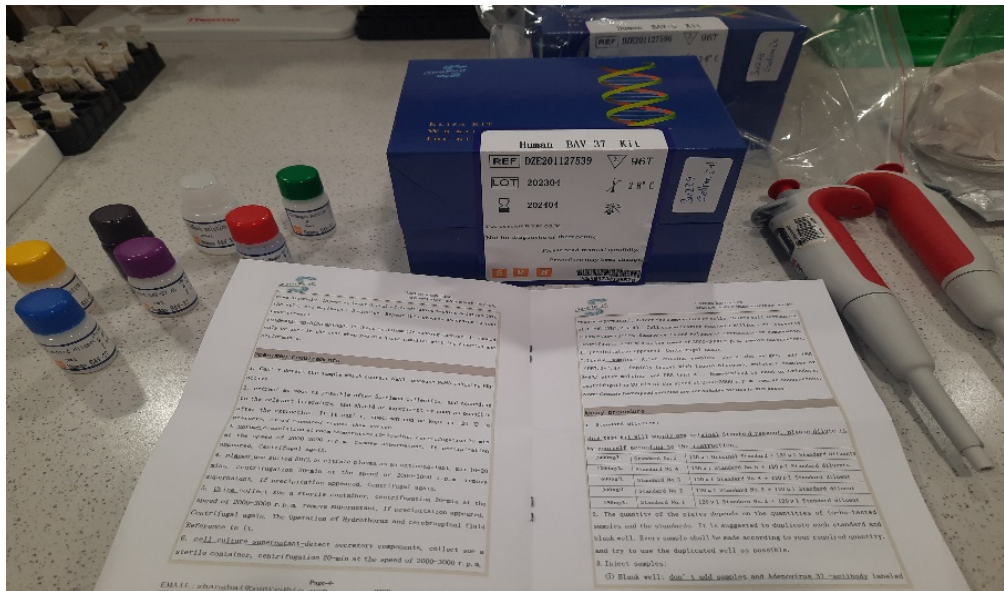
Toplanan çalışma örneklerinde Ad-37 ve Ad-5 seropozitifliği, antijen-antikor reaksiyonlarını enzimler aracılığı ile gösterebilen bir yöntem olan ELISA test kitleri (SunredBio, China) kullanılarak araştırılmıştır. ELISA testleri, üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışma prosedürlerine göre yapılmıştır. Elde edilen sonuçlar, ELISA kitlerinin içeriğinde olan standart örneklerin ortalaması alınıp sınır değer olarak kabul edilip pozitif ve negatif olarak yorumlanmıştır.

a. Adenovirüs-5 ve Adenovirüs-37 IgG ELISA test kitlerinin içeriği

Tüm reaktifler (Çizelge 2), yıkama çözeltisi ve standart solüsyonlar dışında kullanım için hazır durumdaydı.

Çizelge 2. Adenovirus ELISA kitleri içeriğinde bulunan reaktifler.

Reaktifler	Miktar
96 kuyucuklu örnek plakası	1 (8 şerit x 12 kuyucuk)
Biotin-Adenovirus Antijeni	1 x 1 ml
Standart Dilüenti	1 x 3 ml
Standart	1 x 0.5 ml (8000 ng/L)
HRP-konjugat	1 x 6 ml
Yıkama solüsyonu	1 x 20 ml (30x konsantre)
Kromojen solüsyon A	1 x 6 ml
Kromojen solüsyon B	1 x 6 ml
Durdurma solüsyonu	1 x 6 ml



Şekil 4. Adenovirüs-37 Ab IgG ELISA Kiti

b. Adenovirus IgG ELISA testi çalışma prosedürü

1. Serum örnekleri ve kromojen solüsyon B dışında kit içeriğinde bulunan tüm solüsyonlar ve mikropalaklar çalışma öncesi oda sıcaklığına getirildi. Kromojen solüsyon B ışığa duyarlı bir reaktif olduğu için kullanımına kadar karanlık alanda tutuldu.
2. Standart solüsyon, kit içeriğindeki talimatlara göre 5 defa standart dilüenti ile seyreltilerek 5 farklı konsantrasyonda standart elde edildi.

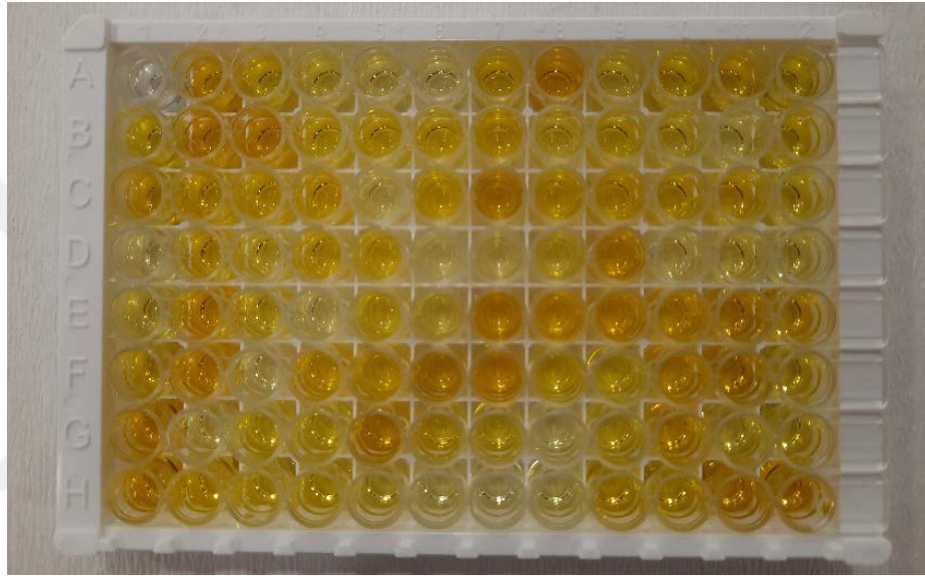
Çizelge 3. Standart Solüsyonların Hazırlanması.

2400ng/L	Standart No. 5	120 µl Orjinal Standart +120 µl Standart Dilüent
1200ng/L	Standart No. 4	120 µl Standart No. 5 + 120 µl Standart Dilüent
600 ng/L	Standart No. 3	120 µl Standart No. 4 + 120 µl Standart Dilüent
300 ng/L	Standart No. 2	120 µl Standart No. 3 + 120 µl Standart Dilüent
150 ng/L	Standart No. 1	120 µl Standart No. 2 + 120 µl Standart Dilüent

3. Serum örnekleri vortekslenerek örneklerde homojenlik elde edildi.
4. İlk kuyucuk boş bırakıldı,
5. Farklı konsantrasyondaki standartlar en yüksek konsantrasyondan başlanarak ikinci üçüncü dördüncü beşinci ve altıncı kuyucuklara 50'şer µl olarak koyuldu.
6. Yedinci kuyucuk ve elli dördüncü kuyucuk arasına 40 µl hasta serum örnekleri, elli besinci ve doksan altıncı kuyucuklara arasına ise 40 µl kontrol grubu serum örnekleri pipetlendi.
7. Örnek bulunan kuyucuklara 10 µl enzim işaretli antikor solüsyonu ve 50 µl HRP konjugat reaktifi eklendi.
8. Mikropalakların üstü yapışkan bant ile kapatılıp 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
9. Konsantre halde bulunan yıkama solüsyonu distile su ile 1'e 30 oranında sulandırıldı. (20 ml yıkama solüsyonu + 580 distile su)
10. İnkübasyon süresi sonunda mikropalak Stat Fax-2600 Washer otomatik yıkayıcı ile her kuyucuğa 300 µl yıkama solüsyonu verilecek şekilde 5 kez

yıkandı. Son yıkamanın ardından mikropalaklar, emici kağıt üzerine hafifçe vurularak fazla sıvı uzaklaştırıldı.

11. Bütün kuyucuklara kromojen solüsyon A ve kromojen solüsyon B 50'şer µl olacak şekilde eklendi, yüzeyi alüminyum folyo ile sarılarak ışıktan uzak bir şekilde ve 37°C'de 10 dakika inkübe edildi.
12. İnkübasyon sonucunda her kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyonu eklendi ve 15 dakika içerisinde Biotek-Epoch markalı ELISA mikropalak okuyucusunda 450 nm dalga boyunda optik dansite ölçümleri yapıldı.+



Şekil 5. Durdurma sonrası plak fotoğrafı

2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizini yapabilmek için Shapiro-Wilk normallik testi ile incelenmiş ve verilerin normal dağılmadığı görülmüştür. Sonuçların istatistiksel anlamlılığını ve aralarındaki ilişkiyi tespit etmek için parametrik olmayan analizlerden bağımsız iki grup Mann-Whitney U testi kullanılmış ve $p < 0,05$ düzeyi anlamı kabul edilmiştir.

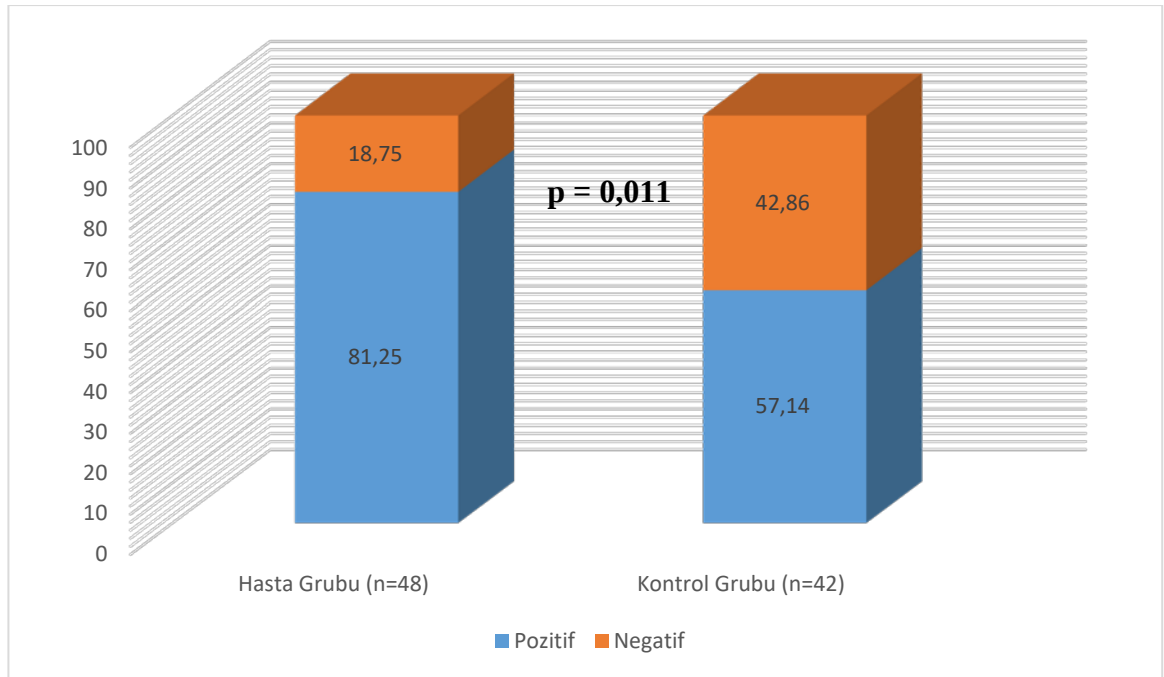
IV. BULGULAR

Örneklerin toplandığı hasta grubunun yaş ortalaması $39,69 \pm 12,17$ ve kontrol grubunun yaş ortalaması $24,71 \pm 7,79$ olarak bulundu. Hasta grubunda $42,35 \pm 10,47$ yaş ortalaması ile 20 kadın, $37,65 \pm 13,16$ yaş ortalaması ile 28 erkek bulunmaktaydı. Kontrol grubunda ise $24,84 \pm 6,19$ yaş ortalaması ile 26 kadın, $24,5 \pm 10,10$ yaş ortalaması ile 16 erkek bulunmaktaydı. Hasta ve kontrol gruplarının fiziksel özellikleri Çizelge 4.'te gösterilmektedir.

Çizelge 4. Hasta ve kontrol gruplarına ait fiziksel özelliklerin ortalama ve standart sapma değerleri

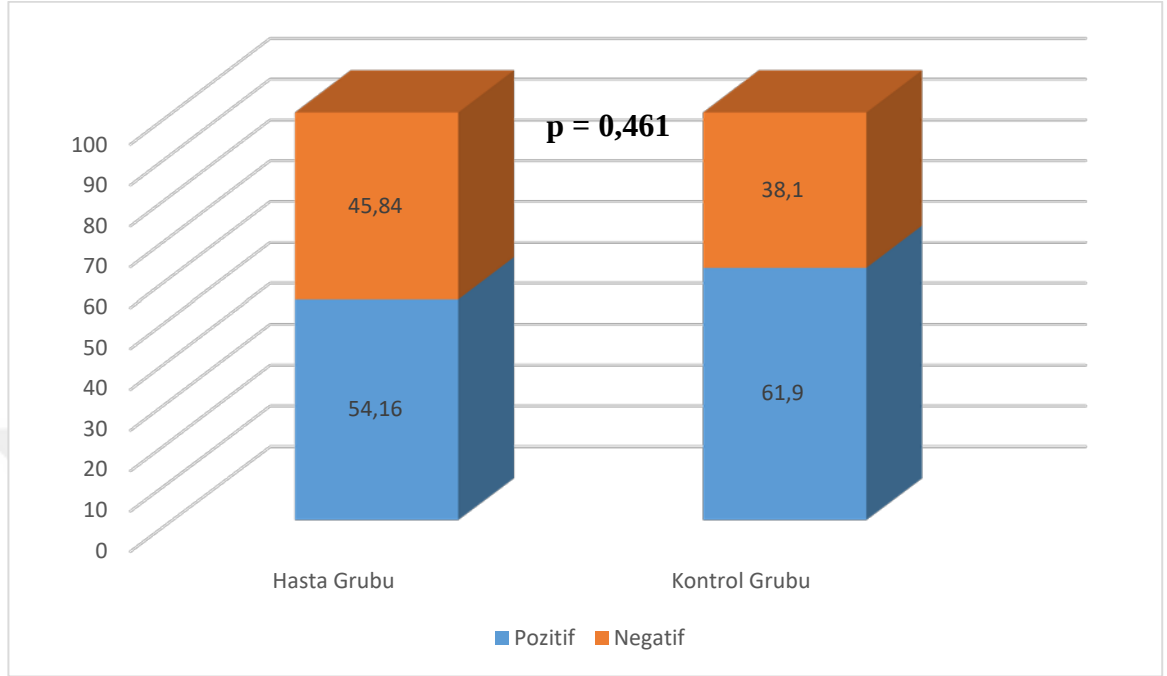
	Hasta	Kontrol
Boy	$170,08 \pm 13,2$	$169,09 \pm 11,1$
Kilo	$119 \pm 21,11$	$63,15 \pm 10,9$
Vücut Kitle İndeksi	$40,72 \pm 6,8$	$22,16 \pm 1,97$

Hasta grubunda (n=48) 39 örnekte, kontrol grubunda ise (n=42) 24 örnekte Ad-37 antikor pozitifliği saptanmıştır. Mann Whitney U testi sonucuna göre hasta grubu lehine anlamlı bir fark ($p = 0,011$) bulunmuştur.



Şekil 6. Hasta ve kontrol grubunun Adenovirüs-37 IgG antikor yüzdeler dağılımı.

Adenovirüs 5 için ise hasta grubunda 26, kontrol grubunda da 26 kişide antikor pozitifliği saptanmıştır. Mann Whitney U testi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p=0,461$) bulunamamıştır.



Şekil 7. Hasta ve kontrol grubunun Adenovirüs-5 IgG antikor yüzdelik dağılımı.

Adenovirüs 37 için hasta grubunda kontrol grubuna göre daha fazla pozitiflik saptanmıştır. Ancak Adenovirüs 5 için hasta ve kontrol gruplarında pozitif birey sayıları eşit olarak bulunmuştur. Hasta grubunda 28 bireyde, kontrol grubunda da 22 bireyde hem Ad-5 hem de Ad-37 için IgG pozitifliği saptanmıştır. Ad-37 negatif çıkan 9 hasta bireyde aynı zamanda Ad-5 de negatif saptanmıştır. Ad-37 ve Ad-5, hasta grubunda erkek bireylerde, kontrol grubunda ise kadın bireylerde daha fazla sayıda pozitif bulunmuştur. Adenovirüs 5 ve 37 seropozitifliğinin hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı açısından karşılaştırılması Çizelge 5’te gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarında bireylerin cinsiyeti ile Ad-5 ve Ad-37 antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki ($p<0,05$) bulunamamıştır. Bu ilişkinin Mann Whitney U testi sonuçları Çizelge 6’da gösterilmiştir.

Çizelge 5. Hasta ve kontrol gruplarında Ad-37 ve Ad-5 antikor bulunma durumunun cinsiyete göre dağılmış sayıları*.

Adenovirüs 37 IgG			Adenovirüs 5 IgG	
	Pozitif (%)	Negatif (%)	Pozitif (%)	Negatif (%)
Hasta (n=48)	39 (81)	9 (18)	26 (54)	22 (45)
<i>Kadın (n=20)</i>	<i>14 (70)</i>	<i>6 (30)</i>	<i>10 (50)</i>	<i>10 (50)</i>
<i>Erkek (n=28)</i>	<i>25 (89)</i>	<i>3 (10)</i>	<i>16 (57)</i>	<i>12 (42)</i>
Kontrol (n=42)	24 (57)	18 (42)	26 (61)	16 (38)
<i>Kadın (n=26)</i>	<i>16 (61)</i>	<i>10 (38)</i>	<i>15 (57)</i>	<i>11 (42)</i>
<i>Erkek (n=16)</i>	<i>8 (50)</i>	<i>8 (50)</i>	<i>11 (68)</i>	<i>5 (31)</i>

* Standart örneklerden elde edilen veriler doğrultusunda %95 güven düzeyi ile hesaplandığında $\pm 1,06$ 'lık dilim arasında kalan veriler ile oluşturulmuştur.

Çizelge 6. Ad-37 ve Ad-5 seropozitifliğinde hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet değişkenine göre U testi tablosu.

Kontrol Grubu						
	Cinsiyet	N	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	P
Ad-5	Kadın	26	22,38	582,00	185,000	0,479
	Erkek	16	20,06	321,00		
Ad-37	Kadın	26	20,58	535,00	184,22	0,468
	Erkek	16	23,00	368,00		
Hasta Grubu						
Ad-5	Kadın	20	23,50	470,00	260,00	0,628
	Erkek	28	25,21	706,00		
Ad-37	Kadın	20	21,80	436,00	226,000	0,095
	Erkek	28	26,43	740,00		

V.TARTIŞMA

Obezite, dünya genelinde hızla yayılan, vücutta aşırı yağ birikimi sonucu ortaya çıkan kilo artışı olarak tanımlanan bir sağlık sorunudur. Özellikle hazır yiyecek tüketiminin artması, hareketsiz yaşam tarzı, işlenmiş gıda alışkanlıkları gibi modern yaşamın getirdiği faktörler obezite oluşumunda etkili olmaktadır. Aynı zamanda beslenme ve psikolojik bozukluklar, endokrin sistem rahatsızlıkları, ilaç kullanımı ve genetik faktörler gibi birçok neden bağlı ortaya çıkabilmektedir (Katzmarzyk vd., 2019). Son yıllarda ortaya çıkan ‘enfektobezite’ kavramı ile obeziteye bazı mikroorganizmaların da neden olabileceği konusunda çalışmalar yapılmaktadır. Bu teoriye göre, bazı enfeksiyonlar, vücuttaki yağ regülasyonunu çeşitli mekanizmalar ile değiştirebilmekte ve vücut kütle indeksini arttırabilmektedir (Ponterio ve Gnassi, 2015). Bu teori çok sayıda kanıtla desteklenmektedir. Bu konuyu araştırmış olan birçok rapor, patojenlerin neden olduğu enfeksiyonların adipoz doku yapısını nasıl değiştirdiğini açıklamış aynı zamanda bazı patojenlerin, yağ dokunun sinyal yolları gibi bileşenlerini düzensizleştirdiğini ve enfekte adipositlerin obezitedeki rolünü desteklediğini gösteren kanıtlar bulunmaktadır (López-Ortega vd., 2022).

Obezitenin etkili yönetimi için etiyolojik faktörler olarak bu mikroorganizmaların da yeterli bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. 1982 yılından günümüze kadar yapılmış insan ve hayvan araştırmalarında vücutta yağ regülasyonu üstünde rol oynaması olası olan viral ajanlar, Canine distemper virüs (CDV), Borna hastalığı virüsü, Scrapie ajanı, Rous-associated virus-7, SMAM-1, Adenovirüsler şeklinde bulunmuştur (Çakmaklıoğulları, 2011).

Adenovirüsler insanlarda genelde solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere birçok enfeksiyona sebep olabilen bir virüs ailesidir. Yapılan çalışmalarda Ad-5, Ad-36 ve Ad-37’nin insanlarda obeziteye de neden olabileceği saptanmıştır. Bu adenovirüs serotiplerinin, enfekte ettikleri adipositlerde leptin üretimi üzerine negatif etkisi olduğu ve bu şekilde yağ depolanmasının arttığı düşünülmektedir (Karameşe, 2014; Sapunar vd., 2020;).

Adenovirüslerin metabolik etkileri, 1990'lı yıllarda SMAM1'in tavuklarda yağ hücrelerinde artışa neden olduğu ve SMAM-1'e karşı oluşan antikorun insan obezitesi ile ilişkili olduğunun gösterilmesinden sonra daha fazla ilgi çekmiştir. O zamandan beri Ad-2, Ad-5, Ad-8, Ad-9, Ad-36 ve Ad-37 olmak üzere toplam dokuz adenovirüsün metabolik etkileri hücre kültürleri, hayvan çalışmaları ve insan epidemiyolojik çalışmalarında araştırılmıştır. Bunların içinde Ad-36 en fazla çalışılmış ve insan obezitesiyle ilişkisi en fazla kanıtlanmış olan serotiptir. Ad-2, Ad-8 ve Ad-9 serotiplerinin hücrelerde yağ birikimi ile ilişkisi çoğu araştırmada bulunamazken Ad-5 ve Ad-37 farklı çalışmalarda obezite ile ilgili olabileceği saptanmıştır (Voss vd., 2015).

Farklı Adenovirüs serotiplerinin (Ad-36, Ad-2, Ad-9 ve Ad-37) 3T3-L1 preadiposit hücrelerinde leptin sekresyonu ve yağ birikimi üzerine etkisini araştıran bir çalışmada, Ad-36 ile enfekte hücrelerde leptin salınımı enfekte olmayanlara göre %50 daha az, Ad-9 ve Ad-37 ile enfekte olmuş hücrelerde ise lipid birikiminin önemli ölçüde fazla ve leptin salınımının daha düşük olduğu görülmüştür. Ad-2'nin ise lipid birikimi veya leptin salınımını etkilemediği görülmüştür (Vangipuram vd., 2007). İştahı azaltan hormon olarak da bilinen leptinin bu düzeyde azalması ile kilo artışı arasında ilişki olduğu düşündürmektedir.

Çalışmamızda Ad-5 ve Ad-37 serotipleri, obez hasta ve normal kilolu kontrol gruplarından toplanan kan serumlarında ELISA kitleri ile araştırılmıştır. Ad-37, 48 obez hastanın 39'unda pozitif 9'unda negatif; 42 kişilik kontrol grubunda ise 24 pozitif 18 negatif olarak bulunmuştur. Ad-5 ise, hasta grubunda 26 pozitif, 22 negatif; kontrol grubunda 26 pozitif, 16 negatif olarak saptanmıştır. Yapılan istatistik analizleri sonucunda Ad-37 pozitifliği açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark tespit edilmiş ve hipotezimize uygun bir sonuç bulunmuştur. Ad-37 serotipinin obezite gelişimine katkı sağlaması olası bir sonuç olarak yorumlanmıştır. Ad-5 için ise hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış, hipotezimizle ters bir sonuç elde edilmiştir.

Whigham vd.(2006) yaptığı bir çalışmada ise tavuklara Ad-2, Ad-31 ve Ad-37 inoküle edilmiş, gıda alımı ve ağırlıkları üç buçuk hafta boyunca izlenmiştir. Ad-37 ile enfekte edilen tavukların, aynı yem tüketimine rağmen enfekte edilmemiş kontrol grubuna göre üç buçuk hafta sonunda yağ oranları

ölçüldüğünde visceral yağ oranlarında 3 kat, total vücut yağ oranında ise 2 kattan fazla artış olduğu görülmüştür.

Alkolden bağımsız karaciğer yağlanmasına sahip 268 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada Ad-36 ve Ad-37 seropozitifliği araştırılmış, 65 hastada Ad-37 pozitif, 82 hasta hem Ad-37 hem de Ad-36 seronegatif bulunmuştur. Vücut kitle indeksi ≥ 30 olarak tanımlanan obezite prevalansı, Ad-37 pozitif (11/65; %16,9) ile Ad-37 negatif (15/82; %18,2) olan hastalar arasında önemli ölçüde farklı olmadığı saptanmıştır (Trovato vd., 2012).

Yapılan iki aşamalı bir çalışmanın ilkinde 502 adet obez ve obez olmayan bireyin kan serumlarında Ad-2, Ad-31, Ad-36 ve Ad-37 için antikor aranmış, obez olan ve olmayanlar arasında antikor durumu bakımından farklılık göstermediği saptanmıştır. İkinci aşamasında ise obez ve normal kilodaki ikiz ve Ad-36 antikoru açısından uyumsuz çiftlerde vücut kitle indeksi ve vücut yağı karşılaştırılması yapılmış, Ad-36 antikoru için pozitif olan ikiz bireyin kardeşine göre daha ağır olduğu saptanmıştır. Ancak bu ilişki Ad-2, Ad-31 ve Ad-37 serotipleri ile kurulamamıştır (Atkinson vd., 2005).

Ad-5 ile enfekte edilmiş epitel hücrelerinin moleküler düzeyde araştırılmasında, Ad-5'in Ad-36'nın adipozu tetikleyen hücre içi sinyal mekanizmasına benzer bir metabolik etkisi olduğu görülmüştür (Voss vd., 2015).

Çakmaklıoğulları'nın (2011) obez ve obez olmayan çocuklarda Ad-5, Ad-8, Ad-36 seropozitifliğini araştırdığı çalışmasında obez grupta Ad-36 ve Ad-5 antikor pozitifliği, obez olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma sonucunda Ad-5 ve Ad-36 serotipleri ile çocuklardaki obezitenin ilişkisi saptanmıştır.

So vd.(2005)'nin yaptığı bir çalışmada Ad-5 enjekte edilen farelerde 21 hafta sonunda kontrol grubuna göre daha fazla kilo artışı olduğu gözlemlenmiştir. Aynı zamanda çalışma ve kontrol grupları arasında besin alımı açısından anlamlı bir fark görülmemiş, kilo farkının adenovirüs enfeksiyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Dengeli bir diyet ve yüksek kalorili diyet ile beslenen hamsterlar üzerinde Ad-5'in etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, deney grubuna Ad-5 inoküle edilmiş, kısa dönem (22 hafta) ve uzun dönem (44 hafta) şeklinde haftalık olarak vücut

ağırlığı ölçülmüştür. Dengeli diyetle beslenen hayvanlarda adenovirüs enfeksiyonu hiperglisemi ve hiperlipidemi ürettiği gösterilmiştir. Kırk dört hafta sonunda, aşılanmamış hayvanlara kıyasla %30'luk bir vücut ağırlığı artışı sağlandığı, ayrıca karaciğer yağlanmasıyla ilgili morfolojik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir. Yüksek kalorili diyet ile beslenen hayvanlarda da benzer ancak daha şiddetli değişiklikler olduğu ancak morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere en fazla sahip olan hayvanlar en düşük vücut ağırlığına sahip olduğu görülmüştür (Montes-Galindo vd., 2019).

Colo-320 hücre hattında Ad-5, Ad-36 ve Ad-8 serotiplerinin adipogenik etkilerini histokimyasal, immünohistokimyasal ve elektron mikroskopisi yöntemleri ile araştıran bir çalışmada, Adenovirüs serotipleri Colo-320 hücre hattına inoküle edilip ve 14 gün inkübe edilmiştir. Süre sonunda adipogenik etkilerini analiz etmek için histokimya, immünohistokimya ve elektron mikroskopisi yöntemleri kullanılmış ve Ad36 ve Ad5 ile inoküle edilen Colo-320 hücrelerinde intraselüler lipid damlacıkları tespit edilmiştir (Şanlıdağ vd.,2013).

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Ad-5 ve Ad-37 ile insan obezitesi ilişkisini araştıran çalışmalar dünya çapında sınırlı sayıdadır. Bu serotiplerin obeziteye neden olabileceği konusunda kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Bizim çalışmamız sonucunda obez bireylerde kontrol grubuna göre anlamlı Ad-37 IgG pozitifliği görülmüştür. Bu bulgumuz, Ad-37 ile obezite arasındaki ilişkiyi göstermesi bakımından literatüre yeni bir katkı sağlayacaktır. Ad-5 IgG ise hem obez hem de kontrol gruplarında anlamlı bir sonuç vermemiştir. Kontrol grubunda yirmi dört Ad-37 pozitif bireyin bulunması, daha önce bu virüsle kontaminant olarak hijyenik olmayan koşullarda gıda tüketimi nedeniyle veya solunum yoluyla bulaş ile karşılaşıldığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız Adenovirüs 37 ile obezite arasında bir ilişki olabileceğini göstermiştir. Bu bulgu, obezite patogeneğinde viral enfeksiyonların potansiyel rolünü anlamamıza yardımcı olabilir. Adenovirüs 37'nin obezite üzerindeki etkilerinin farklı parametreler dahil edilerek daha fazla araştırılması, obezitenin önlenmesi ve tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Dolayısıyla, bu çalışma, obezite ile ilişkili viral enfeksiyonların mekanizmalarını anlamak ve müdahale etmek için önemli bir adımdır, literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır. Bu konunun daha fazla ve farklı coğrafyalarda çalışılması, viral obezite ve genel olarak inektobezite kavramı üzerine daha net epidemiyolojik bilgiye ulaştırması mümkündür.

VII. KAYNAKÇA

KİTAPLAR

ALTINDİŞ, M. (2018). **Temel, Klinik ve Tanısal Tıbbi Viroloji**, Ankara, Nobel Akademik Yayıncılık, 1. Baskı

HNASKO, R. (2015). ‘ELISA: Methods and Protocols’, **Methods in Molecular Biology**, vol 1318, Humana Press, New York, NY

HOCH, F.L. (1974). ‘Metabolic effects of thyroid hormones’, **Handbook of Physiology, Section 7: Endocrinology** (Greer, M.A., Solomon, D.H., eds), ss.391–412. American Physiological Society, Washington, DC.

PAUL, S., MİTRA, A., ROY, P., & PODDER, A. (2024). ‘Adenovirus Outbreaks: A Comprehensive Review of Epidemiology, Clinical Manifestations, and Public Health Considerations’ In P. Prabhakar (Ed.), **Reshaping Healthcare with Cutting-Edge Biomedical Advancements** (ss:117-132). IGI Global. <https://doi.org/10.4018/979-8-3693-4439-2.ch006>

WADELL, G. (1999). ‘Adenoviruses’ **Principles and Practice of Clinical Virology, Chapter 8.** (eds, Zuckerman, A.J., Banatvala J.E., Pattison J.R.), ss.307-327

MAKALELER

ADAM, T. C., EPEL, E. S. (2007). ‘Stress, eating and the reward system’, **Physiology & Behavior**; 91(4):449-458.

AKHERUZZAMAN, M., HEGDE, V., DHURANDHAR, N.V. (2019). ‘Twenty-five years of research about adipogenic adenoviruses: A systematic review’, **Obesity Reviews**; 20(4):499-509.

- ALTINOK, Ö., BAYAZIT, T.O., BÜYÜKAŞIK, S., AĞAÇFİDAN, A., ALIŞ, H. (2023). ‘‘AdV-36 seropozitif olan obez hastalarda önemli bir sorun: Leptin direnci’’, **Mikrobiyoloji Bülteni**; 57(4):568-579.
- ATKINSON, R.L. (2007). ‘‘Viruses as an Etiology of Obesity’’, **Mayo Clinic Proceedings**; 82(10):1192-1198.
- ATKINSON, R., WHIGHAM, L., KIM, Y., ISRAEL, B., DHURANDHAR, N. (2002). ‘‘Evaluation of human adenoviruses as an etiology of obesity in chickens’’, **The American Journal of Clinical Nutrition**; 75(2):380.
- ATKINSON, R.L., DHURANDHAR, N.V., ALLISON, D.B., BOWEN, R.L., ISRAEL, B.A., ALBU, J.B., AUGUSTUS, A.S. (2005). ‘‘Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids’’, **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**; 29(3):281-6.
- BACKHED, F., DING, H., WANG, T., HOOPER, L.V., KOH, G.Y., NAGY, A., SEMENKOVICH, C.F., GORDON, J.I. (2004). ‘‘The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage’’. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**; 101:15718–15723.
- BERNARD, A., ZWINGELSTEIN, G., MEISTER, R., WILD, T.F. (1988). ‘‘Hyperinsulinemia induced by canine distemper virus infection of mice and its correlation with the appearance of obesity’’, **Journal of Comparative Physiology B**; 91:691–696.
- CARTER, J.K., SMITH, R.E. (1983). ‘‘Rapid induction of hypothyroidism by an avian leukosis virus’’, **Infection and Immunity**; 40:795–805.
- CHROBOCZEK, J., BIEBER, F., JACROT, B. (1992). ‘‘The sequence of the genome of Adenovirus type 5 and its comparison with the genome of adenovirus type 2’’, **Virology**; 186(1):280-285.
- COUSIN, B., MUNOZ, O., ANDRE, M., FONTANILLES, A.M., DANI, C., COUSIN, J.L., LAHARRAGUE, P., CASTEILLA, L., PENICAUD,

- L. (1999). ‘‘A role for preadipocytes as macrophage-like cells’’, **The FASEB Journal**; 13:305–312.
- DART, A.M., MARTIN, J.L., KAY, S. (2002). ‘‘Association between past infection with Chlamydia pneumoniae and body mass index, low-density lipoprotein particle size and fasting insulin’’, **International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders**; 26:464–468.
- DE JONG, J.C., WIGAND, R., WADELL, G., KELLER, D., MUZERIE, C.J., WERMENBOL, A.G. , SCHAAP, G.J. (1981). ‘‘Adenovirus 37: identification and characterization of a medically important new adenovirus type of subgroup D’’, **Journal of Medical Virology**; 7(2):105-118.
- DEY, R.S., GHOSH, S., CHAWLA-SARKAR, M., PANCHALINGAM, S., NATARO, J.P., SUR, D., MANNA, B., RAMAMURTHY, T. (2011). ‘‘Circulation of a novel pattern of infections by enteric adenovirus serotype 41 among children below 5 years of age in Kolkata, India’’, **Journal of Clinical Microbiology**; 49(2):500-505.
- DHURANDHAR, N.V. (2001). ‘‘Infectobesity: Obesity of infectious origin’’, **Journal of Nutrition**; 131(10):2794-2797.
- DHURANDHAR, N.V., AUGUSTUS, A.S., ATKINSON, R.L. (1997b). ‘‘Evidence of an association of a virus with obesity in humans’’, **The FASEB Journal**; 3:A230.
- DHURANDHAR, N.V., KULKARNI, P., AJINKYA, S., SHERIKAR, A. (1990). ‘‘Avian adenovirus leading to pathognomonic obesity in chicken’’, **The Journal of Bombay Veterinary College**; 2:131–132.
- DHURANDHAR, N.V., KULKARNI, P., AJINKYA, S., SHERIKAR, A., ATKINSON, R. (1997a). ‘‘Association of adenovirus infection with human obesity’’, **Obesity Research**; 5:464–469.
- DHURANDHAR, N.V., KULKARNI, P., AJINKYA, S.M., SHERIKAR, A. (1992). ‘‘Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken’’, **Veterinary Microbiology**; 31:101–107.

- DIBAISE, J.K., ZHANG, H., CROWELL, M.D., KRAJMALNIK-BROWN, R., DECKER, G.A., RITTMANN, B.E. (2009). "Gut Microbiota And Its Possible Relationship With Obesity", **Mayo Clinic Proceedings**; 83(4):460-469.
- DUFF, R.G., VOGT, P.K. (1969). "Characteristics of two new avian tumor virus subgroups", **Virology**; 39:18–30.
- DURMAZ B. (2019). "Bağırsak mikrobiyotası ve obezite ile ilişkisi", **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**; 76(3):353-360.
- FAROOQI, I.S., KEOGH, J.M., YEO, G.S., LANK, E.J., CHEETHAM, T., O'RAHILLY, S. (2003). "Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene", **The New England Journal of Medicine**; 348(12):1085-1095.
- FRAYLING, T.M., TIMPSON, N.J., WEEDON, M.N., ZEGGINI, E., FREATHY, R.M., LINDGREN, C.M., PERRY, J.R., ELLIOTT, K.S., LANGO, H., RAYNER, N.W., SHIELDS, B., HARRIES, L.W., BARRETT, J.C., ELLARD, S., GROVES, C.J., KNIGHT, B., PATCH, A.M., NESS, A.R., EBRAHIM, S., LAWLOR, D.A., RING, S.M., BEN-SHLOMO, Y., JARVELIN, M.R., SOVIO, U., BENNETT, A.J., MELZER, D., FERRUCCI, L., LOOS, R.J., BARROSO, I., WAREHAM, N.J., KARPE, F., OWEN, K.R., CARDON, L.R., WALKER, M., HITMAN, G.A., PALMER, C.N., DONEY, A.S., MORRIS, A.D., SMITH, G.D., HATTERSLEY, A.T., MCCARTHY, M.I. (2007). "A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity", **Science**; 316(5826):889-894.
- FRESE, K.K., LEE, S.S., THOMAS, D.L., LATORRE, I.J., WEISS, R.S., GLAUNSINGER, B.A., JAVIER, R.T. (2003). "Selective PDZ protein-dependent stimulation of phosphatidylinositol 3-kinase by the adenovirus E4-ORF1 oncoprotein", **Oncogene**; 22(5):710-721.
- GALLARDO, J., PÉREZ-ILLANA, M., MARTIN-GONZÁLEZ, N., SAN MARTIN, C. (2021). "Adenovirus Structure: What Is New?", **International Journal of Molecular Sciences**; 22(10):5240.

- GINSBERG, H.S. (1999). ‘‘ The life and times of adenoviruses’’, **Advances in Virus Research**; 54:1-13.
- GOSZTONYI, G., KAO, M., BODE, L., LUDWIG, H. (1991). ‘‘Obesity syndrome in experimental infection of rats with Borna disease virus’’, **Clinical Neuropathology**; 10:33–34.
- GOSZTONYI, G., LUDWIG, H. (1995). ‘‘Borna disease—neuropathology and pathogenesis’’, **Current Topics in Microbiology and Immunology**; 190:39–73.
- GÖTTİG, L., SCHREİNER, S. (2024) ‘‘E4orf1: The triple agent of adenovirus – Unraveling its roles in oncogenesis, infectious obesity and immune responses in virus replication and vector therapy’’, **Tumour Virus Research**; 17:200277.
- GÜLCAN, E., ÖZKAN A. (2006) ‘‘Obezite’’, **Dumlupınar Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi**; 10:185-194.
- HERDEN, C., HERZOG, S., RICHT, J.A., NESSELER, A., CHRIST, M., FAILİNG, K., FRESE, K. (2000). ‘‘Distribution of Borna disease virus in the brain of rats infected with an obesity-inducing virus strain’’, **Brain Pathology**; 10:39–48.
- HILL, J. O., WYATT, H. R., REED, G. W., & PETERS, J. C. (2003). ‘‘Obesity and the environment: where do we go from here?’’, **Science**; 299(5608):853-855.
- HUTTUNEN, R., SYRJÄNEN, J. (2010). ‘‘Obesity and the outcome of infection’’, **The Lancet Infectious Diseases**; 10(7):442–443.
- ISON, M.G., HAYDEN, R.T. (2016). Adenovirus. **Microbiol Spectrum**; 4(4):1-14
- KADIOĞLU DALKILIÇ, L., ASLAN, A. (2023). ‘‘Prion Proteinleri ve Etki Mekanizmaları’’, **Doğu Fen Bilimleri Dergisi**; 6(1):23-33
- KALAN, I., YEŞİL Y. (2010). ‘‘ Obezite ile İlişkili Kronik Hastalıklar’’, **Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi**; 23-24:78-81

- KANERVA, A., HEMMINKI, A. 2005. 'Adenoviruses for treatment of cancer', **Annals of Medical Research**; 37(1):33–43.
- KARLSSON, E.A., BECK, M.A. (2010). 'The burden of obesity on infectious disease', **Experimental Biology and Medicine**; 235:1412–1424.
- KATZMARZYK, P.T., CHAPUT, J.P., FOGELHOLM, M., HU, G., MAHER, C., MAIA, J., OLDS, T., SARMIENTO, O.L., STANDAGE, M., TREMBLAY, M.S., TUDOR-LOCKE, C. (2019). 'International Study of Childhood Obesity, Lifestyle and the Environment (ISCOLE): Contributions to Understanding the Global Obesity Epidemic', **Nutrients**; 11(4):848.
- KHALES, P., RAZIZADEH, M.H., GHORBANI, S., MOATTARI, A., SARVARI, J., SAADATI, H., SAYYAHFAR, S., SALAVATIHA, Z., HASANABAD, M.H., POORTAHMASEBI, V., TAVAKOLI, A. (2024). 'Human adenoviruses in children with gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis', **BMC infectious diseases**; 24(1):478
- KIM, J., NA, H., KIM, J.A., NAM J.H. (2020). 'What we know and what we need to know about adenovirus 36-induced obesity', **International Journal of Obesity**; 44:1197–1209.
- KIM, Y.S., CARP, R.I., CALLAHAN, S.M., WISNIEWSKI, H.M. (1987). 'Scrapie-induced obesity in mice', **The Journal of Infectious Diseases**; 156:402–405.
- KUNZ, A.N., OTTOLINI M. (2010). 'The role of adenovirus in respiratory tract infections', **Current Infectious Disease Reports**; 12(2):81-87.
- LEVINE, J.A., JENSEN, M.D., EBERHARDT, N.L., O'BRIEN, T. (1998). 'Adipocyte macrophage colonystimulating factor is a mediator of adipose tissue growth', **The Journal of Clinical Investigation**; 101:1557–1564.
- LÓPEZ-ORTEGA, O., MORENO-CORONA, N.C., CRUZ-HOLGUIN, V.J., GARCIA-GONZALEZ, L.D., HELGUERA-REPETTO, A.C., ROMERO-VALDOVINOS, M., AREVALO-ROMERO, H.,

- CEDILLO-BARRON, L., LEÓN-JUÁREZ, M. (2022). "The Immune Response in Adipocytes and Their Susceptibility to Infection: A Possible Relationship with Infectobesity", **International Journal of Molecular Sciences**; 23(11):6154.
- LUDWIG, H., BODE, L. (2000). "Borna disease virus: New aspects on infection, disease, diagnosis and epidemiology", **Scientific and Technical Review**; 19(1):259–288.
- LYNCH III, J.P., KAJON, A.E. (2016). "Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention", **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine**; 37(4):586-602.
- LYONS, M.J., FAUST, I.M., HEMMES, R.B., BUSKIRK, D.R., HIRSCH, J., ZABRISKIE, J.B. (1982). "A virally induced obesity syndrome in mice", **Science**; 216:82–85.
- MARTIN-ROMERO, C., SANTOS-ALVAREZ, J., GOBERNA, R., AND SANCHEZ-MARGALET, V. (2000). "Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes", **Cellular Immunology**; 199:15–24.
- MENNECHET, F.J.D., PARIS, O., OUOBA, A.R., SALAZAR ARENAS, S., SIRIMA, S.B., TAKOUDJOU DZOMO, G.R., DIARRA, A., TRAORE, I.T., KANIA D., EICHHOLZ, K., WEAVER, E.A., TUAILLON, E., KREMER, E.J. (2019). "A review of 65 years of human adenovirus seroprevalence", **Expert Review of Vaccines**; 18(6):597-613
- MITRA, A.K., CLARKE, K. (2010). "Viral obesity: fact or fiction?", **Obesity Reviews**; 11(4):289-296.
- MONTES-GALINDO, D.A., ESPIRITU-MOJARRO, A.C., MELNIKOV, V., MOY-LÓPEZ, N.A., SORIANO-HERNANDEZ, A.D., GALVAN-SALAZAR, H.R., GUZMAN-MUÑIZ, J., GUZMAN-ESQUIVEL, J., MARTINEZ-FIERRO, M.L., RODRIGUEZ-SANCHEZ, I.P., PAZ-MICHEL, B., ZAIZAR-FREGOSO, S.A., SANCHEZ-RAMIREZ, C.A., RAMIREZ-FLORES, M., DELGADO-ENCISO, I. (2019).

- “Adenovirus 5 produces obesity and adverse metabolic, morphological, and functional changes in the long term in animals fed a balanced diet or a high-fat diet: a study on hamsters”, **Archives of Virology**; 164(3):775-786.
- NA, H.N., NAM, J.H. (2011). “Infectobesity: a New Area for Microbiological and Virological Research”, **Journal of Bacteriology and Virology**; 41(2):65-76.
- NIEVAS-SORIANO B.J., MARTÍN-LATORRE, M.D.M., MARTÍN-GONZÁLEZ, M., MANZANO-AGUGLIARO, F., CASTRO-LUNA, G. (2023). “Worldwide research trends on bronchiolitis in pediatrics”, **Pediatric Pulmonology**; 58(8):2189-2203.
- PARACCHINI, V., PEDOTTI, P., TAIOLI, E. (2005). “Genetics of Leptin and Obesity: A HuGE Review”, **American Journal of Epidemiology**; 162(2):101–114.
- PARK, A., LEE, C., LEE, J.Y. (2024). “Genomic Evolution and Recombination Dynamics of Human Adenovirus D Species: Insights from Comprehensive Bioinformatic Analysis”, **Journal of Microbiology**; 62:393–407.
- PASARICA, M., SHIN, A.C., YU, M., OU YANG, H.M., RATHOD, M., JEN, K.L., MOHANKUMAR, S., MOHANKUMAR, P.S., MARKWARD, N., DHURANDHAR, N.V. (2006). “Human adenovirus 36 induces adiposity, increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats”, **Obesity (Silver Spring)**; 14(11):1905-1913.
- PASARICA, M., DHURANDHAR, N. V. (2007). “Infectobesity: obesity of infectious origin”, **Advances in Food and Nutrition Research**; 52:61-102.
- PASARICA, M., LOILER, S., DHURANDHAR, N.V. (2008). “Acute effect of infection by adipogenic human adenovirus Ad36”, **Archives of Virology**; 153(11):2097-102.
- PONTERIO, E., GNESSI, L. (2015). “Adenovirus 36 and Obesity: An Overview”, **Viruses**; 7(7):3719–3740.

- PUGLIESE, G., LICCARDI, A., GRAZIADIO, C., BARREA, L., MUSCOGIURI, G., COLAO, A. (2022). "Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition", **International Journal of Obesity**; 46(3):449-465.
- QI, L., CHO, Y. A. (2008). "Gene-environment interaction and obesity", **Nutrition Reviews**; 66(12):684-694.
- RAFIE, K., LENMAN, A., FUCHS, J., RAJAN, A., ARNBERG, N., CARLSON, L.A. (2021). "The structure of enteric human adenovirus 41-A leading cause of diarrhea in children", **Science Advances**; 7(2):eabe0974
- RASHID, M. H., DHURANDHAR, N. V. (2013). "Adenovirus and obesity: An overview", **Molecular and Cellular Endocrinology**; 37(1):15-28.
- REEN, D.J. (1994).. "Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA)", **Methods in Molecular Biology**; 32(461):6.
- ROGERS, P.M., FUSINSKI, K.A., RATHOD, M.A., LOILER, S.A., PASARICA, M., SHAW, M.K., KILROY, G., SUTTON, G.M., MCALLISTER, E.J., MASHTALIR, N., GIMBLE, J.M., HOLLAND, T.C., DHURANDHAR, N.V. 2008. "Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene", **International Journal of Obesity**; 32(3):397-406.
- SAPUNAR, J., FONSECA, L., MOLINA, V., ORTIZ, E., BARRA, M.I., REIMER, C., CHARLES, M., SCHNEIDER, C., ORTIZ, M., BRITO, R., MANRÍQUEZ, V., PAVEZ, M., CERDA, A. (2020). "Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects", **International Journal of Obesity**; 44(1):159-166
- SCARSELLA, L., EHRKE-SCHULZ, E., PAULUSSEN, M., THAL, S.C., EHRHARDT, A., AYDIN, M. (2024). "Advances of Recombinant Adenoviral Vectors in Preclinical and Clinical Applications", **Viruses**;16(3):377

- SHIEH, W.J. (2022). "Human adenovirus infections in pediatric population - An update on clinico-pathologic correlation", **Biomedical Journal**; 45(1):38-49.
- SO, P.W., HERLIHY, A.H., BELL, J.D. (2005). "Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation", **International Journal of Obesity**; 29(6):603-606.
- SPIEGEL, K., TASALI, E., PENEV, P., VAN CAUTER, E. (2004). "Brief communication: Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite", **Annals of Internal Medicine**; 141(11):846-850.
- STUNKARD, A. J., HARRIS, J.R., PEDERSEN, N.L., MCCLEARN, G.E. (1990). "The body-mass index of twins who have been reared apart", **New England Journal of Medicine**; 322(21):1483-1487.
- SWINBURN, B. A., CATERSON, I., SEIDELL, J. C., JAMES, W. P. T. (2004). "Diet, nutrition and the prevention of excess weight gain and obesity", **Public Health Nutrition**; 7(1a):123-146.
- ŞAHİN, M., ŞAHİN, U., CALAPOĞLU, M. (2023). "Obezitenin Genetiği", **Medical Journal of Suleyman Demirel University**; 30(4):754-762.
- ŞANLIDAĞ, T., AKÇALI, S., VATANSEVER, S., ÇİÇEK, C., SAYAN, M., ÇAKMAKLIOĞULLARI, E. K., TAŞKIRAN ŞEN, P. (2013). "Investigation of Adipogenic Effects of Human Adenovirus Serotypes 36 and 5 in a Colo-320 Cell Line", **Future Virology**, 8(6), 617–622.
- TAHERI, S., LIN, L., AUSTIN, D., YOUNG, T., MIGNOT, E. (2004). "Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index", **PLoS Medicine**;1(3):62.
- TROVATO, G.M., MARTINES, G.F., PIRRI, C., TROVATO, F.M., CASTRO, A., GAROZZO, A. (2012). "Obesity-independent Association of Human Adenovirus Ad37 Seropositivity With Nonalcoholic Fatty Liver Disease", **Journal of Clinical Gastroenterology**;46(6):46-54.

- TUNCER, P., YEŞİLBAĞ, K. (2008). "Obezite olgularında viral etiyoloji", **Turkish Journal of Infection**; 22(4):241-249.
- VANGIPURAM, S.D., SHEELE, J., ATKINSON, R.L., HOLLAND, T.C., DHURANDHAR, N.V. (2004). "A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation", **Obesity Research**; 12,(5):770-777.
- VANGIPURAM, S.D., YU, M., TIAN, J., STANHOPE, K.L., PASARICA, M., HAVEL, P.J., HEYDARI, A.R., DHURANDHAR, N.V. (2007). "Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells", **International Journal of Obesity**; 31(1):87-96.
- VOSS, J.D., ATKINSON, R.L., DHURANDHAR, N.V. (2015). "Role of adenoviruses in obesity", **Reviews in Medical Virology**; 5(6):379-387
- WHIGHAM, L.D., ISRAEL, B.A., ATKINSON, R.L. (2006). "Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals", **The American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**; 290(1):190-194.
- WIGAND, R., GELDERBLOM, H., WADELL, G. (1980). "New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D", **Archives of Virology**; 64(3):225-33.
- WILLIAMSON, D. F., THOMPSON, T. J., ANDA, R. F., DIETZ, W. H., FELITTI, V. (2002). "Body weight and obesity in adults and self-reported abuse in childhood", **International Journal of Obesity**; 26(8):1075-1082.
- XU, J., GORDON, J.I. (2003). "Inaugural Article: Honor thy symbionts", **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**; 100:10452–10459.
- ZHANG, Y., PROENCA, R., MAFFEI, M., BARONE, M., LEOPOLD, L., FRIEDMAN, J.M. (1994). "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue", **Nature**; 372(6505):425-32.

ELEKTRONİK KAYNAKLAR

URL-1 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>) (Erişim tarihi: 7 Temmuz 2023)

USMAN N, SUAREZ M. ‘Adenoviruses’, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559072/#>, (Erişim tarihi: 22 Ağustos 2023)

TEZLER

ÇAKMAKLIOĞULLARI E. (2011). “İnfektobezite: Adenovirusların Çocuklarda Obezitedeki Rolü”, (Uzmanlık Tezi), Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

KARAMEŞE M. (2014). “Adenoviruslar İle Obezite Arasındaki İlişkinin İnvitro Olarak İncelenmesi”, (Doktora Tezi), Erzurum Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

ÖZGEÇMİŞ

Ad Soyad: Nur Gamze BOSTAN

ÖĞRENİM DURUMU

Lisans: 2010-2015, Ege Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Yüksek Lisans: 2015-2019, Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Doktora: 2020-2024, İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM

Eylül 2020 - devam ediyor: İstanbul Gelişim Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Öğretim Görevlisi

TEZDEN TÜRETİLEN YAYINLAR

BOSTAN, N.G., ERAÇ, B. (2022). ‘Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu etkeni koagülaz negatif stafilokok kökenlerinin antibiyotik direnç profili ve virülans genleri’ **Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi**, 79(3), 419-432.

DİĞER YAYINLAR

BOSTAN, N.G. (2024). ‘Deprem Sonrası Oluşabilecek Gastroenterit Enfeksiyonları ve Önlemleri’ **IGUSABDER**. 23:920–930.