

**HARİKA ÖYKÜ DİNÇ**

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL-2015**

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

**( YÜKSEK LİSANS TEZİ )**

**OBEZ ÇOCUKLARDA ADENOVİRUS TİP 36  
SEROPOZİTİFLİĞİ VE ADİPOKİN DÜZEYLERİ**

**HARİKA ÖYKÜ DİNÇ**

**DANIŞMAN  
PROF. DR. BEKİR S. KOCAZEYBEK**

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI**

**İSTANBUL-2015**

**TEZ ONAYI**

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikrobiyoloji Programında Harika Öykü DİNÇ tarafından hazırlanan OBEZ ÇOCUKLARDA ADENOVİRUS TİP 36 SEROPOZİTİFLİLİĞİ VE ADİPOKİN DÜZEYLERİ başlıklı Yüksek Lisans tezi, yapılan tez sınavında Jürimiz tarafından başarılı bulunarak kabul edilmiştir.

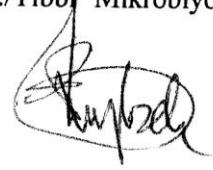
28 / 09 / 2015

Tez Sınav JürisiÜnvanı Adı Soyadı (Üniversitesi, Fakültesi, Anabilim Dalı)İmzası

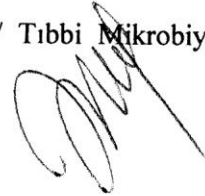
1.Prof. Dr. Nuri KİRAZ İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi /Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



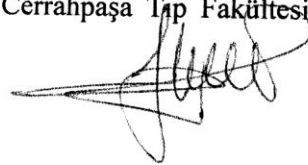
2.Prof. Dr. Bekir S.KOCAZEYBEK İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi./Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı (Tez Danışmanı)



3.Prof. Dr. Ayşe Demet KAYA Okan Üniversitesi Tıp Fakültesi/ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

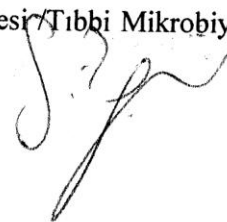


4.Prof.Dr.Hrisi BAHAR TOKMAN İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi /Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



5.Doç.Dr.Sevgi ERGİN Dalı

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi/Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Harika Öykü DİNÇ

(İmza)



## **ITHAF**

*Aileme ithaf ediyorum...*

## TEŞEKKÜR

Eğitim ve öğrenimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocamız, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nuri KİRAZ'a

Yüksek lisans eğitimime başladığım günden itibaren engin bilgi ve tecrübelerini asistanları ile her zaman paylaşarak yetişmemde büyük emeği geçen ve tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, çalışma azmini ve haksızlığa karşı olan duruşundan örnek aldığım, akademik gelişimime olan katkılarının yanı sıra çalıştığım süre boyunca her anlamda çok şey öğrendiğim ve ekibinde olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bekir S. KOCAZEYBEK'e,

Yetişmemde emekleri geçen kürsümüzün çok değerli hocaları Sayın Prof. Dr. Murat HÖKELEK, Prof. Dr. Murat GÜNAYDIN, Prof. Dr. Gökhan AYGÜN, Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ, Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ, Prof. Dr. Hrisi Bahar TOKMAN, Doç. Dr. Yavuz UYAR, Doç. Dr. Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR, Doç. Dr. A. Suat SARIBAŞ, Doç. Dr. Mustafa Aslan, Yrd. Doç. Dr. Erdal POLAT ve PhD. Mert Ahmet Kuşkuç'u ya,

Tezimin her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, zarafetiyle bana sabırlı olmayı öğreten ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Sayın Doç. Dr. Sevgi ERGİN'e

Eğitim sürem boyunca her konuda bana olan desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen sevgili motivasyon kaynakları; Doç. Dr. Pelin Yüksel, PhD. Reyhan ÇALIŞKAN ve Uzm. Dr. Zafer Habip'e,

Çalışmamın klinik örneklerinin toplanmasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Saadet Olcay EVLİYAOĞLU ve Uzm. Dr. Bahar TAŞKIN ÖZCABI'ya

Tez çalışmalarımın büyük bir ilgi ve titizlikle gerçekleşmesini sağlayarak emeklerini esirgemeyen İ.Ü. Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. Nuri TURAN, PhD. Eda ALTAN ve Arş.Gör. Utku ÇİZMECİGİL ve İÜ Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Penbe ÇAĞATAY'a,

Moral desteği ve yardımlarıyla her an yanımda olan yol arkadaşlarım; MSc.Aykut KURT, MSc. Fatma Kalaycı, MSc.Esra BAKIR, MSc.Zeynep TANER, Nergiz İMAMOVA, Eylül Yağmur DOĞANTÜRK ve Okan AYDOĞAN'a,

Tecrübeleriyle her zaman yanımda olan sevgili doktora öğrencileri, MSc. Serhat SİREKBASAN, MSc. Asiye KARAKULLUKÇU ve MSc. Sümeyye ŞEN'e,

Çok değerli Uzmanlık öğrencileri; Sema TURAN UZUNTAŞ, Nurhadiye KURU, Elvin PAZAR YILDIRIM ve Taner Tahir KİRAZOĞLU'na,

Çalıştığı laboratuvarın kapılarını ve gönlünü ardına kadar açan sevgili Nida KÜÇÜK AYDIN ve Pınar KOÇOĞLU'na,

Yardımlarını ve bitmek bilmez isteklerimi hiçbir zaman geri çevirmeyen sevgili Nuray KÜRK, Tuba SOYSAL, Mustafa KIRKAN, Orhan YATMAZ, Nihat DOĞAN ve Yılmaz TAŞTEMİR'e,

Laboratuvar çalışmalarım süresince yardımlarını ve hoşgörülerini esirgemeyen sevgili ELISA ve PCR ailesi başta olmak üzere tüm mikrobiyoloji kürsüsü çalışanlarına,

Ve tabii ki varlıklarıyla bana güç veren ve her ne olursa olsun sonsuz hoşgörülerıyla daima yanımda olan sevgili ailem ve çok değerli hocam Neşe TURAN'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 45830

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	<b>HATA! YER İŞARETİ TANIMLANMAMIŞ.</b>
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER .....	VII
TABLolar LİSTESİ.....	X
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	XI
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	XII
ÖZET .....	XIII
ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Adenovirusun Genel Özellikleri .....	3
2.1.1. Adenovirusun Sınıflandırılması .....	3
2.1.2. Adenovirusun Yapısı.....	4
2.1.3. Adenovirusun Hücre İçine Girişi ve Replikasyonu .....	6
2.1.4. Adenovirusun Epidemiyolojisi .....	10
2.1.5. Adenovirusun Patogenezi .....	11
2.2. Adenovirusun Oluşturduğu Hastalıklar .....	12
2.2.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları.....	12
2.2.2. Göz Enfeksiyonları .....	13
2.2.3. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları .....	14
2.2.4. Diğer Hastalıklar .....	14
2.3. Adenovirusların Tanısı.....	14
2.3.1. Mikroskopi .....	15
2.3.2. Antijen Saptama.....	16
2.3.3. Nükleik Asit Saptama Yöntemleri .....	18
2.3.4. Hücre Kültürü .....	20
2.4. Adenovirusların Tiplendirilmesi.....	21
2.4.1. Nötralizasyon Testi .....	21
2.4.2. Hemagglütinasyon (HA) ve Hemagglütinasyon İnhibisyon (HI) Testi .....	21



2.4.3. Restriksiyon Enzim Analizi (REA).....	22
2.4.4. Nükleotid Dizi Analizi .....	23
2.5. Tedavi ve Koruma.....	23
2.6. OBEZİTE .....	24
2.6.1. Tanımı .....	24
2.6.2. Obezitenin Prevalansı .....	27
2.7. Obezitenin Nedenleri .....	31
2.7.1. Konvansiyonel Nedenleri.....	31
2.7.2. Enfektobezite .....	33
2.8. Obezite İle İlişkili Hastalıklar .....	34
2.9. Obezitenin Tedavisi .....	35
2.9.1. Diyet Tedavisi .....	36
2.9.2. Davranış Tedavisi .....	37
2.9.3. İlaç Tedavisi .....	37
2.9.4. Cerrahi Tedavi.....	38
2.10. Obezite ile İlişkili Adipokinler .....	38
2.10.1. Leptin .....	39
2.10.2. Adiponektin.....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
3.1. Çalışma Alanı ve Tasarımı.....	46
3.2. Çalışma Grupları .....	46
3.3. Çalışma Planı ve Süreci .....	49
3.4. Çalışmada Kullanılan Testler .....	49
3.4.1. Leptin Testi .....	49
3.4.1.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması .....	49
3.4.1.2. Reaktiflerin Hazırlanması .....	49
3.4.1.3. Örnek Dilüsyonu .....	50
3.4.1.4. Test Prosedürü.....	50
3.4.1.5. Optik Dansite Değerlerin Hesaplanması .....	51
3.4.2. Adiponektin Testi.....	51
3.4.2.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması .....	51
3.4.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması .....	51
3.4.2.3. Örnek Dilüsyonu .....	52

3.4.2.4. Test Prosedürü.....	52
3.4.2.5. Optik Dansite Değerlerin Hesaplanması .....	53
3.4.3. Adv-36 Serum Nötralizasyon Antikor Testi .....	53
3.4.3.1. Referans Virusun Üretimi ve Stoklanması.....	53
3.4.3.2. Virus Titrasyonu.....	54
3.4.3.3. A549 Hücrelerinin Hazırlanması .....	54
3.4.3.4. Serum Örneklerinin Hazırlanması.....	54
3.4.3.5. Mikro-Nötralizasyon Yöntemi .....	55
3.4.4. Biyokimyasal Testler .....	55
3.4.5. İstatistiksel Analiz.....	56
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA .....	69
KAYNAKLAR .....	81
FORMLAR .....	91
ETİK KURUL KARARI .....	92
ÖZGEÇMİŞ .....	93

## TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1. İnsan adenoviruslarının özellikleri .....	3
Tablo 2-2. Adenovirus kapsidindeki proteinlerin yeri ve fonksiyonları.....	6
Tablo 2-3. Viral DNA' nın genom üzerindeki mRNA sentez bölgeleri.....	7
Tablo 2-4. Adenovirus genomu üzerindeki bölgeler, ürünler ve fonksiyonları.....	8
Tablo 2-5. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan adenovirus serotipleri .....	11
Tablo 2-6. DSÖ'ya göre BMI Sınıflandırması .....	26
Tablo 2-7. Persentil değerlerine göre çocukta BMI'nin yorumlanması .....	26
Tablo 2-8. İnsan ve hayvanlarda obeziteye yol açtığı düşünülen viruslar .....	33
Tablo 2-9. Obezite ile birlikte gelişen hastalıklar .....	35
Tablo 2-10. Adipoz dokudan salınan leptin ve adiponektin dışı diğer önemli adipokinler	39
Tablo 2-11 . Leptin salgılanması, yağ hücresi ve hipotalamus arasında negatif feedback mekanizması .....	41
Tablo 3-1. Bazı biyokimyasal testlerin çocuklardaki referans aralıkları .....	55
Tablo 4-1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri .....	57
Tablo 4-2. Hasta grubunun serolojik test sonuçları ve biyokimyasal değeri.....	58
Tablo 4-3. Sağlıklı kontrol grubunun serolojik test sonuçları ve biyokimyasal değerleri	61
Tablo 4-4. Adv-36 antikor pozitifliğinin hasta ve sağlıklı kontrol grubu olgularında karşılaştırılması.....	64
Tablo 4-5. Hasta ve Sağlıklı kontrol grubu olgularında Adv-36 antikor pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.....	64
Tablo 4-6. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda leptin ve adiponektin ile bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	65
Tablo 4-7. Hasta grubundaki Adv-36 antikor pozitif ve negatif olguların demografik veriler, adipokin ve diğer biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması .....	67
Tablo 4-8. Obezitede risk faktörü olabilecek değişkenlerin lojistik regresyon analizi ..	68

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1. Adenovirusun yapısı .....	5
Şekil 2-2. Adenovirusun hücre içine girişi ve replikasyonu .....	7
Şekil 2-3. Transformasyon için gerekli iki gen bölgesinin çalışma mekanizması .....	8
Şekil 2-4. Viral replikasyon sırasında transkripsiyonu olan gen bölgeleri ve işlevleri ...	9
Şekil 2-5. Adenovirus DNA replikasyon mekanizması .....	10
Şekil 2-6. Adenovirus enfeksiyonlarının patogenezi .....	12
Şekil 2-7. Adenovirusların elektron mikroskobu görüntüsü .....	16
Şekil 2-8. İFA yönteminin çalışma prensibi .....	17
Şekil 2-9. Adenovirus-Rotavirus rapid test.....	18
Şekil 2-10. Hücre kültürünün mekanizması .....	21
Şekil 2-11. Hemaglutinasyon inhibisyon testinin mekanizması .....	22
Şekil 2-12. Bel çevresi ölçümü .....	27
Şekil 2-13. DSÖ Avrupa Bölgesi yetişkinlerdeki fazla kilolu ve obezite prevalansı .....	29
Şekil 2-14. Yıllara göre Türkiye’de 15 yaş üstü obezite oranları .....	30
Şekil 2-15. Normal kilolu ve obez bireylerde adipoz dokunun şematik yapısı .....	34
Şekil 2-16. Adiponektinin etki mekanizması.....	44
Şekil 3-1. Erkek çocuklarında persentil eğrisi .....	48
Şekil 3-2. Kız çocuklarında persentil eğrisi .....	48
Şekil 3-3. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda BMI’nin kutu analizi.....	48
Şekil 4-1. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı .....	58
Şekil 4-2. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum lipidlerinin mean değeri yönünden karşılaştırılması.....	66

**SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ**

Adv-36: Adenovirus tip 36

BMI: Body Mass Index

CAR: Coxackie Adenovirus Reseptör

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EIA: Enzim Immün Assay

ELISA: Enzim İşaretli İmmun Sorbent Assay

EMEM: Eagle's Minimum Essential Medium

FDA: Food and Drug Administration

HDL: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

IEM: İmmun elektron mikroskopisi

IFA: İndirekt Floresan Antikor

IL: İnterlökin

LDL: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

NHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

MHC: Major Histocompatibility Complex

OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development

PCR: Polymerase Chain Reaction

REA: Restrüksiyon Enzim Analizi

RIA: Radyoimmunassay

SPE: Sitopatik etki

TC: Total Kolesterol

TG: Trigliserid

TNF: Tümör nekroz faktörü

## ÖZET

Dinç HÖ. (2015). Obez çocuklarda Adv36 seropozitifliği ve adipokin düzeyleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Anahtar Kelimeler : Adenovirus tip 36, serum nötralizasyon, obezite, leptin, adiponektin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 45830

Multifaktöriyal bir etiyolojiye sahip olan obezite, günümüzün en önemli halk sağlığı sorunudur. Son yıllarda obezite epidemisine enfeksiyon ajanlarının katkı sağlayabileceği ileri sürülmektedir. Adv-36'nın E4orf1 geni aracılığıyla adipoz dokuda, adiposit proliferasyonu ve differansiyonuna yol açarak hiperplazi ve hipertrofi gelişmesine neden olduğu ve bunun sonucunda obezite geliştiği ileri sürülmektedir. Adipoz dokuda Adv-36 tetiklemesi ile geliştiği ileri sürülen obezite patogenezi ile ilgili çalışmaların sayısı hem çocuk hem de erişkinlerde giderek artmaktadır.

Biz de benzer (match) tasarımlı ve olgu-kontrol temelli olarak planladığımız çalışmamızda 7-17 yaş arası 71 obez çocukdan oluşan hasta grubu (HG) ve 69 normal kilolu çocuktan oluşan sağlıklı kontrol grubu (SKG)'nda serum nötralizasyon yöntemiyle Adv-36 nötralizan antikor varlığını ve ELISA yöntemiyle serum leptin, adiponektin düzeylerini saptayarak, "Adv36-obezite" ilişkisini ve bu ilişkide serum leptin, adiponektin düzeylerinin rolünü göstermeyi amaçladık.

71 hastanın 9'unda, 69 sağlıklı kontrol olgusunun birinde Adv-36 antikor varlığı belirlenmiş, aralarında anlamlı fark saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Obez grupta serum LDL, total kolesterol, trigliserid, leptin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunurken, adiponektin düzeyi paradoksal olarak düşük saptandı ( $p<0.05$ ). Obez grup içinde Adv-36 antikor pozitif olgularda, serum lipidleri ve leptin açısından anlamlı bir fark saptanmazken, adiponektin düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Multivaryant lojistik regresyon analizinde ise Adv-36 OR=2.057 değeri ile bir risk faktörü olarak belirlenirken, gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemiştir.

Sonuç olarak, çocuklarda Adv36-obezite etiyopatogenez ilişkisinde Adv-36 varlığının bir rolünün olabileceğini düşünüyoruz. Obez çocuklardaki adipokin verilerimizin de bu ilişkiyi desteklediği kanaatindeyiz. Bununla birlikte bu ilişkinin daha net ortaya konulması için geniş serili ve özellikle kohort temelli yeni çalışmalara gereksinim olduğunu düşünmekteyiz.

## ABSTRACT

Dinç HÖ. (2015). Adv-36 seropositivity and levels of adipokine in obese children. Istanbul University, Institute of Health Science, Clinical Microbiology Department. Master thesis. Istanbul.

(Özet metni paragrafının İngilizceye 250 kelimeyi geçmeyen çevirisi)

**Key Words:** Adenovirus type 36, serum neutralization, obesity, leptin, adiponectine

The present work was supported by the Research Fund of Istanbul University. Project No. 45830

The etiology of obesity is a multifactorial, the most important public health issue these days. Infectious agents have recently emerged as a possible contributor to the current obesity epidemic. It has been suggested Adv-36 leads to adipocyte proliferation and differentiation of adipose tissue through E4 orf 1 gene, consequently progression of hyperplasia and hypertrophy causes development of obesity. The number of studies about the alleged obesity pathogenesis that developed by adipose tissue Adv-36 trigger is increasing in both the child and adult.

In our study which have been planned as similar (match) designed and based case-control, we aimed to detection presence of Adv-36 neutralization antibody by the serum neutralization method. Also we aimed to show the relationship between "Adv36-obesity" with the role of serum leptin, adiponectin levels detecting of serum leptin and adiponectin levels screening by ELISA. In the study sera and plasma samples were obtained group of patients which consisting 71 obese children and healthy control group which consisting 69 children in normal weight (age range: 7-17).

Presence of Adv-36 antibody was detected in 9 of 71 patients, 1 of 69 healthy control case and was determined that difference is significant. Although serum LDL, total cholesterol, triglycerides, leptin level were found significantly higher, adiponectin level was found paradoxically low in the obese group ( $p < 0.05$ ). While a significant difference haven't been detected for serum lipids and leptin, adiponectin levels were found significantly lower in adenovirus antibody positive cases of the obese group ( $p < 0.05$ ). Adv-36 have been determined as a risk factor with the value  $OR = 2.057$  in the multivariate logistic regression analysis which not indicated a significant difference statistically between groups.

As a result, we believe that Adv-36 presence might has a role in the relationship of children Adv36- obesity ethiopathogenesis. Our adipokine datas of obese children also support this relationship. However, we believe especially cohort- based studies with larger series are needed to provide clearer results for the relationship.





## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, vücut yağının miktarındaki artış olarak tanımlanan kronik bir durumdur. Dünyanın her tarafında olduğu gibi ülkemizde de hem erişkinlerde hem de çocuklarda obezitenin morbidite ve mortalitesi güngeçtikçe hızla artmaktadır (1). Yoğun kentsel ve harekette yoksun bir yaşam ile beslenme biçiminin değişmesi ve diğer birçok faktörün etkisiyle obezite gittikçe yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) obeziteyi global bir epidemi olarak tanımlamaktadır. Obezite, multifaktöriyel nedenlere bağlı olarak geliştiği kabul edilmesine karşın, mevcut obezite epidemisinde enfeksiyon etkenleri son zamanlarda olası bir neden olarak görülmektedir (2). Özellikle viral enfeksiyonlardan Adenovirus 36 (Adv-36) obezitenin olası bir nedeni olarak kabul edilmiş ve “enfektobezite” terimi ortaya çıkmıştır (3).

İnsan Adv-36 ilk kez 1980 yılında izole edilmiş (4) olup, genellikle solunum, gastrointestinal sistem enfeksiyonları ve konjunktivit ile ilişkilendirilmiştir. Adenoviruslar; immunokimyasal yanıtları, nükleik asit karakterleri, hekson ve fiber proteinlerinin karakteristikleri, biyolojik özellikleri ve filogenetik analizlerine dayanarak 52 serotip, 7 subgrup altında sınıflandırılmıştır. Bir DNA virusu olan Adv-36 ise adenovirus- Subgrup D' ye aittir. Adv-36 ilk defa tavuklarda yağ dokusunun artmasına sebep olmasıyla obezitenin nedeni olabileceği gösterilmiştir. Daha sonra yapılan deneysel çalışmalarda; Adv-36'nın fareler, sıçanlar ve maymunlarda da adipositlerde hiperplazi ve hipertrofiye yol açarak obeziteye sebep olabileceği saptanmıştır (3, 5, 6). Son yıllarda insanlarda yapılan serolojik ve moleküler temelli çalışmalarda Adv-36 antikoru ve obezite arasındaki birliktelik gösterilmiştir.

Obezitenin en karakteristik özelliği adipoz dokusundaki adipositlerin aşırı artışıdır. Adipositlerden salınan iki önemli adipokin olan leptin ve adiponektinin obez kişilerde değişen düzeyleri görülmektedir (1). Leptin iştah kesici bir hormon olduğu halde, obezitede seviyesinin arttığı görülmüştür. Adiponektin ise glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilgili olup, obez bireylerde plazmadaki düzeyi azalmaktadır. Bu iki adipokinin düzeyindeki değişikliklerin; obezite ile beraber gözlenen tip II diyabet, kardiyovasküler rahatsızlıklar ve metabolik sendrom gibi hastalıkların patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (7).

Bu çalışma ile İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Endokrinolojisi Bilim Dalı'na başvuran obez çocuklarda Adv-36' nın obeziteyi tetikleyici rolünün olup olmadığını araştırmak amacı ile, hem obez hem obez olmayan 7-17 yaş arası çocuklardan alınan serum örneklerinde Adv-36'ya karşı oluşan nötralizan antikor varlığı serum nötralizasyon deneyi ile araştırılacaktır. Aynı zamanda serum lipid, leptin ve adiponektin düzeyleriyle olan ilişkilerinin de araştırılması amaçlanmıştır.



Grup A: Bu grupta yer alan serotiplerin çoğu sağlıklı kişilerin dışkılarında görülebilmektedir. Aynı zamanda G+C içeriği düşük olup (%48-49), tip 31 immünyetmez kişilerden ve diyareli çocuklardan da izole edilebilmektedir. İnsanlarda herhangi bir onkojenik etkisi görülmezken, hayvanlarda kuvvetli onkojenik potansiyel göstermektedirler (9, 16).

Grup B: Bu grupta yer alan serotip 3,7,16,21 ve 50 özellikle solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına yol açmaktadır. Serotip 14 ile 11 DSÖ'ye bildirilen tüm izolatların yaklaşık 1/3'ünü oluşturmakta, solunum yolu enfeksiyonları dışında sistemik enfeksiyonlara da sebep olmaktadır. Grupta yer alan diğer serotipler ise üriner sistemin persistan enfeksiyonlarına yol açmaktadır.

Grup C: Lenfoid dokulara tropizm göstermektedirler. Yıllarca burada kalıp, belli aralıklar ile dışkı yoluyla atılmaktadır.

Grup D: Bu grupta yer alan serotipler göze olan tropizmi ile karakterize olup, keratokonjunktivite neden olmaktadır. Serotip 8, 19 ve 37 sporadik keratokonjunktivite sebep olmanın yanısıra, akciğer enfeksiyonlarının etkeni de olabilmektedir. Bu grupta yer alan Adv-36'nın da obezite patofizyolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir.

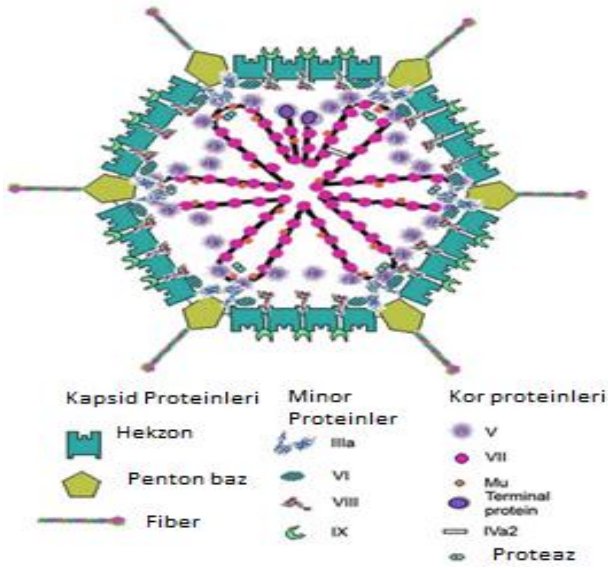
Grup E: Bu grupta, adenofaringokonjunktivite neden olan dört serotip bulunmaktadır.

Grup F: Serotip 40 ve 41 adenovirusları bebeklik ve okul çağı çocuklarında uzun süren ishallerden sorumlu tutulmaktadır. Aynı zamanda bu serotipler bilinen epitelyal hücre kültürlerinde üreyememektedir.

Grup G: Serotip 52 yeni tanımlanmış olup, gastroenterit ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### **2.1.2. Adenovirusun Yapısı**

Adenoviruslar 70-90 nm çapında, lineer çift zincirli DNA içeren, zarfsız (çıplak), ikozahedral simetrik virüslerdir. Adenovirusların genomu yaklaşık 36 kb büyüklüğünde olup, 30-40 adet protein kodlamaktadır. Kodlanan proteinlerin yalnızca 12'si yapısal proteindir. DNA molekül ağırlığı Mastadenovirus cinsinde  $20-25 \times 10^6$  dalton, adenoviruslarda  $25-30 \times 10^6$  daltondur. Virüs ağırlığının %13'ünü DNA oluştururken, %87'sini proteinler oluşturmaktadır (17) (Şekil 2-1).



**Şekil 2-1. Adenovirusun yapısı (9).**

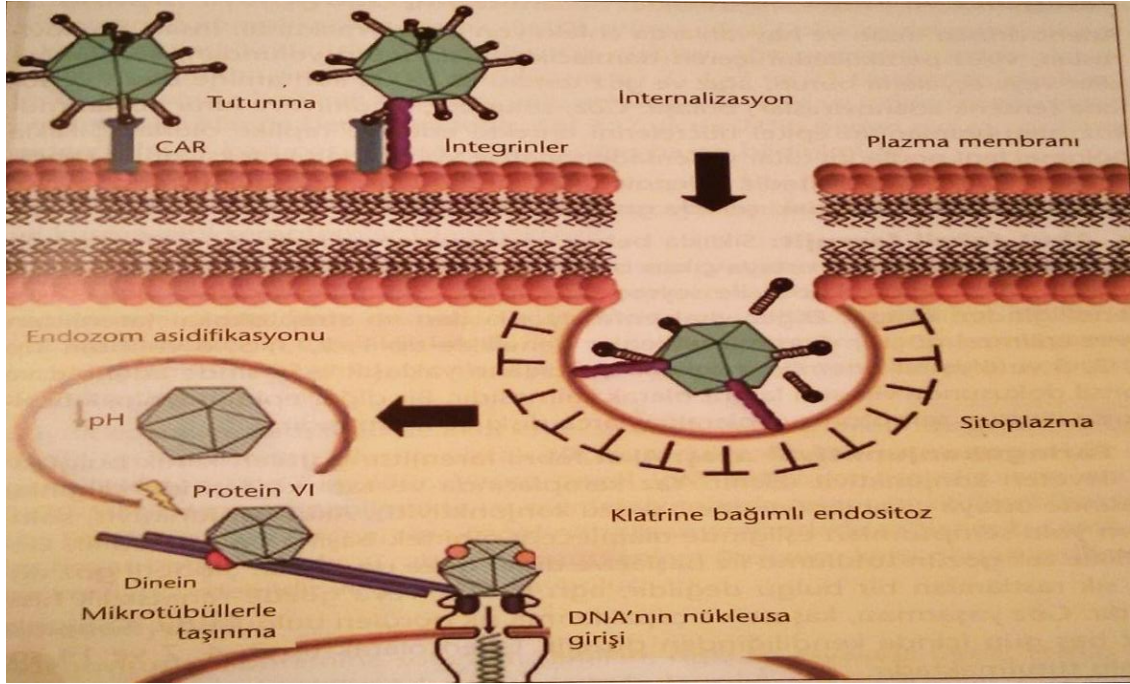
İkozahedral bir kapsid ile çevrili olan viryonda toplam 252 kapsomer bulunmaktadır. Bu kapsomerler virusun sınıflandırılmasında ve hastalık tanısında önem taşıyan antijenik özelliklere sahiptir. Toplam kapsomerin 12'sini viryonun köşelerinde yer alan penton, 240 tanesini de eşkenar üçgen yapısında olan hekzon kapsomeri oluşturmaktadır. Köşede yer alan ve "penton baz" adı verilen alt kısmı ile bu bölgeden çıkan iplik şeklindeki "fiber" denilen uzantılar penton kapsomerinin yapısını oluşturmaktadır. Hekzon antijenleri gruba özgü olup, tüm insan adenovirusları için ortaktır; ancak hekzonun tipe özgül olan ve nötralizan antikor oluşturabilen antijenik bölgeleri de bulunmaktadır. Penton antijenleri tüm adenoviruslar için ortak olup, hücre kültürlerinde virusun oluşturduğu sitopatik etkiden sorumlu olduğu bilinmektedir. Fiber kapsomeri ise, serotipe özgü olup, virusun hücreye bağlanmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda fiberlerin güçlü bir hemagglütinin özelliği olup, konakta hemagglütinasyon inhibisyon antikorlarının oluşmasına yol açmaktadır (10, 14, 18, 19). Bu üç majör kapsomerin yanı sıra kapsid yapısını sabitlemede görevli minör kapsid proteinleri de yer almaktadır (Tablo 2-2).

**Tablo 2-2. Adenovirus kapsidindeki proteinlerin yeri ve fonksiyonları**

<b>Protein Adı</b>	<b>Yeri</b>	<b>Bilinen Fonksiyonları</b>
<b>II</b>	Hekzon monomeri	Yapısal
<b>III</b>	Penton Baz	Penetrasyon
<b>IIIa</b>	Penton bazla ilişkili	Penetrasyon, Stabilite
<b>IV</b>	Fiber=iplik	Hemaglutinasyon bağlanma reseptörü
<b>V</b>	Öz (kor): Penton baz ve DNA ile ilişkili	Histon benzeri, DNA paketleme
<b>VI</b>	Hekzon minör polipeptid	Parçaları topluluk haline dengede tutmak, Stabilite
<b>VII</b>	Öz (kor)	Histon benzeri, DNA paketleme
<b>VIII</b>	Hekzon minör polipeptid	Parçaları topluluk haline dengede tutmak, Stabilite
<b>IX</b>	Hekzon minör polipeptid	Parçaları topluluk haline dengede tutmak, Stabilite
<b>TP (terminal protein)</b>	Genom- 5' uç protein	Genom replikasyonu
<b>Mu</b>	Nukleoprotein	Histon benzeri viral kor protein, DNA paketleme
<b>IV2a</b>	Nukleoprotein	Genom paketlenmesi
<b>Proteaz</b>	Penton ile ilişkili	Hücre içi endozomdan kaçış

### 2.1.3. Adenovirusun Hücre İçine Girişi ve Replikasyonu

Adenoviridae üyeleri replikasyon ve transkripsiyon için hücre nükleusunda bulunan replikaz ve transkriptaz enzimlerine ihtiyaç duymaktadırlar. Bu nedenle bütün adenovirusların replikasyonu nükleusta meydana gelmektedir. Adenoviruslar replikasyona 6. saatte başlayıp, 20-24. saatte tamamlamaktadır. Grup B dışındaki tüm adenoviruslar Coxackie-Adenovirus Reseptör (CAR) aracılığı ile konak hücreye bağlanmaktadır. Grup B adenovirusları ise reseptör olarak; CAR yerine CD46, CD80, CD80/86, sialisik asit, heperan sülfat gibi yüzey moleküllerini kullanmaktadır. Yüzeye tutunmasının ardından, penton baz proteinlerinin  $\alpha/\beta$  integrin proteinlerine bağlanmasıyla virüs hücreye endositoz yoluyla penetre olmaktadır (9). Virus endozom içinde asidik ortam oluşturması ve sahip olduğu viral proteinlerinin toksik etkisi sonucunda endozom membranı hasara uğratarak, konak sitoplazmasına geçmektedir. Fiber ve penton proteinlerinden ayrılan virüs konak hücrenin transport sistemi (dimer ve mikrotübüller) ile nükleus membranına ulaşmasının ardından porlardan viral DNA'sını konak nükleusuna bırakmaktadır (9) (Şekil 2-2).



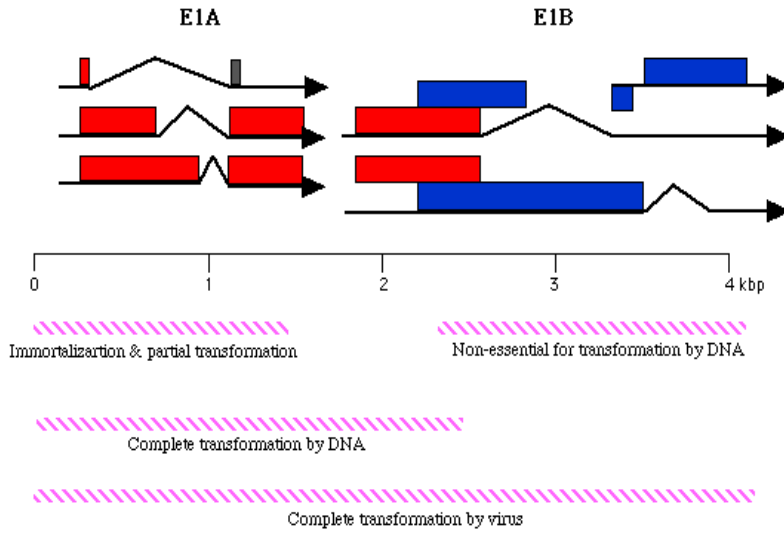
**Şekil 2-2. Adenovirusun hücre içine girişi ve replikasyonu**

Nükleus içine giren viral DNA replikasyon öncesinde genom üzerinden mRNA sentezlemektedir. Viral genlerin transkripsiyonu ise erken ve geç olarak iki aşamada gerçekleşmektedir (Tablo 2-3).

**Tablo 2-3. Viral DNA' nın genom üzerindeki mRNA sentez bölgeleri (11)**

Evre	Gen Kopyası
<b>En Erken</b>	E1A
<b>Erken</b>	E1B, E2A, E2B, E3, E4, bazı virion proteinleri
<b>Geç</b>	Geç genler, çoğunlukla viryon proteinleri

En erken sentezlenen E1 bölgesi RNA sentezini aktive ederek replikasyonun başlaması ve düzenlenmesi yönünden önem taşımaktadır. Aynı zamanda hücre kültürlerindeki transformasyon ile hayvanlarda onkojeniteden bu bölge sorumlu tutulmaktadır. E1A bölgesi RNA sentezinin aktivasyonu ile replikasyonundan sorumlu iken, E1B bölgesi de enfekte olan konak hücrenin apoptoza gitmesini önlemektedir (20). Enfeksiyonun 7. saati içinde E2 gen ürünleri birikmekte olup, DNA replikasyonunun başlaması için gerekli olan DNA polimeraz enzimini de E2B gen bölgesi kodlamaktadır (Şekil 2-3, Tablo 2-4).



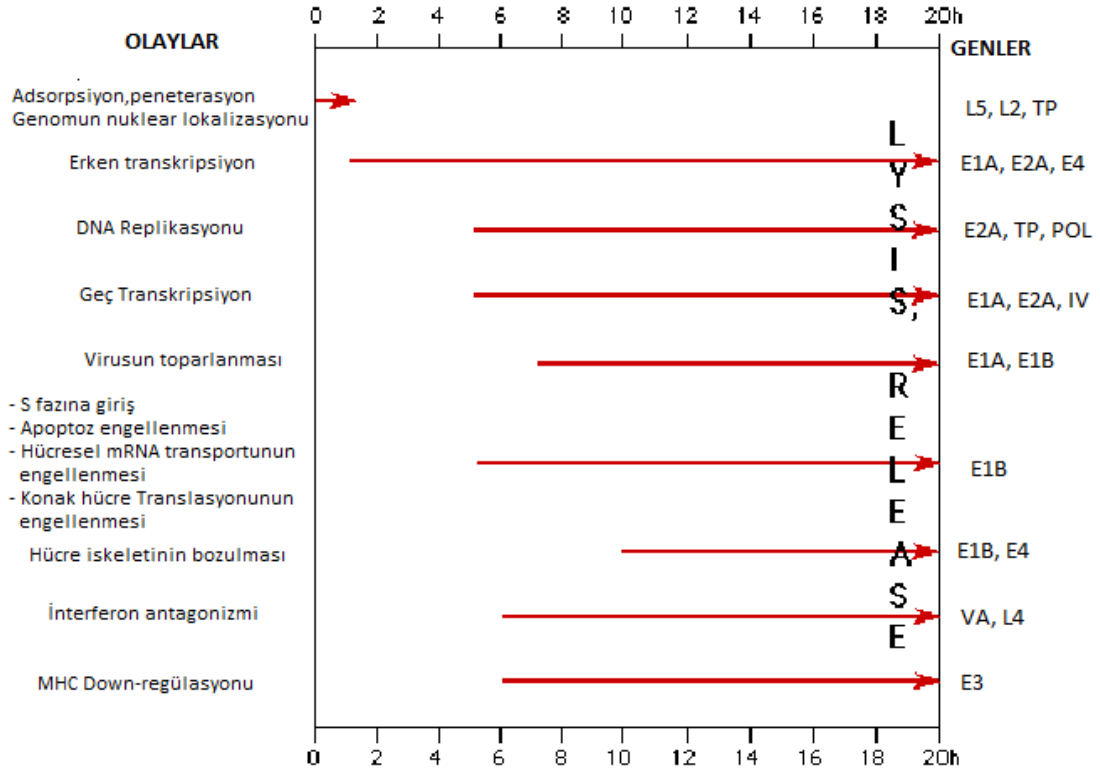
**Şekil 2-3. Transformasyon için gerekli iki gen bölgesinin çalışma mekanizması (11)**

**Tablo 2-4. Adenovirus genomu üzerindeki bölgeler, ürünler ve fonksiyonları**

BÖLGE	ÜRÜNLERİ	FONKSİYONLARI
E1	E1A	Hüresel transformasyon ve onkojeniteden sorumludur. Viral ve bazı konakçı hücre genleri için transaktivatördür.
	E1B	Viral geç mRNA transportunu sağlar. Hüresel mRNA'nın sitoplazmaya ulaşmasını engellemede rolü vardır.
E2	E2A	Replikasyon için gerekli olan DNA-bağlayıcı bir proteinin sentezinden sorumludur.
	E2B	DNA polimeraz sentezinden sorumludur.
E3		Hücre kültürlerinde virüsün replikasyonunda gerekli değildir. İnsan makrofaj hücrelerinde "major histocompatibility complex"(MHC) polipeptidlerinin plazma zarına taşınmasını engeller. Ayrıca Ad ile enfekte hücreleri "tümör nekrozis faktör"(TNF) tarafından lizise karşı koruduğu gösterilmiştir.
E4		Adenovirus replikasyonu için gerekli değildir. Bütün alt gruplarda korunmuş bir bölgedir. Transformasyonda E1B ürünleri ile birlikte rol oynadığı gösterilmiştir.

DNA replikasyonunun başlamasının ardından, Adenovirus major geç promoter(MLP) aktive olarak geç genlerin aktivasyonunu başlatmaktadır. Sitoplazmada sentezlenecek olan geç proteinler, virusun yapısal proteinlerini(hekzon, penton, fiber gibi) oluşturmaktadır. Yapısal proteinler daha sonra nukleusa dönmekte ve yeni sentezlenen DNA' lar bir araya gelmektedir (Şekil 2-4).

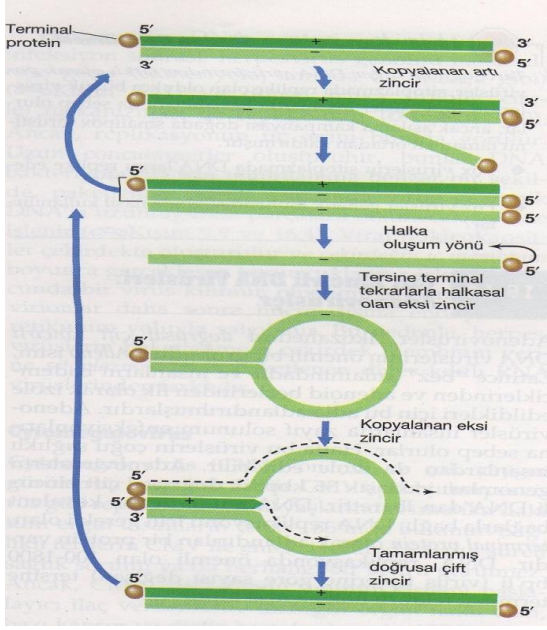




**Şekil 2-4. Viral replikasyon sırasında transkripsiyonu olan gen bölgeleri ve işlevleri (11)**

Tam bir virüs oluşumu enfeksiyonu takiben üç gün içerisinde gerçekleşmektedir. Oluşan yeni virüsler E3-11.6K konak proteininin aracılığıyla hücreyi lizise uğratarak, serbest kalmaktadırlar. Herbir hücrede 10 000 ile 100 000 arası virüs partikülü üretilmekte olup, bunlardan yalnızca %1-5' i enfeksiyözdür.

Adenovirus replikasyonunu ilginç kılan iki yönü bulunmaktadır. Bunlardan ilki, lineer genomun 5' ucuna kovalent bağlı "Terminal Protein=TP" adı verilen bir viral protein kullanmaları dikkati çekmektedir. Diğeri ise; adenovirusların çift iplikli bir DNA virüsü olmasına karşın, genomlarını tek iplikli ara formlar aracılığıyla eşlemeleridir (Şekil 2-5) (21).



**Şekil 2-5. Adenovirus DNA replikasyon mekanizması (22).**

#### 2.1.4. Adenovirusun Epidemiyolojisi

Adenovirus enfeksiyonları tüm yıl boyunca endemik veya sporadik olup, her yaşta görülmektedir. Adenoviruslar özellikle kış ve bahar aylarında solunum yolu enfeksiyonu salgınlarına ve yazın yüzme havuzları aracılığıyla faringokonjunktival ateş tablosuyla karşımıza çıkmaktadır. Ancak birçok Adenovirus enfeksiyonu asemptomatik olarak seyretmektedir. Adenovirusların bulaşıcılığı çok yüksek olup, kontamine solunum salgıları, dışkı ya da eşyalarla temas yoluyla bulaşmaktadır. Aynı zamanda yüzeylerde, solüsyon içinde çeşitli sıcaklıklarda uzun süre stabil kalabildikleri gibi gastrik salgılar, safra ve pankreas proteazlarına da dirençlidirler (9). Hayvan rezervuarları bulunmamaktadır. Virüsün inaktivasyonu, 56°C’de 30 dakika bekletilmesi, 0,5µg/ml konsantrasyonundaki serbest klor varlığında, UV ışınlanması ya da %70 etanolle 1 dakika muamele edilmesi ile gerçekleşmektedir (10, 16, 18, 23).

Tüm akut solunum yolu enfeksiyonlarının %2-3’ü ile akut ishallerin %5-15’ine adenovirusların sebep olduğu bilinmektedir. Özellikle yatılı okullar, askeri kışlalar, hastaneler, okullar ve yaşlı bakımevleri gibi toplu yaşama alanlarında enfeksiyon insidansının yüksek olduğu görülmektedir (18).

1’den 7’ye kadar olan serotipler akut solunum yolu enfeksiyonlarıyla ilişkili olup, enfeksiyon sonrasında haftalar/aylar boyunca gaitadan tespit edilebilmektedir (16). Adenovirusa bağlı sık görülen komplikasyonlardan biri de serotip 3, 4, 7 ve 21 ile ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ağır pnömoni tablosu bebek ve çocuklarda

daha sık (%10) gözlemlenirken, erişkinlerde nadiren görülmektedir (16). Serotip 5'in ise boğmacaya benzer öksürük tablosuna yol açtığı bilinmektedir (Tablo 2-5).

**Tablo 2-5. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan adenovirus serotipleri (9)**

HASTALIK	Sıklıkla	Nadiren	Olgu Grubu (genellikle)
ÜSYE	1-3,5,7	4,6,11,14b,15,18,21,29,31	Bebekler, çocuklar
Pnömoni, diğer ASYE	3,4,7,21	1,2,5,7,8,11,14,35	Bebekler, çocuklar, immün sistemi baskılanmış hastalar
Akut solunum yolu Hastalığı	4,7	2,3,5,8,11,14,21,35	Askeri birlikler
Pertussis sendromu	5	1,2,3,12,19	Çocuklar
Faringokonjunktival ateş	3,4,7	1,2,5,6,8,11-17,19-21,29,37	Çocuklar
Akut konjunktivit	1-4,7	6,9-11,15-17,19,20,22,37	Çocuklar
Epidemik keratokonjunktivit	8,9,37	2-5,7,10,11,13-17,19,21,23,29	Her yaş bireyler

Gastroenteritlerde serotip 40 ve 41 görülürken, hijyenik koşulların yeterli olmadığı yüzme havuzlarından kaynaklanan göz enfeksiyonlarında serotip 8, 19 ve 37 rol oynamaktadır. Enterik enfeksiyonlarda enfeksiyonun başlangıcından birkaç hafta ile birkaç ay arasında virusun gaitada bulunması, duyarlı kişilere virusun bulaşması açısında önem taşımaktadır (24).

### 2.1.5. Adenovirusun Patogenezi

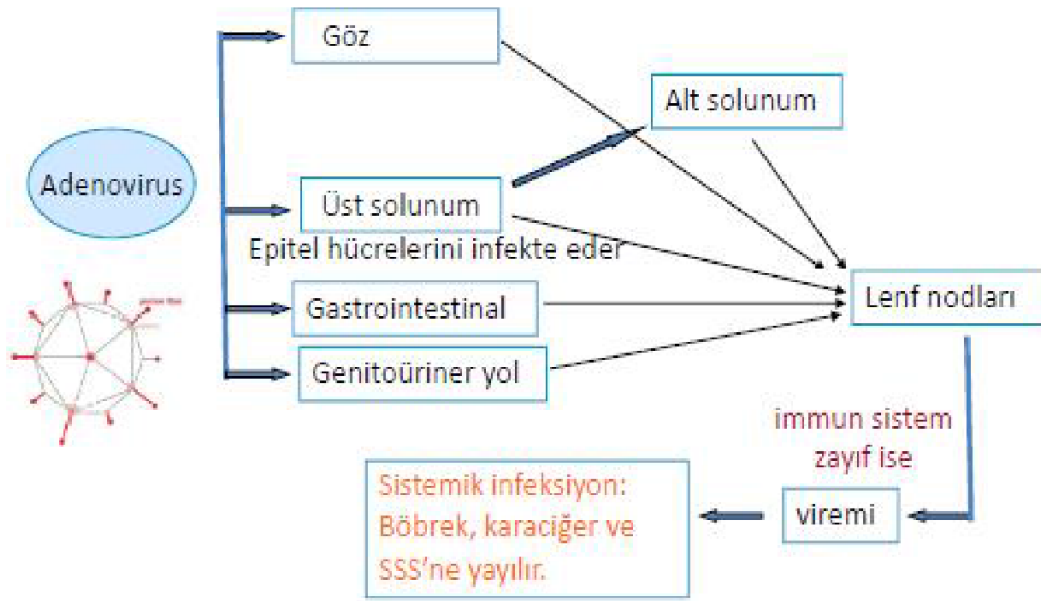
Adenoviruslar, epitel hücrelerinde meydana gelen prodüktif enfeksiyon, mukozalarda oluşan latent ya da persistan enfeksiyon ve rodent hücrelerinde genelde A grubu serotipleri ile oluşan transformasyona neden olan enfeksiyonlara neden olmaktadır (18). Virüs partiküllerini içeren damlacıklar ile solunum yoluyla veya kontamine el, gıda, eşya ile direkt temas yoluyla veya sindirim yoluyla bulaşabilmektedir.

Virüs genelde epitel hücrelerini enfekte ederek, burada replike olmaktadır. Sonrasında ise bölgesel lenfoid nodlarına yayılarak, lenfoadenopatiye yol açmaktadırlar (9). Enfeksiyon normalde bölgesel lenf nodlarının dışında yayılım göstermez; ancak immunsuprese kişilerde viremi oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu kişilerin böbrek, karaciğer ve merkezi sinir sistemi (MSS)'ne yayılarak sistemik enfeksiyona neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlarda mortalite oranı %50-70 olarak belirtilmektedir.

Bazı kişilerde ise, Adenoviruslar tonsillerde, adenoidlerde veya lenfoid dokularda iyileştikten sonra da latent olarak yıllarca kalabilmektedir. İmmun sistemin

zayıf düşmesi halinde latent haldeki viruslar kolaylıkla reaktif olabilir (Şekil 2-6).

Adenovirus enfeksiyonlarının inkübasyon süresi 2-15 gün arasında değişmektedir ve hastalık hafif seyirli olup, sekelsiz iyileşme gözlemlenmektedir (25).



**Şekil 2-6. Adenovirus enfeksiyonlarının patogenezi (26)**

## 2.2. Adenovirusun Oluşturduğu Hastalıklar

Adenovirusların sebep olduğu hastalıklar serotipe ve konağın immun durumuna göre farklılık göstermektedir. Adenovirusların farklı serotipleri konakta belli doku ve organlara tropizm gösterir. En sık karşılaşılan adenovirus enfeksiyonları keratokonjunktivit ve faringokonjunktival ateştir. Son yıllarda da bazı adenovirus serotiplerinin (özellikle serotip 5 ve 36) obezite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### 2.2.1. Solunum Yolu Enfeksiyonları

**Akut Febril Farenjit:** Çoğunlukla küçük çocuklarda ve bebeklerde görülmekte olup, ateş, öksürük, nazal konjesyon ve rinore/koriza ile seyretmektedir. Klinik bulguların 3-5 gün sürmesini takiben enfeksiyon kendiliğinden iyileşmektedir. Serotip 1,2,3,4,5,6 ve 7'nin sebep olduğu bu tablo diğer diğer viral enfeksiyonlardan ve streptokokal farenjitten ayırımını güç kılmaktadır (27). Çocukların %50'sinin adenoidlerinde ya da lenf nodlarında virüs latent olarak kalmakta olup, uzun bir süre dışkı yoluyla atılmaktadır (9).

**Faringokonjunktival Ates:** Akut febril farenjit tablosuna konjunktivitinin eklenmesi halinde hastalık faringokonjunktival ateş adını almaktadır. Sıklıkla çocuklar arasında görüldüğü gibi, zaman zaman epidemilere de yol açtığı bilinmektedir. Özellikle yaz kampları ve tatil köylerinde gelişen salgınlara sıkça rastlanmaktadır. Akut konjunktivit çoğunlukla tek gözün tutulumu ile başlayıp, hafif ağrı, kaşıntı ve çapaklanma ile seyretmektedir (Şekil 7). Oluşan bu tablo beş gün içerisinde kendiliğinden düzelmektedir (10). Etken olarak serotip 3,4,7 ve 14 sorumlu tutulmakla birlikte daha önceleri nadiren görülen serotip 14 son yıllarda ABD’de oluşturduğu salgın ile dikkati çekmektedir (9).

**Akut Solunum Yolu Hastalığı:** Akut trakeobronşit ve pnömoni ile karakterize olup, toplu yaşamın yoğun olduğu askeriye, bakımevleri, okul gibi toplu yaşanan yerlerde salgınlara yol açmaktadır. 1953 yılından başlayarak salgınlar halinde görülen askeri kışlalarda 1971 yılında rutin aşı uygulaması başlatılmıştır (28). Mart 2011 tarihinde ise, yine askeri personele yönelik yeni bir canlı aşı uygulaması yapılmıştır (9). Serotip 3,4,7,14 ve 21’in sebep olduğu akut solunum yolu enfeksiyonunda semptomlar diğer viral etkenlere bağlı respiratuvar enfeksiyon tabloları ile benzer olup, ateş, baş ağrısı, öksürük görülmektedir.

### **2.2.2. Göz Enfeksiyonları**

Viral göz enfeksiyonlarında en sık rastlanan etkenler Adenoviruslar olup, epidemik keratokonjunktivit(EKK), foliküler konjunktivit(FK) ve faringokonjunktival ateş(FKA) şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Serotip 11 tarafından oluşan foliküler konjunktivit çok bulaşıcıdır ve klamidyaların oluşturduğu konjunktivite benzerlik göstermektedir. FK gözde kızarıklık, kaşınma, batma ve sulanma ile seyretmekte olup, bir iki hafta içinde kendiliğinden iyileşmektedir.

EKK ise genelde serotip 8,19 ve 37 tarafından oluşturulur ve hastalık tablosunda görmeyi etkileyen korneal infiltratlara sebep olmaktadır (29). EKK çoğunlukla hafif semptomlar ile başlayıp, 1-2 hafta sonrasında keratit gelişen ve 1-2 yıl süren enfeksiyonlardır (10, 23). Hastalık göz kapaklarında ödem, ağrı, fotofobi ile seyreden bilateral folliküler konjunktivit halindedir. Uzun süren subepitelyal keratit ve korneal opasiteler sonucu görme bozuklukları oluşabilmektedir (10, 23). Gemi yapım tezgahlarında çalışan bireylerin toz ve travmaya sık maruz kalmaları ve durgun su ile karşı karşıya olmaları EKK’nın bu bireylerde sık rastlanmasına neden olmaktadır. EKK

toplum kaynaklı olduğu gibi, nazokomiyal enfeksiyon olarak da görülmektedir (29). Hastanelerdeki salgınlarda atak hızı %25' i bulduğundan, tanı ve tedavi hastanelerde büyük önem taşımaktadır. Enfekte sağlık personeli rezervuar olarak hastalara enfeksiyon bulaştırma riski taşıdığından enfekte personelin izolasyonuna, alet dezenfeksiyonuna dikkat edilmeli, gerekirse klinik kapatılmalıdır.

### **2.2.3. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları**

Bebeklerde ve çocuklarda rotavirüslerden sonra gastroenteritlerin sık görülen nedenlerinden biri de adenovirüslerdir. Çocukluk çağı gastroenteritlerinin %3.1-13.5'inden enterik adenovirüslerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Özellikle yaz aylarında daha sık rastlanmakta olup, serotip 40-41, nadiren de serotip 31 görülmektedir. Gastroenteritlerin inkübasyon süresi 8-10 gün olup, 5-12 gün süren ishal sonrasında kendiliğinden iyileşmektedir (10, 23). Klinik olarak ishalle birlikte ateş ve kusma da görülebilmektedir.

### **2.2.4. Diğer Hastalıklar**

6-15 yaş arası erkek çocuklarda hematüri, dizüri ve poliüri ile karakterize hemorajik sistitlere Adenovirus serotip 11 ve 21 neden olabilmektedir (30). Kemik iliği ya da solid organ transplantasyonu sonrasında immun sistemin zayıflaması sonucunda hemarajik sistite neden olmaktadır. Bu hastalarda pnömoni, hepatit, kolit, pankreatit ve dissemine hastalıklar görülmüştür. Özellikle dissemine hastalığın mortalitesi %50-70'tir (14). Adenovirus serotip 2, 19 ve 37'de genital lezyonlardan izole edilmiş olup, herpes benzeri tablo oluşturmaktadır. Hastalarda üretrit, erkeklerde penil ülser, kadınlarda ise servisit ve labial ülsere sebep olmakta ve hastalık yaklaşık 4 hafta sürmektedir (31). Adenovirus serotip 5 ise, ateş ile boğmacaya benzer öksürük ve kusma gibi pertussis benzeri sendroma neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise; özellikle Adv-5 ve Adv-36 başta olmak üzere bazı adenovirus serotiplerinin tavuk, fare, sıçan ve maymun gibi hayvanlarda ve insanlarda yağ doku hücrelerinde(adiposit) hiperplazi ve hipertrofi gelişimine neden olarak, obezite tablosuna yol açtığı düşünülmektedir (3, 5, 6).

### **2.3. Adenovirüslerin Tanısı**

Adenovirüslerin konakta oluşturduğu klinik tablo bir çok viral ya da bakteriyel enfeksiyonlar ile benzer olduğundan tanı için laboratuvar testlerine başvurulmaktadır.

Mikroskopi, hücre kültüründe virusun izolasyonu, antikor saptanması, antijen ve nukleik asit saptanması laboratuvar tanısında kullanılan yöntemler olmakla beraber elektron mikroskobisi(EM) klinik laboratuvarlarda pek kullanılmamaktadır. Hücre kültüründe virusun izolasyonu ise “Altın Standart” olarak kabul edilmektedir. Ancak hücre kültürünün uzun zaman alması ve zahmetli bir yöntem olması nedeniyle klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmamaktadır. Aynı zamanda enterik adenovirusların hücre kültüründe üretilmesi zor olduğundan tanılarında EM ile antijen saptama yöntemi kullanılmaktadır.

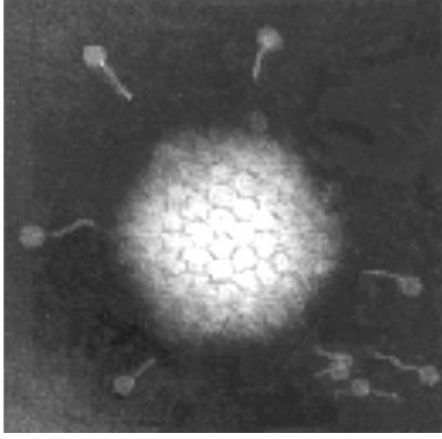
Son yıllarda moleküler yöntemlere, hızlı ve diğer yöntemlere göre daha duyarlı sonuç vermesi nedeniyle sıkça başvurulmakta olup, bu yöntemlerin kullanımı da yaygınlaşmaktadır. Bu nedenle tanıda Polimeraz zincir reaksiyon (PCR) yöntemi ile viral DNA tespiti adenovirusların tanısında önem taşımaktadır. Adenoviruslar dışkı, boğaz sürüntüsü, konjunktiva sürüntüsü, BOS, nazofarengiyal aspirat ve çeşitli biyopsi örneklerinden izole edilebilmektedir. Virusun tanısı için klinik örneğin, hastalığın erken döneminde enfeksiyonun olduğu bölgeden alınması gerekmektedir.

### **2.3.1. Mikroskopi**

Histolojik olarak boyanmış dokularda veya kültürde adenovirus ile enfekte hücreler ışık mikroskobuyla duman lekesi hücreler şeklinde görülebilmektedir. Özellikle geç dönem enfekte hücreleri, viral partikülden oluşan tek merkezi yerleşimli bazofilik nükleer inklüzyon cisimciği içermektedir. Ancak virusun sebep olduğu bu inklüzyonlar, sitomegalovirus(CMV), herpes simplex virus(HSV) ve polyomavirus ile enfekte hücrelerde de rastlandığından ışık mikroskobisi tanıda ayırt edici bir yöntem değildir (32).

Klinik örnekte adenovirus partikülleri ya da hücre çekirdeğinde olgunlaşmış virusların oluşturduğu karakteristik yapılar EM ile saptanabilmektedir. EM daha çok patoloji çalışmalarında doku örneklerinde tanı için kullanılmaktadır. Tespit edilen doku ince kesitlere ayrılarak negatif boyaması yapılır ve nukleus içindeki virus partiküllerinin kristal dizilimleri incelenir (18). Yavaş hızla santrifüjleme ile elde edilen sıvı yine negatif boyama yapılarak direkt EM ile partikül kümeleri incelenir (Şekil 2-7). Bu yöntemde duyarlılık örnekteki virus partiküllerinin miktarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. EM ile virusun saptanabilmesi için örneğin mililitresinde en az  $10^5$ - $10^6$  virus partikülünün bulunması gerekmektedir. EM bölmeleri üzerine virusun

ultrasantrifüjlenmesi, antihekzon antikolar ile virusun ön agregasyonu veya diğer konsantrasyon teknikleri kullanılarak immün elektron mikroskopisi (IEM) ile duyarlılık arttırılabilmektedir (32, 33). EM ile hızlı bir şekilde adenovirus tanısı konulmaktadır ancak EM'nin pahalı ve zahmetli olması ve her laboratuvarında bulunmaması nedeniyle pratikteki kullanımı sınırlı olup, belirli referans laboratuvarlarında uygulanabilmektedir.










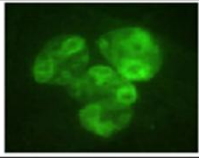

**Şekil 2-7. Adenovirusların elektron mikroskopu görüntüsü (34)**

### 2.3.2. Antijen Saptama

Adenovirusların laboratuvar tanısında antijen saptama methodu hızlı ve yeterli düzeyde duyarlı sonuç vermesi sebebiyle solunum yolu ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Adenovirus antijeni, Immunfloresan antikor (IFA), enzim immünassay (EIA), radyoimmünassay (RIA) ve immunokromotografik (IK) yöntemler ile klinik örnekte gösterilmektedir.

IFA yöntemi çoğunlukla posterior nazofarinksten silli kolumnar epitelyal hücreleri içeren yıkantı, aspirat veya sürüntü gibi solunum yolu örneklerinde virusun saptanması için kullanılmaktadır. Taze ya da dondurulmuş preparasyonları, tripsinle işlenmiş ve formalinle fikse edilmiş doku kesitleri kullanılmaktadır. Bu yöntemde epitel hücreleri lam üzerine çöktürüldükten sonra aseton ile fikse edilir ve florokrom işaretli monoklonal antikolar ile boyanmasının ardından yarım saat bekletilir. Daha sonra floresan mikroskop ile incelenir. Viral antijen ile işaretli monoklonal antikor birbirine uygunluk gösterirse birleşir ve floresan mikroskopta enfekte hücrenin floresans verdiği görülmektedir (Şekil 2-8) (27). Solunum örneklerinde IFA, kültür ile karşılaştırıldığında klinik örneklerde adenovirusları saptamadaki özgüllüğü yüksek olup %99' un üzerindedir. Duyarlılığı ise %40-60 arasında olup, sitosantrifügasyon yöntemleri ile %70-75' lere ulaşan daha yüksek duyarlılık elde edilebilmektedir (18).



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

**Şekil 2-8. IFA yönteminin çalışma prensibi**

Enterik adenovirusların saptanmasında genelde EIA ve IK yöntemleri kullanılmaktadır. EIA'ların çoğunda mikrotitre plaklar ile antijen yakalama ve saptamaya dönük reaktif olarak adenovirusa spesifik monoklonal antikolar kullanılmaktadır (35). İşlem sırasında enzim substrat reaksiyonu sonucunda oluşan renk değişimi veya spektrofotometreyle okunabilmektedir. EIA duyarlılığı, EM ve hücre kültürü ile karşılaştırıldığında %90'nın üzerinde olduğu bilinmektedir. Özgüllüğü ise %97'dir. Ancak duyarlılık solunum yolu ve göz örneklerinde daha düşük iken idrarda en düşük saptama oranına sahiptir (36). EIA'nın virüsü saptayabilmesi için saçılan virus miktarının dışkıda  $10^{10}$  partikül/g olması gerekmektedir. Fakat immün yetmez hastalarda virus saçılımı daha az olduğundan tanıda daha duyarlı yöntem olan PCR ya da hücre kültürü kullanılması önerilmektedir.

Enterik adenovirusların tayininde en yaygın kullanılan yöntem olan IK yönteminde, örnek membran strip boyunca lateral olarak göç ederek antijen virusa spesifik antikora bağlanır ve 5-10 dakika içinde renkli çizgi gelişir. IK yönteminin hızlı sonuç vermesi, duyarlılığı ve özgüllüğünün oldukça yüksek olması(%93-100) nedeniyle enterik adenovirusların rutin laboratuvar tanısında idealdir. Bu yöntemin solunum örneklerinde kullanılmasıyla ilgili yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük %72-90 ve %100 olarak saptanmıştır (37). Adenoviruslarda IK yöntemi ticari olarak rotavirus ile birlikte yer almakta olup, rapid test olarak piyasada bulunmaktadır (Şekil 2-9).



**Şekil 2-9. Adenovirus-Rotavirus rapid test**

RIA'da radyoaktif iyot ile işaretli ( $I^{125}$ ) ile klinik örnek ve bilinen miktardaki anti-serum ile birleşmesi sonucunda gösterdikleri rekabetin ölçülmesi yapılmaktadır. RIA, antijen veya antikorun işaretlenmesine göre iki şekilde yapılabilmektedir. İşaretlenmiş antikorlar erimeyen bir kalıba absorbe ettirilir. Bu amaçla polistren boncuklar veya mikrotitrasyonda kullanılan polivinil kuyucuklar kullanılmaktadır. Daha sonra adenovirus antijen açısından aranılacak olan serum bir müddet yüzeyi antikor ile kaplı olan maddelerle birlikte inkübe edilerek, antijen-antikor birleşmesi sağlanır. Bu birleşimin üzerine radyoaktif madde ile işaretlenmiş antikor eklenir. Yıkama işlemini ardından ortamda bulunan serbest işaretli antikor uzaklaştırılarak, polistren boncukların radyoaktivitesi ölçülür (27). RIA adenovirusların tanısında güvenilir bir yöntem olmasına karşın, çalışma sırasında radyoaktif maddenin kullanımı dolayısıyla pek tercih edilmemektedir.

### 2.3.3. Nükleik Asit Saptama Yöntemleri

Klinik örneklerde adenovirus DNA'sı; hibridizasyon(Southern, Dotblot gibi), amplifikasyon(PCR, ligaz zincir reaksiyonu) ve DNA dizi inceleme(sekanslama, restriksiyon enzim analizi gibi) yöntemleri gibi çeşitli moleküler yöntemler kullanılarak saptanabilmektedir. PCR günümüzde en sık kullanılan saptama yöntemidir. PCR temelli testler grup veya tip spesifik primerleri, korunmuş veya değişken bölgeleri hedef almaktadır (37). Son yıllarda bu yöntemle adenovirus DNA'sının saptanmasının yanı sıra; epidemiyolojik ve patogenez çalışmalarında ya da ciddi veya olağandışı hastalıklarda serotiplendirme için de kullanılmaktadır.

Grup veya tip spesifik primerleri E1A ve E1B, hekson ve fiber bölgelerine yönelik hazırlanmaktadır (38, 39, 40). Hekzon primerleri bütün adenovirus serotipleri

ile reaksiyon verdiğinden dolayı en sık kullanılan primerdir. Ayrıca nötralizan antikorları uyaran tipe özgül bölgeler de içermektedir. Yaklaşık 2,9 kb olan hekson geni üç farklı segmentten oluşmaktadır. Bu segmentler, yedi farklı çok değişken bölge içeren “santral değişken bölge” ve bu bölgeyi çevreleyen yüksek düzeyde korunmuş iki bölgeden oluşmaktadır. Adenovirusun serotipe spesifik sekansları yedi farklı çok değişken bölgesinde (Hypervariable Region-HVB) dağılmış olarak bulunmaktadır (41, 42).

PCR’in real-time, nested ve multipleks olmak üzere üç tipi vardır. Real-time PCR yöntemi, nükleik asit amplifikasyonu ile eş zamanlı olarak artış gösteren floresan sinyalin ölçülmesiyle kısa sürede kantitatif ve kalitatif olarak sonuç vermektedir (43). Ancak adenovirusların tüm serotiplerinin saptanması için birden fazla primer ve prob setine ihtiyaç duyulmaktadır. Kontaminasyon riskinin düşük olması ve elektroforeze gerek duymadan amplifikasyon esnasında sonuç verebilmesi real-time PCR yönteminin avantajlarıdır. Ancak, testin kalibrasyonu ve laboratuvarlar arasında karşılaştırılmasında uluslararası bir standardın olmaması, tüm serotiplerin uniform olarak saptanması ve kantitasyonu için uluslararası kabul edilmiş bir primer prob kombinasyonunun olmaması kantitatif real-time PCR yöntemi için sınırlandırıcı faktörlerdir. Bunun için mutlak viral yükleri raporlamak yerine, viral kinetiklerinin raporlanması tercih edilmektedir (14, 18).

Nested PCR ile örnekte tek bir hedef DNA molekülü olsa bile iki aşamalı yapılan amplifikasyon ile çok sayıda DNA elde edilmektedir. Multipleks PCR’da ise hedef bölgeler için özgül olan primerler kullanılarak çok sayıda DNA elde edilmektedir. Klasik PCR yöntemi, deteksiyon aşamasının uzun sürmesi nedeniyle 1-2 gün sürmektedir. Saptama yöntemleri olarak etidyum bromid boyalı jeller, işaretli problemlara katı veya sıvı faz hibridizasyonu, time resolved florometre veya mikroplaklardaki problemlara hibridizasyon kullanılabilir. Ancak etidyum bromür boyalı jelin UV transillüminatörde görüntülenmesi aşamasında eğer dikkatli davranılmazsa hatalı pozitif sonuç gelişebilmektedir. (44, 45).

Adenovirus DNA’sı tüm klinik örneklerde saptanabileceği için örnek alımı esnasında enfeksiyona yakın bölgeden tercih edilmelidir. Nükleik asit saptama yöntemleri kültür ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllükleri %100’dür (14). Aynı zamanda, çok sayıda örneğin bir arada çalışabilmesi, örneğin uygun koşullarda uzun süre saklanabilmesi ve birkaç saat içinde hızlı ve duyarlı sonuç vermesi sayesinde

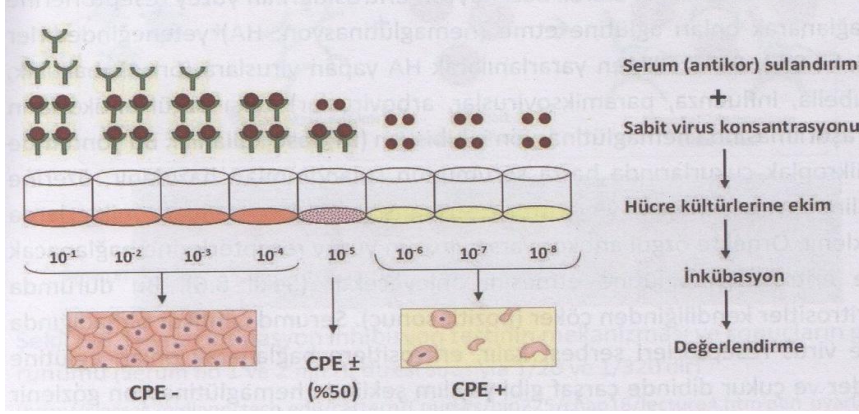
tanıda tercih edilmektedir. Özellikle multipleks real time methodu ile dokuz ayrı mikroorganizmanın neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında uygulanmaktadır (46).

#### 2.3.4. Hücre Kültürü

Hücre kültürü virusun tanısında “kesin altın standart” olmakla birlikte zahmetli, zaman alıcı ve pahalı bir yöntemdir. Adenovirus izolasyonu için tüm klinik örnekler uygundur ancak enfekte materyalin zamanında alınmasına ve virüsü kaybetmeden saklanmasına dikkat edilmelidir. Adenoviruslar konak hücrenin nukleuslarında 6. saat içinde replikasyona başlayıp, 20-24 saatte tamamladıklarından dolayı materyal enfeksiyonun ilk döneminde alınmalıdır. Çünkü hastalığın ilk günlerinde virüs miktarı fazla olup, gün geçtikçe ve antikor yanıtı oluştuğunda bu miktar azalmaktadır.

Enfeksiyon bölgesine yakın olarak alınan örnek canlı virusları korumak amacıyla “Eagle’s Minimum Essential Medium(EMEM)” ile taşınmaktadır. EMEM’in içinde %10 fetal bovine serum ve kontaminasyona karşı bazı antibiyotikler(penisilin, streptomisin, amfoterisin) yer almaktadır. Her bir örnek EMEM ile karıştırılıp, -70°C’de uzun süre saklanabilmektedir. Enterik adenoviruslar dışında(serotip 40-41) tüm adenoviruslar hücre kültürlerinde üretilmektedir. En iyi çoğalmayı insan epitelyal hücre dizilerinde göstermekle beraber; insan serviks karsinomu(HeLa), insan farinks epidermoit karsinomu(Hep-2) ve insan nazofarinks karsinomu(KB) hücrelerinde de çoğalmaktadırlar. Maymun böbrek hücresi(vero)’nde de adenoviruslar üretilmektedir, ancak elde edilen virüs miktarı düşüktür. Enterik adenoviruslar için Adv-5 genomunun E1A ve E1B bölgelerinin transformasyonu ile elde edilen ve Graham 293 olarak adlandırılan insan embriyonik böbrek hücreleri(HEK) kullanılmaktadır (47).

Adenovirusların üretilmesi 2-4 hafta arasında değişmekte olup, enfekte ettikleri hücrelerde agregasyon tipi sitopatik etki(SPE) göstermektedirler. Hücrelerde yuvarlaklaşma, genişleme, üzüm salkımı halinde bir araya gelme gözlemlenmektedir (48). Aynı zamanda, glikolitik aktivitenin artmasına bağlı olarak asit salgılanması ile kültür ortamında renk değişimi de görülebilmektedir (Şekil 2-10) (49). Hücrelerde SPE’nin olması virusun ürediğini gösterir ancak virüs tipini saptayamaz. Bu nedenle tiplendirme için tipe spesifik antikorlar kullanılarak nötralizasyon veya floresan antikor testleri uygulanmaktadır.



**Şekil 2-10. Hücre kültürünün mekanizması (48).**

Son yıllarda geleneksel tüp kültürüne göre daha kısa zamanda sonuç veren “Shell-vial” yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemde, özel bir lam içeren düztabanlı tüpler kullanılarak, hücreler lam üzerinde üretilmektedir. 24-48 saatlik inkübasyon sonrasında santrifüj işlemi uygulanarak, lamlar immunfloresan ya da immunperoksidaz yöntemiyle boyanarak incelenmektedir. Hücrelerde SPE oluşmadan önce, intrasellüler hekson antijenleri saptanabilmektedir (50). Geleneksel tüp kültürü ondört günde sonuç verirken, shell-vial yöntemi iki gün içinde %77, beş gün içinde %100 duyarlılık ile sonuç vermektedir (18).

## 2.4. Adenovirusların Tiplendirilmesi

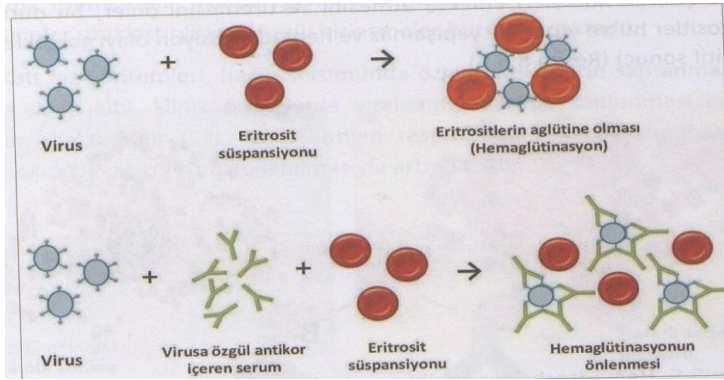
### 2.4.1. Nötralizasyon Testi

Bu test bağışık serumda bulunan ve virüsü nötralize eden antikorlar kullanılarak yapılmaktadır. Nötralizasyon testinde, hücre kültürü ya da deney hayvanları kullanılarak, tür saptanabilmektedir. Türe özgü saptanan antikorlar uzun sürelidir. Nötralizasyon testinin uygulanması zaman alıcı ve zahmetli olmasına karşın serolojik tanıda “altın standart” olarak kabul edilmektedir (18). Hücre kültüründe antikor aranılacak olan hasta serumu dilüe edilir ve standart miktarda virüs ile karşılaştırılarak, inkübe edilmektedir. Serumda nötralizan antikor olması halinde virüs reseptörleri bloke edilir ve hücre kültürlerinde SPE görülmez (48).

### 2.4.2. Hemagglütinasyon (HA) ve Hemagglütinasyon İnhibisyon (HI) Testi

Bazı adenoviruslar eritrositlerin yüzey reseptörlerine bağlanarak eritrositleri aglütine etme yeteneğine sahiptir. Adenovirus izolatları içinde grup belirlenmesinde en ideali hemagglütinasyon testidir. Serotip belirlenmesinde ise, hemagglütinasyon

inhibisyon testi kullanılmaktadır. Bu yöntemde mikroplak çukurlara akut veya konvalesans dönemde alınan hasta serumu dilüe edilip, bilinen virüs antijeni ile standart miktarda eritrosit süspansiyonu eklenmektedir. Eğer hasta serumunda bilinen antijene özgül antikor varsa, antijenin yüzey reseptörlerine bağlanarak eritrositlerin aglütine olmasını engelleyecektir. Bu durumda mikroplaklarda eritrositlerin kendiliğinden çöktüğü görülmektedir. Hasta serumunda antikor olmaması halinde virüs reseptörleri eritrositlere bağlanarak aglütine eder ve hemaglütinasyon gelişir (48) (Şekil 2-11).



**Şekil 2-11. Hemaglütinasyon inhibisyon testinin mekanizması.**

### 2.4.3. Restriksiyon Enzim Analizi (REA)

Virüs aileleri, tipleri ve türleri arasında genomik yapı ve genetik dizilimler farklılık göstermektedir. Bu farklılıklar restriksiyon endonukleazlar (RE)'in yardımıyla gösterilebilmektedir. Restriksiyon endonukleazlar kısa DNA dizilerini özgül olarak tanıyan ve bu dizilere yakın bölgelerden ya da bu dizilimler içindeki spesifik bölgelerden DNA'yı kesen enzimlerdir. Restriksiyon endonukleaz seçimi yaparken, kesim sonrasında ortaya çıkacak olan parça uzunluğunun analiz için uygun olmasına dikkat edilmelidir. En iyi sonuçlar 1-15 kb arası olan parçalardan elde edilmektedir (51).

Son yıllarda nükleik asit tabanlı tiplendirmede "Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)" ya da "Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE)" kullanılmaktadır (52). Restriksiyon enzim analizi ve PCR kombinasyonu ile daha önce ara tip olarak tanımlanan suşlar yeni bir alt grup olarak sınıflandırılmıştır. Adenovirus serotip 43-49, 50 ve 51 bu method sayesinde saptanmıştır. Adenovirusların hızlı tiplendirilmesinde yine PCR-REA kombinasyonu kullanılarak 51 adenovirus serotipi ve 1, 3, 4, 5, 7, 11, 19, 40 ve 41' e ait 44 farklı varyant saptanmıştır (53).

#### 2.4.4. Nükleotid Dizi Analizi

DNA analizi “sequencing”, DNA’nın nükleotid dizilerinin saptanmasını ifade etmekte olup, bu dizilerin belirlenmesinde iki temel teknik bulunmaktadır. Bunlar, Maxam-Gilbert degradasyon yöntemi ile günümüzde daha yaygın olarak kullanılan Sanger’ın 2-3 dideoksi enzimatik yöntemidir (54, 55). Sanger DNA dizi analizi yönteminde; amplifikasyon ile elde edilen tek iplikli DNA, DNA polimeraz enzimi, dideoksinükleotid(ddNTP), deoksinükleotid(dNTP) ve substrat olarak da deoksiribozun 3’ noktasında hidroksil(OH<sup>-</sup>) grubu bulunmayan ddNTP’ler kullanılmaktadır. DNA ipliği sentezlenirken, dNTP eklenmesi halinde uzama devam ederken, ddNTP zincir uzamasını durdurmaktadır. Kalıp DNA, primer, dNTP ve enzimin eklendiği dört reaksiyon tüpünün her birine farklı ddNTP eklenmesi sonrasında bağlanma ve uzaman işlemleri uygulanmaktadır. Farklı ddNTP eklenmesi sonucunda farklı DNA parçaları oluşmaktadır ve bu DNA parçaları poliakramid jelde- yürütülmektedir. Elde edilen nükleotid dizileri gen bankasında bulunan gruplara özgü gen dizileri ile karşılaştırılarak elde edilen PCR ürününün identifikasyonu yapılmaktadır (45, 56, 57).

Adenovirus tiplendirilmesinde DNA dizi analizi sıklıkla kullanılan yöntemlerden biri olup, son yıllarda otomatik DNA dizi analiz yöntemleri kullanılmaktadır. Otomatik DNA dizi analiz cihazları bilgisayarda yüklü programlar ile bu programlara bağlı elektroforez sistemlerinden oluşmaktadır.

#### 2.5. Tedavi ve Koruma

Adenovirus enfeksiyonların tedavisine özgü bir anti-viral ilaç olmamakla birlikte, enfeksiyonların çoğu kendiliğinden iyileşmektedir. Yüksek riskli gruplarda ve solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde çoğunlukla ribavirin, vidarabin ve sidofovir kullanılmaktadır. Ribavirin bir pürin nükleozid analogu olmasının yanında, RNA capping aktivitesinin inhibisyonuna, viral polimeraz inhibisyonuna ve sentezlenen yeni DNA’nın mutasyonuna yol açmaktadır (14). Sidofovir ise geniş antiviral etki spektrumuna sahip asiklik nükleozid fosfat analogu olup, adenovirusun tüm serotiplerine karşı en etkin ajandır. Sidofovirin etki mekanizması, viral DNA’ya entegre olarak zincir uzamasını inhibe edecek biçimdedir (14). Çeşitli yan etkilerinin bulunmasına karşın transplantasyon sonrasında gelişen enfeksiyonlarda sidofovir tercih edilmektedir.

Adenovirusların askeri birliklerde solunum yolu enfeksiyon salgılarına yol açması nedeniyle 1971 yılında ABD’de serotip 4 ve 7’ye karşı canlı aşı uygulanmaya başlanmıştır. Bu aşılama ile adenovirusun sebep olduğu enfeksiyonlarda %95’in üzerinde azalma olduğu görülmüştür. 1999 yılında üretimden kaldırılan aşı Mart 2011 tarihinde tekrar askeri personele uygulanmıştır. Ancak çocuk ve sivil erişkinlere yönelik uygulama endikasyonu bulunmamaktadır (9).

Adenoviruslara karşı korunmada en etkili yol; enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasını ve toplu yaşam alanlarında hijyenik koşullara dikkat edilmesini sağlamaktır. Özellikle; nazokomiyal salgınlara karşı cansız yüzeylerin ve tıbbi aletlerin dezenfeksiyonu önem taşımaktadır. Alet dezenfeksiyonu için aletin sabun ile yıkanması ve sonrasında 5-10 dk dezenfektan(%70 etil alkol, 5000ppm klor) içinde bekletilmesi gerekmektedir. Kontamine yüzeylerin dezenfeksiyonunda ise; sodyum hipoklorid tercih edilmektedir. Nazokomiyal bulaş olması durumunda ilgili kliniğin bir süre kapatılması ve dezenfeksiyonunun sağlanması önerilmektedir.

## **2.6. OBEZİTE**

### **2.6.1. Tanımı**

Obezite, Latince “obezus” sözcüğünden türemiş olup, şişman karşılığı olarak kullanılan “obezus”, iyi beslenmiş anlamına gelmektedir (58). Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problem olarak görülmektedir. Fazla kilolu ya da obez olmanın bir sonucu olarak her yıl yaklaşık 2.8 milyon kişi hayatını kaybetmektedir. Dünya Sağlık Örgütü(DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalar incelendiğinde, kanserle de yakın ilgisi olduğu dikkati çekmektedir (59).

Vücut kompozisyonu temelde yağsız vücut kitlesi (kas, kemik, su ve diğer organik maddeler) ve yağ kitlesinden oluşmaktadır. Erişkin erkeklerde optimum yağ oranı %15 iken kadınlarda bu oran %25 civarında seyretmektedir (60). Vücutta beyaz yağ dokusu(BYD) ve kahverengi yağ dokusu(KYD) olmak üzere iki tip yağ dokusu bulunmaktadır. Küçük memelilerde ve neonatal dönemde insanlarda bulunan KYD;



enerji harcanması ve termogenezi sağlamaktan sorumlu olup, yenidoğanlarda ağırlığın %2-3'ünü oluşturmaktadır. Ancak sonradan ısı düzenleme mekanizmasının devreye girmesiyle KYD'ler BYD'ye dönüşmektedir (61). BYD ise vücudun enerji kaynağı olup, organlara destek olma ve vücut sıcaklığını koruma görevi de yapmaktadır. BYD'nin aşırı artışı sonucunda obezite gelişmektedir.

Enerji alımı ile enerji harcanması arasındaki ilişki obezitenin en yaygın nedenlerinden olsa da, obezitenin nedenleri oldukça karmaşık görülmektedir. Genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik, sosyoekonomik ve hatta siyasi faktörler de değişen dereceleriyle obezitenin gelişimine aracılık etmektedir. Bu nedenle DSÖ, obeziteyi klinik olarak tanımlamak için bir indeks hesaplama belirlemiştir. Buna göre, kilonun boyun karesine oranlanması ( $\text{kg/m}^2$ ) ile elde edilen vücut kütle indeksi (VKİ) ya da Body Mass Index(BMI) klinik tanıda kullanılmaktadır. Bu hesaplamalara göre BMI 25-29,99 ( $\text{kg/m}^2$ ) arasındaki kişiler fazla kilolu, 30 ( $\text{kg/m}^2$ ) ve üzeri ise obez olarak tanımlanmaktadır. Tablo 2-6'da DSÖ tarafından hazırlanan BMI sınıflandırması yer almaktadır. BMI yaşa bağlı olmamakla birlikte her iki cinsiyet için aynı değerler kabul edilmektedir. Bununla birlikte, artan BMI ile ilişkili sağlık riskleri ile ilgili olarak BMI yorumlanması etnik özelliklere bağlı olarak BMI ile vücut yağ yüzdesi arasındaki ilişki farklılık göstermektedir. Tabloda yer alan kesişim değerleri ise, BMI ile Avrupalı toplumdaki mortalite ve hastalık risk etmenlerinin ilişkisine dayanmaktadır. DSÖ Asyalılar için sağlıklı BMI değerini  $23 \text{ kg/m}^2$  olarak kabul etmekte olup, 23.00-24.99  $\text{kg/m}^2$  arası BMI düzeylerinde daha fazla kilo almamaları önerilmektedir ve  $25 \text{ kg/m}^2$ 'nin üstü de pre-obez olarak kabul edilmektedir (62) (Tablo 2-6).

Tablo 2-6. DSÖ'ya göre BMI Sınıflandırması

BMI (kg/m <sup>2</sup> )		
SINIFLANDIRMA		
	TEMEL KESİŞİM NOKTALARI	GELİŞTİRİLMİŞ KESİŞİM NOKTALARI
Zayıf (Düşük Ağırlıklı)	<18,50	<18,50
Aşırı Düzeyde Zayıflık	<16,00	<16,00
Orta Düzeyde Zayıflık	16,00-16,99	16,00-16,99
Hafif Düzeyde Zayıflık	17,00-18,49	17,00-18,49
Normal	18,50-24,99	18,50-22,99 23,00-24,99
Fazla Kilolu	≥25,00	≥25,00
Pre-Obez	25,00-29,99	25,00-27,49 27,50-29,99
Obez	≥30,00	≥30,00
Obez I. Derece	30,00-34,99	30,00-32,49 32,50-34,99
Obez II. Derece	35,00-39,99	35,00-37,49 37,50-39,99
Obez III. Derece	≥40,00	≥40,00

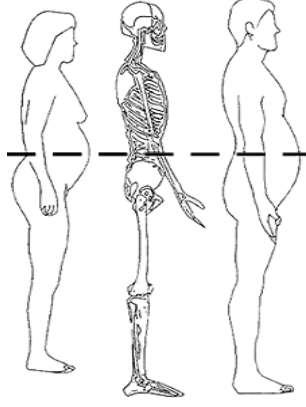
Çocukluk çağı obezitesinde ise, cinsiyet ve yaş önem arz ettiğinden BMI ölçümü tek başına yeterli görülmemektedir. Bu nedenle yaş ve cinsiyete göre hazırlanan persentil eğrileri kullanılmaktadır. Bir çocuğun persentil değeri onun aynı yaşlardaki 100 çocuk arasındaki sıralamasını göstermektedir. Eğer hesaplanan persentil değeri %85-95 arasındaysa fazla kilolu, <%95 ise obez olarak tanımlanmaktadır (Tablo 2-7). Dünya'da genelde DSÖ ve CDC tarafından çeşitli yaş grupları için hazırlanan persentil eğrileri kullanılmaktadır. Ancak, Türk çocuklarında ise Nevzi O ve ark. (63) tarafından oluşturulan persentil eğrileri obezite tanısında yardımcı olmaktadır.

Tablo 2-7. Persentil değerlerine göre çocukta BMI'nin yorumlanması

BMI persentili	Durum
<%5	Zayıf
%5-85	Normal
%85-95	Fazla Kilolu
>%95	Obez

Klinik uygulamada obezitenin tanısı ve tip tayini için BMI ile birlikte bel çevresi ölçümleri de kullanılmaktadır. Obezite Jinoid(kadın, armuttipi) ve android(erkek, santral, elma tipi) olarak ikiye ayrılmıştır. Bel çevresi ölçümünde; İliak(spina iliaca

anterior superior) çıkıntının tepe noktası ile palpe edilen en son kosta arasında kalan mesafenin orta noktasından geçecek şekilde ve normal ekspirasyon sonunda ölçülmesi önerilmektedir. Bu ölçüm yapılırken kişinin ayakta, kollar yanda ve ayakların bitişik olmasına dikkat edilmelidir (Şekil 2-12).



**Şekil 2-12. Bel çevresi ölçümü**

Bel çevresi ölçümünün kadınlarda  $\geq 88$  cm, erkeklerde  $\geq 102$  cm olması android obeziteyi yansıtmaktadır. Android obezite kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak görülmektedir. Bu nedenle hastalık riskinin en aza indirilmesi için; bel çevresi değerlerinin kadınlarda  $< 80$  cm, erkeklerde  $< 94$  cm olması önerilmektedir (64).

Aynı zamanda obeziteden şüphelenen kişilerden bu ölçümlere ek olarak çeşitli laboratuvar tetkikleri de istenmektedir. Bu laboratuvar tetkikleri arasında glukoz ölçümü, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, kortizol, TSH, ALT ve kreatinin ölçümü yer almaktadır. Sonuç olarak obezitenin tanısında; hastanın beslenme ve fiziksel aktivite yönünden anamnezi, fiziksel muayenesi, laboratuvar tetkikleri ve BMI ile bel çevresi hesaplamaları tanıda yardımcı olmaktadır.

### **2.6.2. Obezitenin Prevalansı**

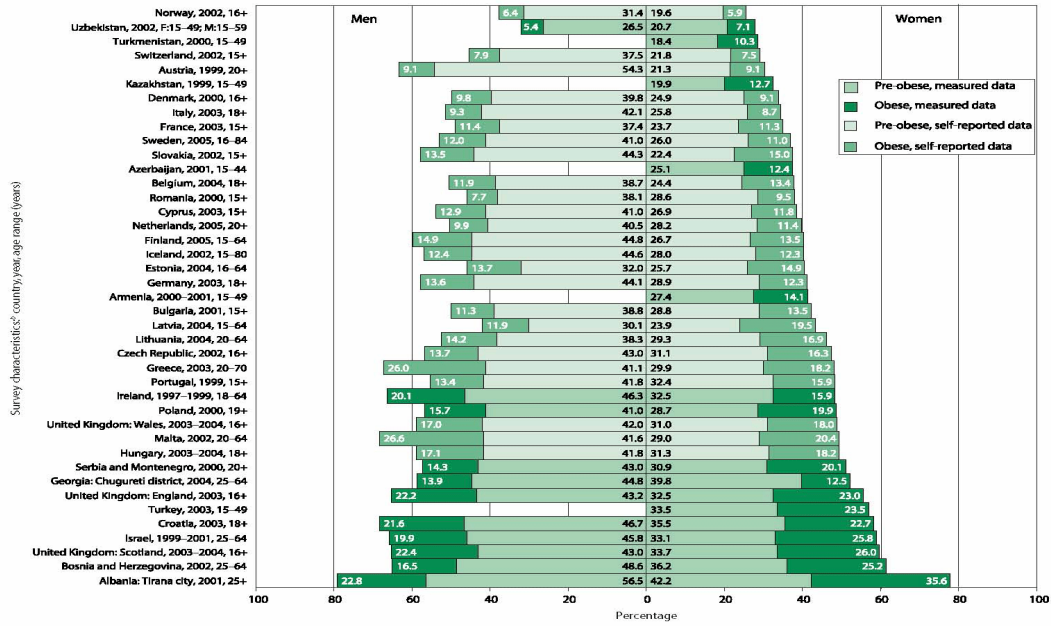
Obezite önceleri gelişmiş ülkelerle ilişkilendirilmiş olsa da günümüzde hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde en önemli sağlık sorunu olarak görülmekte ve yol açtığı hastalıklar nedeniyle de ölüm ile ilişkili sayılmaktadır. Küresel bir epidemi halini alan obezite; 1980 yılından bu yana ikiye katlanmış durumdadır. DSÖ'nun 2008 verilerine göre, 1.4 milyar erişkin fazla kilolu olup, bunlardan 200 milyonun üzerinde erkek ve 300 milyon kadın obez olarak tanımlanmıştır (65). 2011 verilerine göre ise, 5 yaş altı çocuklardan 40 milyondan fazlası ise fazla kilolu olduğu görülmüştür (65).

Aynı zamanda; Asya, Afrika ve Avrupa'nın 6 ayrı bölgesinde yapılan ve 12 yıl süren MONICA(Kardiyovasküler Hastalıkta Belirleyicilerin ve Eğilimlerin Çok Uluslu İzlenmesi) çalışmasında obezite prevalansında 10 yılda %10-30 arasında bir artış olduğu bildirilmiştir (64).

Obezitenin en sık görüldüğü Amerika Birleşik Devletleri'nde(ABD), Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi(CDC) tarafından yürütülen NHANES(ABD-Ulusal Beslenme ve Sağlık Araştırması) çalışmasına göre, 2003-2004 yıllarında obezite(BMI $\geq$ 30) prevalansı erkeklerde %31.1, kadınlarda %33.2, 2005-2006 yıllarında ise erkeklerde %33.3, kadınlarda %35.3 olarak saptanmıştır. Avrupa'da yetişkinler üzerinde yürütülen çeşitli çalışmalara göre fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde-%32-79 iken, kadınlarda ise %28-78; obezite prevalansı ise erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında değişmektedir (64).

OECD'nin(Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) tahminlerine göre; 2020 yılına kadar OECD'de yer alan 19 ülke genelinde obez dahil fazla kilolu oranındaki artış eğilimi devam edeceği öngörülmektedir. ABD, İngiltere, Avustralya'nın da fazla kilolu(BMI $\geq$ 25 kg/m<sup>2</sup>) oranının 2020 yılında %70'ler civarında olacağı tahmin edilmektedir (66).

Avrupa'da yetişkinlerde fazla kilolu olma prevalansı erkeklerde %32-79, kadınlarda ise %28-78 arasında değişmektedir. Arnavutluk, Bosna-Hersek ve İngiltere(İskoçya bölgesinde) fazla kilolu olma durumunun en yüksek olduğu ülkelerden sayılırken, prevalansın en düşük olduğu ülkeler ise Türkmenistan ve Özbekistan' dır. Bu ülkelerde obezite prevalansı erkeklerde %5-23, kadınlarda %7-36 arasında değişmektedir. DSÖ'nun verilerine göre, fazla kilolu olma ve obezite durumu Avrupa'daki yetişkinlerde Tip II diyabetin %80'inden, iskemik kalp hastalıklarının %35'inden ve hipertansiyonun %55'inden sorumlu tutulmaktadır ve her yıl 1 milyondan fazla ölüme sebebiyet vermektedir. Hiç bir önlem alınmadığı takdirde ve obezite prevalansındaki artışın 1990'lardaki hızıyla devam ettiği düşünüldüğünde, Avrupa'da 2010 yılına kadar 150 milyon yetişkin, 15 milyon çocuk ve adolesanın obez olacağı tahmin edilmektedir (67) (Şekil 2-13).



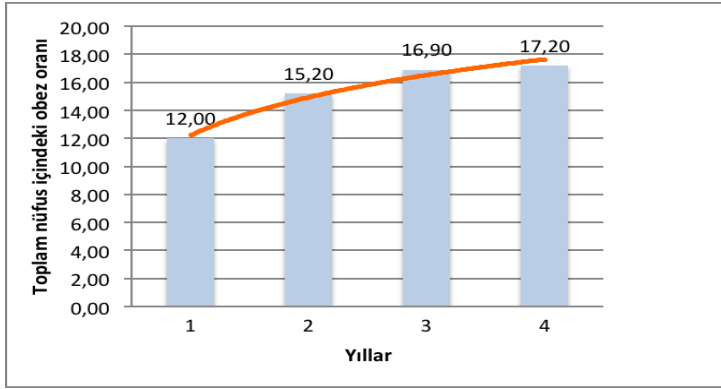
\* Overweight is defined as a BMI of  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  and obesity as a BMI of  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ . Overweight includes pre-obese and obese (7).  
 \* Inter-country comparisons should be interpreted with caution, owing to different data collection methods, response rates, survey years and age ranges.

## Şekil 2-13. DSÖ Avrupa Bölgesi yetişkinlerdeki fazla kilolu ve obezite prevalansı

Obezite eğilimi özellikle çocuklar ve adölesanlarda alarm verici düzeye gelmiş bulunmaktadır. Çocukluk çağında fazla kilolu olma ve obezite prevalansı bütün dünyada artış göstermekle beraber, Birleşik Devletler’de 6-17 yaş arasında fazla kilolu olma prevalansının giderek arttığı bilinmektedir. Bugün gelinen noktada çocukluk çağı obezitesi prevalansının 1970’lerdeki değerlerden 10 kat fazla olduğu bilinmektedir. ABD’de, CDC tarafından çocuklarda ve adölesanlarda obezite prevalansının National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasının değerlendirilmesi sonucunda 2003-2006 yıllarında 2-19 yaş grubu çocuk ve adölesanların %16,3’ünün obez (2000 yılı yaşa göre BMI büyüme eğrilerine göre değerlendirildiğinde) olduğu bildirilmiştir (67). Cinsiyet açısından prevalansına bakıldığında ABD’deki kız çocukların %13,7’ si, erkek çocukların ise %11,7’ sinin obez ya da fazla kilolu olduğu bilinmektedir (68). Obezitenin prevalansı genelde kız çocuklarında, erkeklere göre daha fazladır. Fazla kilolu olma sıklığı İngiltere, ABD ve Finlandiya’da kız çocuklarında daha yüksek iken; Avusturya, İtalya ve Finlandiya’da ise erkek çocuklarında daha yüksek olduğu görülmektedir (69).

Boy uzunluğu ve vücut ağırlığı ölçümü(BMI) ile güvenilir verilerin elde edildiği iki büyük uluslararası çalışma bulunmaktadır. Bunlardan birincisi Avrupa’da 2003 yılında 9 ülkede yürütülen ve 11 yaşındaki çocukları kapsayan “The Pro Children”

araştırmasıdır. Bu araştırmanın sonuçlarına göre fazla kiloluluk prevalansı, erkeklerde(%17) kızlardan(%14) daha fazla görülmektedir. Diğer büyük çalışma ise “Health Behaviour in School-Aged Children Survey(HBSC)” dir. 41 ülkede 11, 13 ve 15 yaş grubunda 2001-2002 yıllarında yürütülmüş olup, çalışmada 13 yaş grubunda kızların %24, erkeklerin %34’ünün fazla kilolu; 15 yaş grubunda ise kızların %31, erkeklerin %28’inin fazla kilolu olduğu saptanmıştır. Obezite oranı ise 13 ve 15 yaş kızlarda %5, erkeklerde %9 olarak saptanmıştır (9). Türkiye’de ise 2003 için 15 yaş üstü obez oranı % 12,0 iken 2008 yılına göre obez oranı %15,2’den, 2010’da 16,9’a, 2012 ise % 17,2’ye çıkarak yıllara göre arttığı gösterilmiştir (Şekil 2-14) (70).



**Şekil 2-14. Yıllara göre Türkiye’de 15 yaş üstü obezite oranları**

Türkiye’de de obezite prevalansı gelişmiş batılı ülkelerden aşağı kalmamakla birlikte özellikle kadınlarda %30 gibi belirgin yüksek oranlara ulaşmaktadır. Toplam 24.788 kişinin tarandığı Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması-I (TURDEP) çalışmasının 21 yetişkin sonuçları değerlendirildiğinde obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13, genelde ise %22.3 düzeylerinde tespit edilmiştir. Yaş dağılımına göre incelendiğinde prevalansın 30’lu yaşlarda arttığı, 45-65 yaşları arasında pik yaptığı görülmüştür. Obezite prevalansı kentsel alanda %23,8 iken kırsal alanda %19.6 olarak tespit edilmiştir. Ülke geneli değerlendirildiğinde doğu bölgelerinde obezite riskinin daha düşük olduğu görülmüştür. Santral obezite (bel çevresi kadında>88 cm, erkekte>102 cm) prevalansı kadınlarda %49, erkeklerde %17, genelde %35 oranında olduğu tespit edilmiştir. TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında Türk erişkin toplumunda 1998’de %22.3 olan obezite prevalansının %40 artarak 2010’da %31.2’ye ulaştığı görülmüştür. Kadınlarda obezite

prevalansı %44, erkeklerde ise %27 olarak saptanmış olup, son 12 yılda prevalansın kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 arttığı bildirilmiştir (71).

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA)'nın ülkemizde 5 yılda bir tekrarladığı 15-49 yaş grubu kadınlar ile yapılan çalışma sonuçları incelendiğinde; obezitenin kadın nüfusta giderek arttığı görülmektedir. Bu araştırma sonuçlarına göre 15-49 yaş grubu kadınlarda fazla kiloluluk(BMI=25-29.9 kg/m<sup>2</sup>) prevalansı 1998, 2003 ve 2008 yılında sırasıyla %33.4, %34.2 ve %34.4, obezite(BMI≥30 kg/m<sup>2</sup>) prevalansı ise %18.8, %22.7 ve %23.9 olarak bulunmuştur. Son 10 yıl içinde yapılan çalışmalarda kadınlardaki obezite sıklığında %5.1 artış gözlemlenmiştir (67). T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması(TBSA- 2010) sonuçlarına göre obezite sıklığı; 19 yaş ve üzerinde bireylerde %30.3 iken bu oran erkeklerde %20,5 ve kadınlarda %41 olarak bulunmuş ayrıca fazla kilolu olma oranı ise %34.6 olarak tespit edilmiştir (71).

## **2.7. Obezitenin Nedenleri**

### **2.7.1. Konvansiyonel Nedenleri**

Kişinin besinler ile aldığı enerjinin, harcanan enerjiden fazla olması obezitenin en önemli nedenlerinden sayılmaktadır. Bununla birlikte kahvaltı öğününün atlanması, fast food beslenme, gece atıştırmaları, yüksek kalorili yiyecekler, hızlı yemek, aşırı alkol tüketmek, öğün aralarında yağlı-karbonhidratlı besinleri tüketmek enerji dengesizliğine neden olarak fazla enerjinin vücutta yağa dönüştürülüp depolanması sonucu kilo artışına sebep olmaktadır. Son 10 yıl içerisinde obezite sıklığındaki bu artışın asıl nedeni; fiziksel güce dayalı yaşam tarzından inaktive yaşam tarzına geçiş ve yoğun kalorili besinlerin tüketilmesi olarak görülmektedir. Aynı zamanda son yıllarda, toplumların beslenmesinde yağdan, şükrozdandan, sodyumdan zengin, posadan fakir bir diyetin yer aldığı görülmekte, işlem görmemiş gıdaların tüketimi giderek azalmaktadır. Obezite gelişimindeki esas problem, diyetin yağ ve karbonhidrat kısmındaki dengesizliğinden kaynaklanmaktadır.

Obezite gelişmesinde beslenme ve fiziksel aktivite dışında çevresel, genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo-ekonomik, sosyo-kültürel etmenler de rol oynamaktadır. Kadınlarda obezite sıklığının, ileri yaşlarda erkeklerden daha fazla olduğu gözlemlenirken; eğitim düzeyi düşük gruplarda yüksek gruptan, gelir düzeyi

düşük grupta yüksek gruptan daha sık gözlenmektedir (72). Son yıllarda artan endüstrileşme ve şehirleşme, insanların yaşam tarzında önemli değişikliklere sebep olmaktadır. Bunların arasında yiyecek maddelerinin bol ve ucuz yani kolay erişilebilir olması ve fiziksel aktivitenin azalması başlıca nedenler arasında görülmektedir. Yiyecek maddelerinin yüksek oranda şeker ve yağ içermeleri, porsiyon büyüklüğü, hazır gıda tüketiminin artması ve “hızlı yemek” alışkanlığı da gerektiğinden fazla kalori alımına katkı sağlamaktadır. Oturarak yapılan işlerin artması, bilgisayar başında uzun zaman geçirmek, çalışma saatlerinin artması ve ulaşımın büyük ölçüde araçlarla gerçekleştirilmesi sonucunda fiziksel aktivite eksikliği ortaya çıkmaktadır. Bu özellikleri taşıyan çevreye obsejenik çevre adı verilmekte olup, obsejenik çevre morbid obezitenin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır (73).

Çevresel etkenlerin tartışmasız önemine karşılık, toplumun bir kısmının obeziteye genetik bir yatkınlığının olup olmaması da önem taşımaktadır. Irk ve etnik köken temelinde incelediğinde; Afrika kökenli Amrikalılar gibi bazı etnik gruplarda obezitenin daha yaygın olduğu saptanmıştır (74). Obezitenin genetiği ile ilgili öne sürülen ilk hipotezlerden biri, 1962 yılında genetik uzmanı James V. Neel tarafından Diabetes Mellitus(DM) hastalığının evrimsel olarak nasıl korunmuş olabileceğini açıklayan tutumlu gen hipotezidir (73). Bu hipoteze göre obeziteye yatkınlık oluşturan genler, yağ depolanmasını arttıran mekanizmalarla ilişkili ve açlık dönemlerinde sağkalm avantajı sağlamış olan genler olduğu düşünülmektedir. İştahın düzenlenmesiyle ilgili proteinleri kodlayan genlerde yer alan bozukluklar obezite fenotipine en sık sebep olan neden olarak görülmektedir. Tokluk algılamasında önemli bir rol oynayan leptin ve leptin reseptörlerindeki(ob geni) genetik bozukluklar obeziteye yol açmaktadır. Aynı zamanda, leptin eksikliği olan fare modelinde(homozigot ob/ob fareler) morbid obezite geliştiği görülmektedir (75).

Obez olmayan heterozigot fareler ise açlığa normal farelerden çok daha dayanıklı olup, bu farelerde vücut ağırlığı değişmediği halde yağ dokusunda artış gözlemlenmiştir. İnsanlarda ise; leptin eksikliğine yol açan genetik bozukluklar morbid obeziteye sebep olmaktadır. Leptin eksikliği olan kişilere leptin enjeksiyonu yapıldığında bozukluk gerileyebilirken, leptin reseptör eksikliği olan kişiler ise leptin tedavisine yanıt vermemektedir. Tokluk algılanmasıyla ilgili başka bir mekanizma ise  $\alpha$ -MSH ve bu hormonun reseptörü olan MC4R yer almaktadır. Bu proteinlerden



herhangi birinin eksikliğinin olması halinde obezite tablosuna yol açtığı düşünülmektedir (73). Ailesinde obezite hikayesi olan kişilerde ise, obezite riski ortalama iki-üç kat artmaktadır. Bu nedenle; ağırlık artışının otozomal olarak kalıtımla geçebildiği düşünülmektedir. Bazı araştırmacılar, obezite için tek gen hipotezini öne sürmüş olup belirlenen genlerin haritası çıkarılmış ve bu genlerde bazı mutasyonlar tespit edilmiştir. Belirlenen bu kromozomlar, 11 (11q21-q22) ve 3 (3p24.2-p22)' tür. Günümüzde edinilen bulgulara göre, OB geni 7q31.3 bölgesine yakın bulunmaktadır (76).

### 2.7.2. Enfektobezite

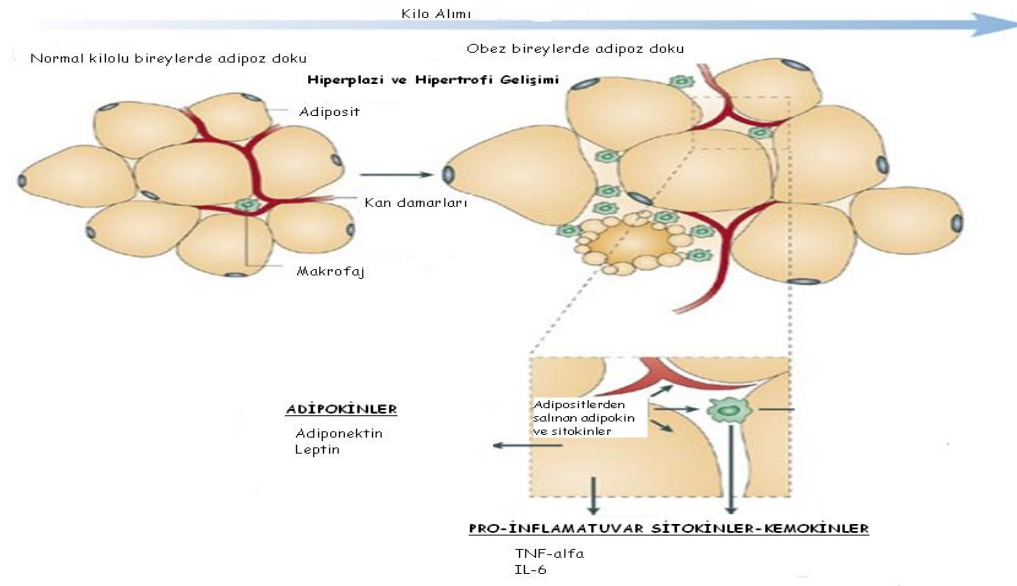
Son yıllarda obezitenin fizyopatolojisinde konvansiyonel nedenlerin yanı sıra, insan ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda bazı enfeksiyöz ajanlarında bu fizyopatolojide rol oynadığı düşünülmektedir. Bu enfeksiyöz ajanlar arasında insanlarda obezite ile ilişkisi olabileceği düşünülen ilk etken SMAM-1 virusu olmuştur. SMAM-1 özellikle kanatlı hayvanlarda immün sistemi baskılayıcı ve vücut yağ oranında artışa sebep olmasıyla bilinmesiyle beraber, insanlarda da benzer etki oluşturduğu gösterilmiştir (31, 32). Obezite-enfeksiyon ilişkisinde etken olarak genelde viruslar rol oynamaktadır (Tablo 2-8). Ancak Taurnbough ve ark.'nın (77) yaptığı çalışmaya göre; bağırsak florasında bulunan Firmicutes ve Bacteroides bakterilerinin de farelerin vücut yağında artışa neden olarak obeziteye yol açtığı gösterilmiştir.

**Tablo 2-8. İnsan ve hayvanlarda obeziteye yol açtığı düşünülen viruslar**

VİRUSLAR	İNSAN	HAYVAN
Rous-associated virus-7	-	+
Bornadisease virus	-	+
Scarpie ajanı	-	+
SMAM-1	+	+
Adenovirus 5	+	+
Adenovirus 9	+	+
Adenovirus 36	+	+
Adenovirus 37	+	+

2000'li yıllardan itibaren fare, tavuk ve insandıışı primatlarda yapılan deneysel çalışmalar sonucunda Adenovirusa ait bazı serotiplerin obeziteye neden olduğu ileri sürülmekte olup, obezite patogenezi üzerinde en çok araştırılan mikrobiyal etken Adenoviruslar olmuştur. Adv-36 başta olmak üzere Adv-5, Adv-9 ve Adv-37'nin enfektobezite ilişkisinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. *In-vitro* olarak yapılan

çalışmalarda, Adv-36'nın pre-adipositlere eğilim gösterdiği ve Adv-36'ya ait E4orf1 geni ile pre-adipositlerin adipositlere farklılaşmasına katkıda bulunarak adipoz dokuda hipertrofi ve hiperplazi gelişmesine sebep olduğu görülmüştür. Enfekte olan adipositlerin transkripsiyon faktörleri ile enzimlerin değişimine neden olmasıyla trigliserid birikimi meydana gelmektedir. Aynı zamanda, endokrin bir organ olarak görev yapan, adipoz dokunun salgıladığı ve açlık-tokluk mekanizmasında önemli bir rolü olan leptin; hiperplazi ve hipertrofi gelişimi sonucunda plazmadaki miktarı artış göstermektedir. Plazmada serbest leptinin aşırı artışı; leptin direnci gelişmesine neden olmakta ve hipotalamusa tokluk sinyalinin iletilmemesi sonucu kişide obezite devam etmektedir. Hiperplazi ve hipertrofi sonucunda leptinin aksine adiponektin miktarı azalmakta ve insülin direncinin gelişmesine katkı sağlamaktadır. Adipoz dokudan salınan pro-inflamatuvar sitokinler ise, obezitede artış göstermektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin adipoz dokudan normalden fazla salgılanması obezite ile birlikte gelişen sekonder hastalıkların temelini oluşturduğu düşünölmektedir (Şekil 2-15).



Şekil 2-15. Normal kilolu ve obez bireylerde adipoz dokunun şematik yapısı

## 2.8. Obezite İle İlişkili Hastalıklar

Adipositler bir endokrin bez gibi davranmaktadır. Bu hücreler salgıladıkları 80'e yakın adipokinler(TNF, IL6, leptin, adiponektin, anjiyotensinojen, rezistin gibi) aracılığıyla kişilerde obezite ile birlikte gelişen komplikasyonlara zemin hazırlamakta

ve obezitenin devamlılığına katkı sağlamaktadır. Obezite ile birlikte gelişen bu komplikasyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2-9) (78).

**Tablo 2-9. Obezite ile birlikte gelişen hastalıklar**

<b>SİSTEM</b>	<b>İLİŞKİLİ SAĞLIK SORUNU</b>
<b>Kardiyovasküler Sistem</b>	Hipertansiyon, Koroner kalp hastalığı, Serebrovasküler hastalık, Derin ven trombozu, Konjestif kalp yetersizliği, Koroner arter hastalığı
<b>Nörolojik Sistem</b>	İnme, Subaraknoid kanama, Periferik ve tuzak nöropatiler
<b>Metabolik/Endokrin</b>	Dislipidemi, İnsülin direnci, Tip 2 Diabetes mellitus Hiperürisemi, Artmış adrenokortikal aktivite, Değişmiş dolaşan seks steroidleri, Gut Hastalığı
<b>Solunum Sistemi</b>	Primer alveoler hipoventilasyon, Obstrüktif uyku apne sendromu, Disapne
<b>Sindirim Sistemi</b>	Hiatus hernisi ve reflü, Safra taşları, Karaciğer yağlanması, Kolorektal kanser, Hemoroit
<b>Hareket Sistemi</b>	Osteoartrit, Sinir sıkışması, Düşmeye eğilim
<b>Genitoüriner Sistem</b>	Proteinüri, Üriner taş, Stres inkontinansı, Endometriyal kanser, Prostat kanseri, Fertilite azalması, Gebelik komplikasyonları, Polikistikover sendromu, Meme kanseri, Jinekomasti
<b>Deri</b>	Lenfödem, Ter döküntüleri, Akantozis nigrikans, Enfeksiyon
<b>Psikososyal</b>	Depresyon, Anksiyete

## 2.9. Obezitenin Tedavisi

Obezite tedavisindeki amaç; ya alınan enerjiyi azaltmak veya harcanan enerjiyi arttırmak ya da her ikisini uygulayarak sistemin enerji dengesini düzeltmektir. Tedavide genel amaçlar; vücut ağırlığının azaltılması, uzun dönemde vücut ağırlığının daha aşağı düzeyde tutulmasını sağlamak, daha fazla kilo alınmasının önüne geçmek ve kilo alınmasıyla ortaya çıkabilecek diğer hastalık risk faktörlerinin kontrol altında tutmaktır. Hastanın tedavisine yönelik etkin tıbbi yaklaşımlarda; diyet düzenlemesi, fiziksel aktivitelerin artırılması, davranışçı tedavi, farmakolojik tedavi ile bunların kombine şekilde uygulanması esas alınmaktadır. Düşük kalorili diyet, fiziksel aktivitelerin artırılması ve davranış terapisini içeren kombine bir tedavi, kilo verme ve kilonun korunmasına yönelik en etkin yöntem olarak uygulanmaktadır (79). Cerrahi tedaviye ancak son çare olarak başvurulmaktadır. Bu tedavide öncelikle vücudun %10 ağırlığı

kadar kilo verilmesi için çalışılmaktadır. Eğer başarı sağlanırsa kilo kaybı işlemi altı aylık dönemlerde haftada 0,5–1 kg olacak şekilde uygulanır ve 6 ayın sonunda hastanın o anki ağırlığı baz alınarak kilo kaybetme hedefi yeniden gözden geçirilmektedir (79).

### **2.9.1. Diyet Tedavisi**

Başarılı bir diyet programını planlamak için ilk aşamada nutrisyonel anamnezin alınması gerekmektedir. Hastanın anamnezinde bireyin yediklerinin miktarı, kaç öğün beslendiği, öğünlerinin süresi, sıklıkla tercih ettiği ve sevmediği besinler, hangi duygu ve düşünce ile yemek yediği, uyguladığı pişirme ve hazırlama yöntemleri sorgulanmaktadır. Beslenmenin yanında bireyin fiziksel aktivite düzeyi de anamnezde bildirilmesi gerekmektedir. Diyet tedavisine geçmeden önce bireyin günlük kalori ihtiyacının hesaplanması yapılmaktadır ve diyetin enerjisi bireyin ağırlık ve boy ölçümleriyle fiziksel aktivite düzeylerine göre bireysel olarak planlanmaktadır. Tavsiye edilen bireyin günlük kalori ihtiyacı dinlenme halindeki vücut enerji tüketimi(Resting Energy Expenditure-REE) hesaplanarak tahmin edilmektedir (79).

$$\text{Erkekler için REE} = 10 \times \text{ağırlık(kg)} + 6,25 \times \text{boy(cm)} - 5 \times \text{yaş} + 5$$

$$\text{Kadınlar için REE} = 10 \times \text{ağırlık(kg)} + 6,25 \times \text{boy(cm)} - 5 \times \text{yaş} - 161$$

Bireyin günlük enerji alımı, haftada 0.5- 1 kg ağırlık kaybını sağlayacak şekilde hazırlanan diyeti temelde yağsız vücut kitlesinden daha az, yağ kitlesinden daha çok kaybetmeyi sağlamaktadır. Hazırlanan diyet programlarında bireyin bazal metabolizmasının altında enerji verilmemesine dikkat edilmelidir. Kilo kaybını sağlarken mümkün olduğu kadar yüksek enerjili(en az bazal metabolizma düzeyinde) diyetlerle kişilerin uzun zamanda kilo kaybının sağlanması gerekmektedir.

Amerikan Kalp Derneği(American Hearth Association-AHA) ve Diyabet Derneği(American Diabetes Association-ADA)'ne göre; besinlerden alınan enerjinin % 55-60'ının karbonhidratlardan, % 25-30'unun yağlardan ve % 15-20'sinin proteinlerden alınması gerekmektedir (80).

### 2.9.2. Davranış Tedavisi

Obezite tedavisinin önemli basamaklarından birisi de yeme alışkanlığının düzenlenmesi ve yaşam tarzında davranış değişikliğinin sağlanmasıdır. Obeziteye ya da fazla kilolu olma durumuna neden olan yemek yeme ve fiziksel aktivite ile ilgili istenmeyen davranışları, istenen davranışlarla değiştirmek veya istenmeyen davranışları azaltmak, ayrıca istenen davranışları pekiştirerek yaşam tarzı haline gelmesini sağlamak amacıyla uygulanan tedavi şekline “Davranışçı Tedavi” denilmektedir. Davranış değişikliği tedavisindeki amaç, yaşam boyu sürecek davranış değişikliğini oluşturmak ve böylece ağırlık kaybının korunmasını sağlamaktır. Davranış değişikli tedavisi süresinin en az 16 hafta, tedavi sonrasında ağırlığın korunma süresinin ise en az 1 yıl olması gerektiği belirtilmektedir (81).

### 2.9.3. İlaç Tedavisi

Diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliğine ilave olarak ilaç tedavisi fazla kilolu ve obez hastaların tedavisinde kullanılmaktadır. Ancak ilaçların etkinliği, güvenilirliği, tedavi sırasında kilo vermenin yavaşlaması ve plato yapması, ilaç kesilince tekrar kilo alınması gibi sorunlar obezitede ilaç tedavisinin kısıtlayıcı nedenler arasında sayılmaktadır. İlaç tedavisi; BMI>30 kg/m<sup>2</sup> olanlar, BMI 27-29,9 kg/m<sup>2</sup> olup ilave morbiditesi olanlar ve gastrointestinal bypass cerrahisi planlanan hastalarda yararlı olmaktadır (82).

İlaç tedavisinin ilk ayında kilo kaybının 2 kg’ı geçmesi, 3-6. aylarda bazal kilonun % 5’inin verilmesi ve bu seviyede kalması etkili bir tedavi olarak nitelendirilmektedir. Kilodaki % 5-10’ luk kayıp diyabet ve kardiovasküler hastalıklar için oluşan riski belirgin olarak azaltmaktadır. Ancak ilaç tedavisi ile obezitede küratif bir sonuç sağlanamamakla birlikte, tedavi sırasında maksimal tedavi yanıtı sağlandıktan sonra kilo kaybı durmaktadır. Bu nedenle bazı kişilerde ilaç tedavisi kesildikten sonra tekrar kilo alma durumu da ortaya çıkabilmektedir.

Günümüzde, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından obezite tedavisinde onayı olan ilaçlar; fentermin, dietilpropion, fendimetrazin, benzfetamin, orlistat, lorcaserin, fentermin/topiramet-Extended Release (ER) kombinasyondur. Bu ilaçlardan yalnızca orlistat, lorcaserin, fentermin/topiramet-

ER, FDA tarafından  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  olan hastalar için uzun süreli kullanım onayı bulunmaktadır. Diğerlerinin yalnızca kısa süreli (birkaç hafta) kullanım için onayı bulunmaktadır (83). Benzfetamin ve dietilpropion,  $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$  olup obeziteye bağlı ilave bir komorbiditesi (hipertansiyon, diyabet) olan hastalarda da kullanılabilir.

#### 2.9.4. Cerrahi Tedavi

Obezite cerrahisinde ana hedef kitle  $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$  (Sınıf III ve IV obeziteye sahip) ve obezite ile gelişen komplikasyonlara sahip olan bireylerdir. Ayrıca cerrahi opsiyon diğer yöntemlerin başarısızlığa uğraması ve hasta yüksek oranda morbidite ve mortalite riskine sahip olması halinde değerlendirilebilmektedir. Bariyatrik cerrahiye; endokrinolog, obezite cerrahisiyle ilgilenen cerrah, psikiyatrist, gastroenterolog ve kardiyologun bulunduğu bir kurul tarafından karar verilmektedir. Bölgesel yağ alma gibi cerrahi uygulamaların (liposuction vb.) obezite tedavisinde yeri bulunmamaktadır (64). Vertikal band gastroplastisi gibi cerrahi tekniklerin yapılması vücutta %25'lik bir kilo kaybına neden olmakla beraber, cerrahi ölüm riski ise %1 civarındadır (79).

#### 2.10. Obezite ile İlişkili Adipokinler

Önceleri adipoz dokunun trigliserid depolaması ve termogenezi sağlaması gibi rollerinin olduğu düşünülürken, bu rollerinin dışında birçok biyoaktif peptid ve hormon salgılamasının anlaşılmasıyla son yıllarda adipoz doku "aktif bir endokrin bez" olarak görülmektedir. BYD'den salınan bu peptidler sitokinler ile benzer özellik gösterdikleri için bu peptidlere "adipositokin" ya da "adipokin" adı verilmiştir.

Adipoz doku matür adipositler, pre-adipositler fibroblastlar ve makrofajlar gibi pek çok hücre tipinden meydana gelmektedir. Bu hücrelerin bazıları adipokin sekresyonunda aktif rol alırken bazıları pasiftir. Depo yağların adipokin sentezi ise daha fazla olmaktadır. Ancak dolaşımdaki adipokinlerin tamamı adipoz dokudan kaynaklanmaktadır (84). Adipoz dokudaki adipositler tarafından salınan ve obezite açısından önem arz eden adipokinler leptin ve adiponektindir. Adipoz dokudan salınan diğer adipokinler ise Tablo 2-10'da gösterilmiştir.

**Tablo 2-10. Adipoz dokudan salınan leptin ve adiponektin dışı diğer önemli adipokinler**

DİĞER ADİPOKİNLER		
Apelin	Visfatin	Omentin
Resistin	Vaspin	Makrofaj İnhibitör Faktör (MIF)
Adiposit Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (A-FABP)	Tümör Nekrozis Faktör (TNF- $\alpha$ )	Asilasyon Stimüle Edici Protein (ASP)
Grelin	İnterlökin-6 (IL-6)	Metalotionin
Obestatin	Adipsin	Aquaporin Adipoz (AQPap)
Renin Anjiyotensin Sistemi (RAS) Proteinleri	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1)	Transforming Büyüme Faktörü- $\beta$ (TGF- $\beta$ )
Prostaglandin (PG I <sub>2</sub> ) ve Prostaglandin F <sub>2<math>\alpha</math></sub>	Solubl Tümör Nekroz Faktör Reseptörü (s-TNFR)	Vasküler Endotel Büyüme Faktörü (VEGF)
C Reaktif Protein (CRP)	İnterlökin-1R $\alpha$	İnterlökin-1R $\beta$
Serum Amiloid A (SAA-3)	Apolipoprotein E (apo E)	Pentoksifilin (PTX)
$\alpha$ -1 Asit Glikoprotein (Orosomukoid)	FIAF (Fasting-Induced Adipose Factor)	Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF)
Kolesteril ester transfer proteini (CETP)	Lipoprotein lipaz (LPL)	Adipophilin
IL-8, IL-10 ve IL-18	Tip IV Kollojen	

### 2.10.1. Leptin

1994 yılında Zhang ve ark. tarafından keşfedilmiş ve obezitenin fenotipinden sorumlu obez gen klonu (ob/ob) olduğu bildirilmiştir (85). İnsan *ob gen* kromozomu 7q31'de yer almaktadır ve yapısı sitokinlere benzeyen 167 aminoasit içeren, 16 kilodalton (kDA) ağırlığında bir protein olan leptin hormonunu sentezlemektedir.

Leptin, latince zayıflatıcı anlamında olan leptos kelimesinden türetilmiş olup, ob gen tarafından üretildiği için fizyologlar tarafından ob protein de denilmektedir (86). Vücutta başlıca adipoz dokuda sentezlenen leptin'in, bir miktar plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı bilinmektedir. Leptin; serbest ve proteine bağlı olmak üzere kanda iki formda bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle; leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir (87). Serum düzeyi 1-10 ng/ml arasında değişmektedir (88). Ob geni 3 egzon ve 2 intron'dan oluşmuştur ve glukokortikoid yanıt elemanı ile birkaç cAMP yanıt elemanı içermektedir. Yağ dokusundaki Ob mRNA'nın turnover hızı çok yüksektir(yarı ömrü yaklaşık 2 saat).

Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü ise yaklaşık 30 dakika olup, pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanmaktadır. Diurnal bir ritme sahip olup, sabah erken saatlerde pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere inmektedir (89). Serum düzeylerinin ise kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni ise, kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve ciltaltı/visseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır.

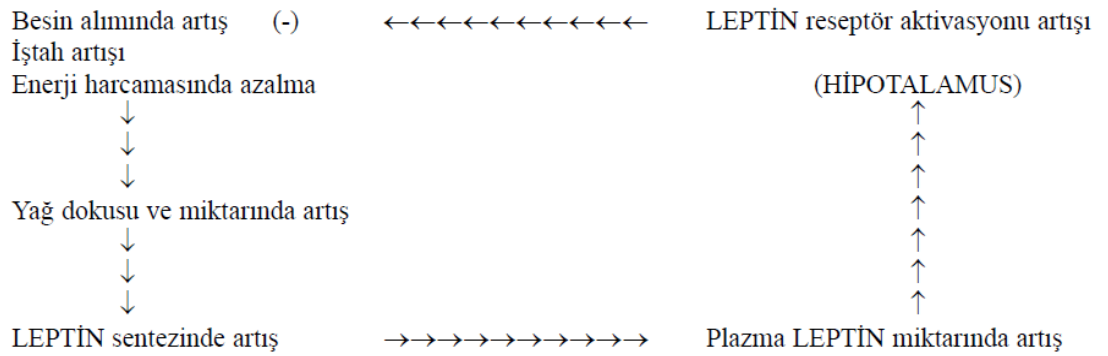
Leptin, sitokin ailesine olan aşırı benzerliği sebebiyle klas 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik göstermekte olup, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (90). Bilinen tüm leptin reseptörleri aynı genin varyantlarıdır. Buna göre leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahip olup, en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına karşın vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) daha az miktarlarda saptanmışlardır. Kısa form reseptörler (OB-Ra) ise intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar. Bu yüzden, sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular ise böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapillerleridir. OB-Ra reseptörlerinin, beyin kapillerleri ve pleksus koroideus'da çok sayıda bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (90).

Leptinin vücuttaki başlıca görevi, beyin(özellikle hipotalamus) üzerine negatif "feedback" etki yaratarak gıda alımını ve enerji metabolizmasını düzenlemek ve obezite gelişmesine engel olmaktır (91). Ayrıca, metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogenezis'de de çok önemli rolleri olduğu anlaşılmıştır. Leptinin ana etki mekanizması Nöropeptit-Y (NPY) üzerinedir. Birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan NPY'nin arkuat nükleus'dan salınımını ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Aynı zamanda;  $\alpha$ MSH yapımını stimüle ederek besin alımını da azaltmaktadır (92). Leptin hipotalamus paraventriküler nöronlar aracılığı ile otonom sistemi aktive etmesi sonucunda enerji harcanmasını ve hipofiz ön ve arka lob fonksiyonlarını arttırmaktadır (93). Leptin enerji dengesi değişikliklerini açlık ve tokluk sinyalleri oluşturup akut olarak düzenleyen bir sensör görevi görürken aynı zamanda beslenme durumuna göre plazmadaki



konsantrasyonunu ayarlayarak vücut yağ miktarı ve kişinin olması gereken ağırlığını ayarlamaktadır (94). Normal sağlıklı bireylerde enerji alımı ve harcanması denge halindedir ve bu nedenle vücut ağırlığı değişmez. Leptin yağ hücresinde TNF $\alpha$  ile birlikte yağ dokusu trigliserid depolama miktarını sabit tutmaya çalışarak dengelemektedir. Enerji dengesi bozulduğunda leptin bir sensoryal rol oynayarak plazmada artmakta veya azalmaktadır (Tablo 2-11). Fakat çevresel (günlük diyet, fiziksel aktivite, stres, psikolojik durum gibi...) ve genetik faktörler nedeniyle iştah artması ile enerji harcamasındaki azalma vücut yağ dokusu miktarını, plazma leptin miktarını artırır ve leptin vücut ağırlığının düzenlenmesinde görevli olan “set point’i” merkezi sinir sistemi aracılığı ile belirli bir noktada sabit tutmaya çalışmaktadır (94).

**Tablo 2-11 . Leptin salgılanması, yağ hücresi ve hipotalamus arasında negatif feedback mekanizması (95)**



Genel olarak, obezite yüksek leptin düzeyleriyle birlikte seyretmektedir. Vücut kitle indeksi (BMI)>30 obezlerde normal bireylere göre 3 misli fazla leptin bulunmaktadır. Plazma leptin düzeyinin vücut ağırlığındaki artışı bağlı olarak logaritmik bir artış göstermektedir. Obez bireylerde BMI arttıkça BOS/plazma leptin oranında azalma görülmekte olup, beyne geçen leptin miktarı azalmaktadır (94). Obezlerde kan plazma leptin düzeyinin yüksek olmasına karşın ya leptin taşıyıcı sisteminde defekt vardır ya da merkezi sinir sisteminde leptin reseptörüne direnç gelişmiştir (96). Bu nedenle; ne endojen yüksek leptin düzeyleri, ne de dışardan leptin uygulanması genel obezitede etkin bir tedavi yöntemi değildir. Genetik olarak leptin gen mutasyonu olan ob/ob sıçanlarda obezite, hiperfaji ve insülin direnci görülmektedir (64). Yine aynı durumda hipotalamo-hipofizeradrenal aks aktive olurken, hipotalamo-

hipofizertiroid ve gonadal akslar süprese olmaktadır. Nitekim leptin gen mutasyonuna sahip insanlarda da pubertal gelişme olmamaktadır (97).

Leptin kadın üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırmakta olup, gebelik için de gerekli bir hormon olarak görülmektedir. Kronik hiperleptineminin arter kan basıncını yükselttiği bilinmektedir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi arttırması olduğu kabul edilmektedir (98). Yağ dokusu dışındaki dokulara serbest yağ asidlerinin girişini ve bu dokularda yağın birikimini önlediği düşünülen leptin bu açıdan anti-steatotik bir hormon olarak da görülmektedir.

Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiyogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır. Malnütrisyon ve leptin eksikliğinde görülen immün fonksiyon bozukluğunu leptin replasmanı normale çevirmektedir. Leptin ayrıca hemotopoetik hücrelerin proliferasyonu ve diferansiyasyonunu, immün hücrelerde sitokin üretimini ve makrofajların fagositoz yapmasını arttırmaktadır, T-hücre cevabını düzenlemekte olup, endotelyal hücrelerde büyümeyi ve anjiyogenezi uyarmakta ve yara iyileşmesini de hızlandırmaktadır (99). Leptin sempatik sinir sistemi aktivasyonu yoluyla indirekt olarak kemik kitlesini de azaltmaktadır.

### **2.10.2. Adiponektin**

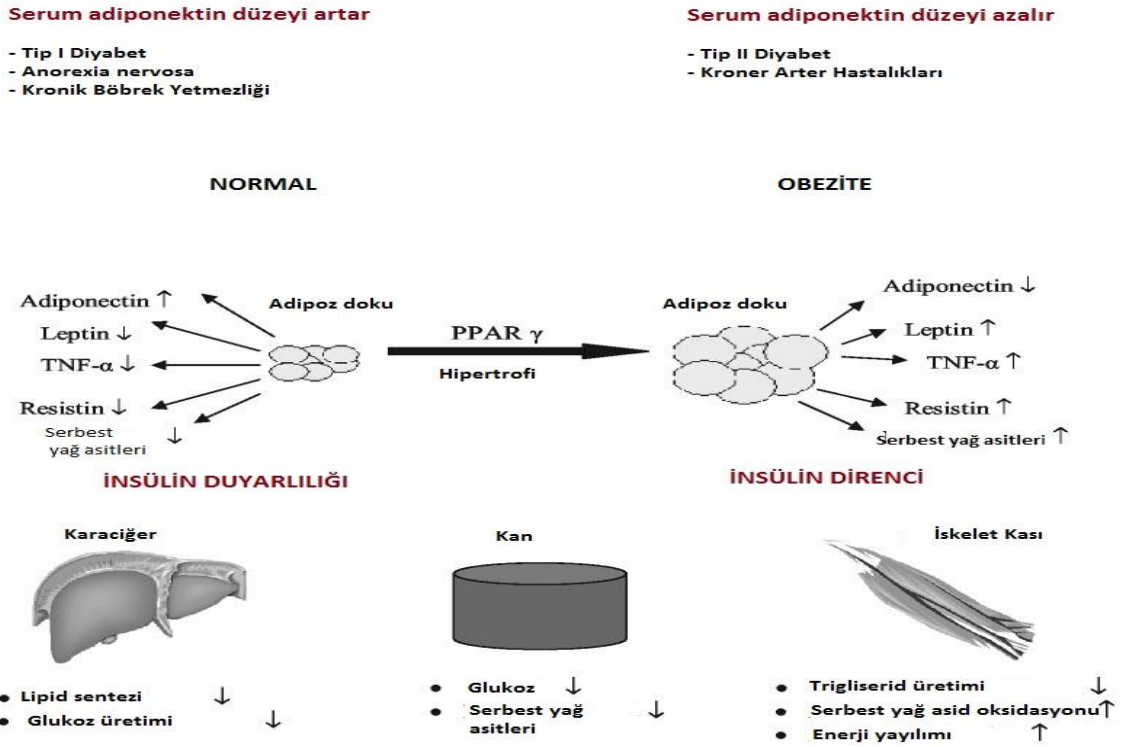
Adiponektin 1990'lı yıllarda bağımsız dört grup tarafından farklı methodlar kullanılarak karakterize edilmiştir. Adiponektin cDNA' sı insan adipoz dokusundan izole edilmiş olup, apM1 (adipose most abundant gene transcript 1) adı verilmiştir (97, 100). Scherer ve ark (101) ise; klonlanmış fare adiponektin cDNA' sı ve Acrp30 (adipocyte compement-related protein of 30 kDA) olarak adlandırılan ilgili proteinin preadipositlerin hızla adipositlere farklılaşması sırasında up-regule olduğunu keşfetmiştir. Daha sonra AdipoQ (gelatin binding protein) adıyla fare ve sıçanlarda yine aynı protein tespit edilmiştir (102). Son olarak adiponektin, Nakono ve ark (103) tarafından insan plazmasından izole edilmiş ve GBP28 (gelatin binding protein of 28kDA) adını almıştır.

Yaklaşık 30 kDA ağırlığında, 244 aminoasitlik bir polipeptid olan adiponektin geni insanlarda 3q27 kromozomunda yer almaktadır (104). Kromozomda bulunduğu lokusun tip 2 diyabet ve vücut yağlanmasıyla sorumlu tutulan lokusa da yakın olduğu bilinmektedir. Adiponektinin kollajen yapının hakim olduğu bir N-terminal kısmı ile

globular yapının hakim olduğu C-terminal kısmı bulunmaktadır (97). Bu molekül Tip IIV ve Tip X kollajen ile kompleman sistem elemanlarından olan C1q ile homolog sekansı paylaştığından dolayı benzer özellik göstermektedir (104). Aynı zamanda, globular C terminal kısmının üç boyutlu yapısı primer düzeyde hiçbir homolog sekansı olmadığı halde TNF- $\alpha$  ile benzerlik göstermektedir (104). İnsan plazmasında adiponektin trimer, hegzomer ve yüksek molekül ağırlıklı form olmak üzere üç formda görülmektedir. 27kDA ağırlığında olan C-terminal bölgesi çok düşük miktarda da olsa insan plazmasında bulunmuştur ve bu formun biyolojik aktivitesinin çok daha fazla olduğu bilinmektedir. Normal koşullar altında adiponektin geni adipoz dokuda eksprese edilir. Ancak, adiponektin mRNA' sını IL-6 ya da karbontetraklorür tedavisi sonrasında hepatositlerde de görülebilmektedir (104). Adiponektinin dolaşımdaki konsantrasyonu 3-50  $\mu\text{g/ml}$  arasında olup, total plazma proteinlerinin yaklaşık olarak %0.01' ini oluşturmaktadır (105).

Adiponektinin, AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere bilinen iki reseptörü bulunmaktadır. Adipo R1 çizgili kasda eksprese olurken, AdipoR2 karaciğerde eksprese olmaktadır (97). Adiponektin sentezi ve sekresyonu birkaç mekanizma tarafından düzenlenmekte olup, adiponektin sentezinin regülasyonuna, nükleer hormon reseptör süperfamilyasına ait olan, PPAR- $\gamma$  (peroxisome poliferior activated reseptors) katılmaktadır. PPAR- $\gamma$ 'nın agonistleri (fibratları) fonksiyonel leptin reseptör eksikliği olan obez db/db farelerin BYD'lerindeki adiponektin mRNA zenginliğini azalttığı bilinmektedir Ayrıca PPAR- $\gamma$  agonisti ile kronik tedavi, bu obez modellerde adiponektin ekspresyonunu azaltmaktadır. PPAR- $\gamma$ 'ın aktivitesinin azalması, yüksek yağ içerikli diyete bağlı tip II diyabet ve obeziteye karşı koruma sağlamaktadır. Adiponektin karaciğerdeki lipit sentezini ve glukoz üretimini azaltarak kanda glukoz ve serbest yağ asidinin konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır.

Aynı zamanda trigliserid üretimini azaltırken kaslardaki yağ oksidasyonu ve enerji dağılımını da arttırmaktadır (106) (Şekil 2-16).



**Şekil 2-16. Adiponektinin etki mekanizması**

BYD tarafından sentezlenen TNF- $\alpha$  insülin reseptör sinyaline müdahale ederek insülin direncine katkı sağlamaktadır. Adiponektinin plazmada normal konsantrasyonda iken TNF- $\alpha$  sekresyonunu baskılamaktadır ancak plazmadaki düşük konsantrasyonu ise monosit ve makrofajlardan TNF- $\alpha$  sekresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (107). İnsülin ve IGF-1'de BYD'deki adiponektin sentezini arttırmaktadır (107). Adiponektinin kas üzerine etkisi aracılığıyla lipid konsantrasyonunu düşürerek hepatositlerde insüline karşı duyarlılığın artmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle hastalara adiponektin uygulanması ile insülin duyarlılığı ve glukoz toleransına yol açabileceği ve obezite ile ilişkili hipergliseminin düzeltilebileceği tartışılmaktadır.

Adiponektin ekspresyonu subkutan yağ dokusunda visseral yağ dokusundan daha fazla olduğu bilinmektedir. Plazma adiponektin düzeyleri ise kadınlarda erkeklere göre belirgin olarak daha yüksektir (97). Adiponektin düzeyleri BMI, vücut yağı oranı, bel-kalça oranı ve intraabdominal yağ miktarıyla negatif korelasyon göstermektedir. Bu nedenle; adiponektin sentezi ve sekresyonu fazla kalori varlığında azalmaktadır. Ayrıca leptin bozukluğu ya da direnci muhtemelen adiponektin azalmasıyla ilişkili olarak görülmektedir (108). BYD'deki adipositler yüksek yağlı diyetlere bağlı olarak hacimce genişlediğinde adiposit hipertrofisi gelişmektedir. Bu nedenle obezitenin erken

safhasında henüz küçük adipositler aktifken adiponektin düzeyinin arttığı, adipositlerin hipertrofik hale geldiği uzun süreli obezite durumunda ve Tip 2 diyabette ise azaldığı bilinmektedir (109). Kilo verildiğinde ise düzeyleri artmaktadır. Kilo vermeksizin düzenli olarak yapılan egzersizin insülin direncinde iyileşmeye yol açtığı ancak adiponektin düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (110). Adiponektin konsantrasyonu açlıkta daha yüksek iken yemekten sonra düzeyi düşmektedir (105). Tip I diyabet ve anorektik hastalarda adiponektin düzeylerinin artış gösterdiği belirtilmiştir. Plazmadaki düşük adiponektin konsantrasyonunun kronik arter hastalığının yanı sıra bazı kardiyovasküler risk faktörleri, yüksek kan basıncı, obezite ve tip II diyabet ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.

Adiponektin besin alınımını azaltmasının yanında termogenezi artırarak kilo kaybına da yol açmaktadır. *In-vitro* olarak, leptinin etkilerine zıt bir şekilde, adiponektin miyelomonositler seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe etmektedir. Ayrıca B lenfositlerin gelişimini bloke ederek, olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılamaktadır. Adiponektinin bu fonksiyonu göz önüne alındığında, hematopoez ve immünite üzerinde de etkisi olduğu görülmektedir. Damar duvarında ise, TNF- $\alpha$  üretimini baskılayarak VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerini azaltarak ateroskleroza karşı koruma sağlamaktadır. Adiponektin vasküler intimada kollojen I, III ve V'e özgün olarak bağlanarak, özellikle de hasara uğramış damar duvarında birikmesi ile zedelenmiş damarın tamirinde rol oynadığı düşünülmektedir (111).

Adipositler tarafından salınan bu sitokinin tüm fonksiyonları göz önüne alındığında; anti-enflamatuvar, anti-diyabetik, anti-fibrotik ve özellikle endotel hücrelerde ve makrofajlarda antiaterojenik etkisinin olabileceğini öngörülmektedir (106).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Alanı ve Tasarımı

Çalışmamız Haziran 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında kesitsel ve olgu kontrol temelli olarak planlanmış olup, randomize şekilde yürütülmüştür. Bu tarihler arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran obez tanısı almış 71 hasta ile aynı polikliniğe başvuran normal kiloya sahip 69 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak alındı. Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu olgularından alınan serum örneklerinde Adv-36'ya karşı gelişen nötralizan antikorların varlığı ve serum leptin ve adiponektin düzeyleri serolojik yöntemler ile belirlenmek üzere yürütülen çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 04.07.14 tarihli 114279 no'lu onay kararı ile İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri(BAP) Birimi tarafından 22.09.14 tarihli 45830 no'lu, tez projesi kapsamında desteklendi.

Çalışmanın laboratuvar aşamasında; Adv-36'ya karşı gelişen nötralizan antikor varlığının serum nötralizasyon yöntemi ile saptanması İ.Ü. Veteriner Fakültesi, Viroloji Bilim Dalı, Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda araştırmacı olarak tarafımın da aktif katılımıyla gerçekleştirildi. Serum leptin ve adiponektin düzeylerinin belirlenmesine yönelik ELISA temelli leptin ve adiponektin testleri ise; İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Seroloji/ELISA Laboratuvarı'nda yapıldı.

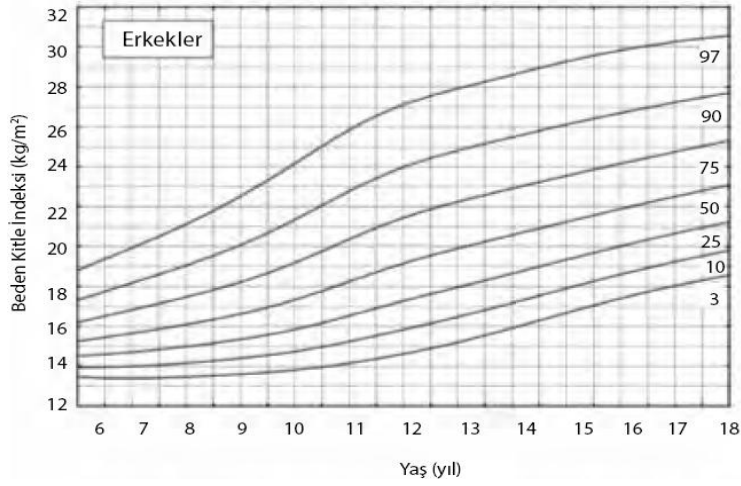
#### 3.2. Çalışma Grupları

Çalışma farklı iki grup üzerinde gerçekleştirilmiştir.

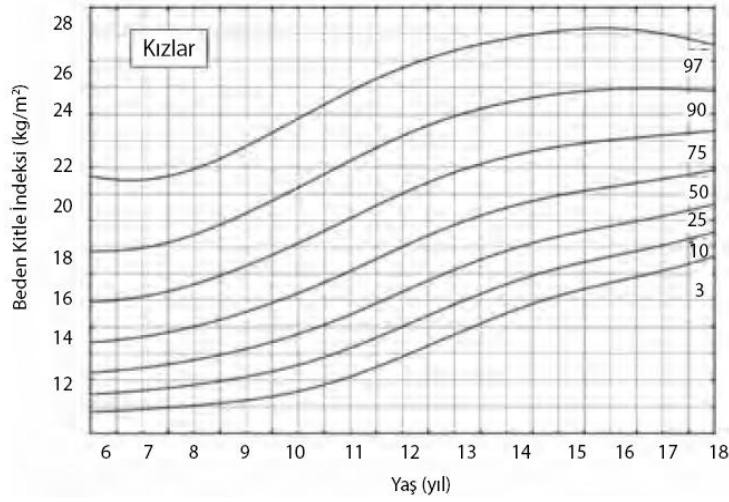
**3.2.1. Hasta Grubu (HG):** Haziran 2014-Mayıs 2015 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran ve obez tanısı almış 7-17 yaş arası (yaş ort.:  $12.28 \pm 2.60$ ) 71 çocuğun 34'ü kız (%49.3), 37'si erkek (%52.1) idi. Hastalardan alınan anamnez doğrultusunda; kız olguların adolesan döneme giriş yaşı 10-13 olup, ortalama  $11.12 \pm 1.10$  yaş iken, erkek olgularda ise adolesan döneme giriş yaşı 11-14 olup, ortalama yaşı  $12.31 \pm 1.21$  idi. Çocuklarda olası bir Adv-36 enfeksiyonundan kaynaklanan obezitenin aksine, genetik ya da çevresel etkiler nedeniyle çocukların obeziteye eğilimli

olabileceği düşünülerek, 7 yaş altı olgular hasta grubuna dahil edilmedi. Çalışmanın hasta grubu oluşturulurken, tanı kriteri olarak BMI ile birlikte T.C. Sağlık Bakanlığı'nın önerileri doğrultusunda Neyzi ve ark. (63) tarafından Türk çocuklarında yaş ve cinsiyete göre hazırlanan BMI (Body Mass Index) persentil eğrisi kullanıldı (Şekil 3-1, 3-2). Bu kritere göre; persentil eğrisi >95 olan çocuklar obez, 85-95 arası olan çocuklar ise fazla kilolu olarak kabul edildi. BMI hesaplamasında ise; BMI=25-30 arasında olanlar fazla kilolu,  $\geq 30$  olanlar obez kabul edilirken,  $\leq 25$  normal kilolu olarak değerlendirildi. Bu doğrultuda hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki BMI anlamlılığı kutu analizinde (box-plot) gösterildi (Şekil 3-3).

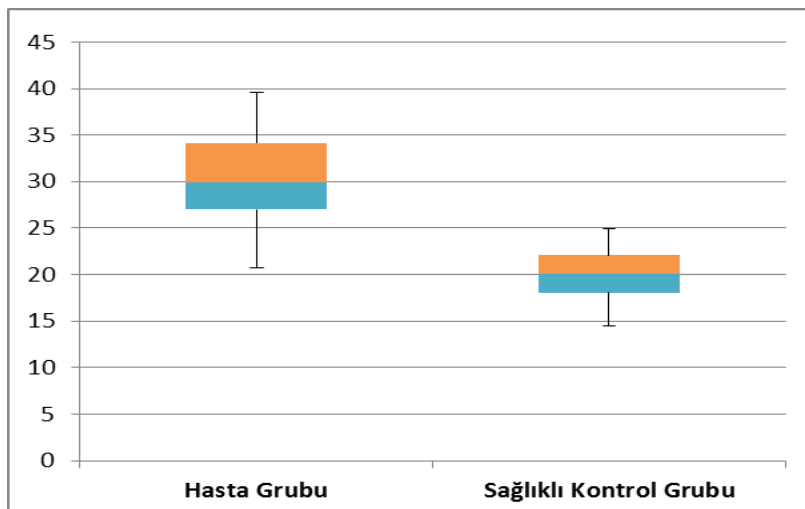
**3.2.2. Sağlıklı Kontrol Grubu (SKG):** Aynı çalışma dönemi içinde İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran sağlıklı ve normal kiloya sahip 69 çocuk sağlıklı kontrol grubu olarak alındı. Sağlıklı kontrol olgularından alınan anamnez doğrultusunda; kız çocukların adolesan döneme giriş yaşı 10-13 olup, ortalama  $11.07 \pm 1.20$  yaş iken, erkek çocuklarında ise adolesan döneme giriş yaşı 11-14 olup, ortalama yaşı  $12.21 \pm 1.09$  idi. Çalışmanın sağlıklı kontrol grubu oluşturulurken; BMI<25 ve yaş-cinsiyete göre BMI persentil eğrisinin normal değerlerde (<85) olmasına, herhangi bir otoimmün rahatsızlığı ya da metabolik sendromu olmamasına ve son bir ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu ya da gastroenterit tanısı almamış olmasına dikkat edildi. Bu kriterler doğrultusunda, 7-17 yaş arası hasta grubu olgularıyla yaş-cinsiyet dağılımı ile kız ve erkek olgularda adolesan yaş ortalaması benzer olan 69 çocuk sağlıklı kontrol grubu olguları olarak alındı.



Şekil 3-1. Erkek çocuklarında persentil eğrisi (63)



Şekil 3-2. Kız çocuklarında persentil eğrisi (63)



Şekil 3-3. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda BMI'nin kutu analizi



### 3.3. Çalışma Planı ve Süreci

İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran hasta ve sağlıklı kontrol olgu kriterlerine uygun olan 7-17 yaş arası bireylerden aç karnına alınan kan örnekleri kullanıldı. Rutin biyokimyasal tetkikler için, steril vakumlu anti-koagülan içermeyen(sarı kapaklı, jelli biyokimya tüpleri) tüplere alınan kan örnekleri 5000 rpm hızda 5 dakika santrifüj edildi ve elde edilen serum örneklerinde biyokimyasal tetkikleri (HDL; High Density Lipoprotein, LDL; Low Density Lipoprotein, TC; Total Kolesterol, TG; Trigliserid) çalışıldıktan sonra serum örnekleri uygun şartlarda Fakültemizin Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na derhal iletildi. Serumlar daha sonra leptin ve adiponektin düzeylerinin kantitatif olarak belirlenmesi ve Adv-36 nötralizan antikor varlığını saptamak üzere 0,5 µL'lik ependorflara porsiyonlanarak çalışma gününe kadar -70°C'ye kaldırıldı.

### 3.4. Çalışmada Kullanılan Testler

#### 3.4.1. Leptin Testi

Serum örneklerinde leptin düzeylerini kantitatif olarak saptamak üzere Sandwich ELISA (Sandwich Enzyme-Linked Immün Sorbent Assay) yöntemine dayanan ticari bir kit (Human Leptin ELISA DRG Diagnostics, Germany) kullanıldı. Test üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

##### 3.4.1.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

5000 devirde 5 dakika santrifüj edilen serum örnekleri porsiyonlara bölünerek -70°C'de muhafaza edildi. Teste başlamadan önce tüm serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.

##### 3.4.1.2. Reaktiflerin Hazırlanması

**Standart Hazırlanması:** Kit içerisinde bulunan 0,5 mL'lik 6 şişe liyofize edilmiş standart solüsyonun herbiri 500 µL distile su ile sulandırıldı ve tamamen karışmasını sağlamak amacıyla minimum 10 dakika bekletildi. Kullanımdan önce içeriği köpürtmeden şişe hafifçe karıştırıldı.

**Kontrol Hazırlanması:** Kit içerisinde bulunan 0,5 mL'lik 2 şişe liyofize edilmiş kontrol solüsyonun herbiri 500 µL distile su ile sulandırıldı ve tamamen karışmasını

sağlamak amacıyla minimum 10 dakika bekletildi. Kullanımdan önce içeriği köpürtmeden şişe hafifçe karıştırıldı.

**Yıkama Solüsyonu:** Kit içerisinde bulunan 40 kat konsantre edilmiş 30 mL'lik 1 şişe yıkama solüsyonuna 1170 mL deiyonize su eklenerek dilüe edildi ve solüsyon hacmi 1200 mL'ye tamamlandı.

Testte kullanılacak olan diğer reaktifler (1 şişe 11mL test tamponu, şişe 11mL Anti-serum, 1 şişe 11mL enzim kompleks, 1 şişe 14mL substrat solüsyonu ve 1 şişe 14mL stop solüsyonu) kit içerisinde kullanıma hazır halde bulunmaktaydı.

#### **3.4.1.3. Örnek Dilüsyonu**

Örneğin dilüsyonu kitede bulunan test tamponu kullanılarak kuyucuklar içinde dilüe edilmesi sağlandı. gerçekleştirildi.

#### **3.4.1.4. Test Prosedürü**

Üretici firma talimatlarına göre çalışmaya başlamadan önce tüm reaktifler ve örnekler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi ve tüm reaktifler köpürtülmeden karıştırıldı.

1. Standart, kontrol ve örneklerin her birinden yeni tek kullanımlık plastik pipet uçları kullanılarak 15 µL uygun kuyucuklara konuldu. Sonrasında her kuyucuğa 100 µL test tamponu eklenerek, iyice karışması sağlandı ve oda ısısında 120 dakika inkübasyon için bekletildi. İnkübasyon süresince kit talimatlarına göre pleytin üzeri kapatılmamasına dikkat edildi.
2. İnkübasyon sonrasında her kuyucuğa 300 µL yıkama solüsyonu eklendi ve 3 kez yıkama işlemi yapıldı.
3. Her kuyucuğa 100 µL anti-serum eklendi ve oda ısısında 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
4. Her kuyucuğa 300 µL Yıkama solüsyonu eklendi ve bu işlem 3 kez tekrarlandı.
5. Her kuyucuğa 100 µL enzim kompleks eklenerek, oda ısısında 30 dakika inkübasyona bırakıldı.

6. Her kuyucuğa 300 µL Yıkama solüsyonu eklendi ve bu işlem 3 kez tekrarlandı.
7. Her kuyucuğa 100 µL substrat solüsyonu (tetrametilbenzidin-TMB) eklenerek oda ısısında 15 dakika inkübe edildi.
8. Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu (0,5M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) eklendi ve 450 nm'de okutuldu.

#### 3.4.1.5. Optik Dansite Değerlerin Hesaplanması

Hesaplama için;

1. (Relatif OD<sub>450</sub>)= (her kuyucuğun OD<sub>450</sub> )-(kontrol kuyucuğunun OD<sub>450</sub>).
2. Standart eğri her bir standart solüsyonun relatif OD<sub>450</sub> olarak(Y),standart solüsyonların ayrı ayrı konsantrasyonları olarak(X) çizildi.
3. Örneklerin leptin konsantrasyonları standart eğriden eklendi.
4. Sonuçlar kantitatif olarak ng/mL cinsinden değerlendirildi.
5. Leptin Range Değeri: Erkeklerde 2.05-5.63 ng/mL, kadınlarda 3.63-11.09 ng/mL arası olarak kabul edildi.

#### 3.4.2. Adiponektin Testi

Serum örneklerinde adiponektin düzeylerini kantitatif olarak saptamak üzere Sandwich ELISA (Sandwich Enzyme-Linked Immün Sorbent Assay) yöntemine dayanan ticari bir kit (Assaypro LLC, USA) kullanıldı. Test üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı.

##### 3.4.2.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

5000 devirde 5 dakika santrifüj edilen serum örnekleri porsiyonlara bölünerek -70°C'de muhafaza edildi. Teste başlamadan önce tüm serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi.

##### 3.4.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması

**MIX Dilüent Solüsyonu:** Kit içerisinde bulunan 1 şişe 30 mL'lik dilüent konsantrasyonu 1:10 oranında olacak şekilde DNAz-RNAz free su ile sulandırıldı ve kristeller tamamen eriyene kadar hafifçe, köpürtülmeden karıştırıldı.

**Human Adiponektin Standart:** Kit içerisinde bulunan 125 ng/mL standart 2.5 mL MIX Dilüent ile sulandırıldı.

**Biyotinlenmiş Human adiponektin Antikoru:** Kit içerisinde bulunan 80 µl'lik antikor 1:100 oranında MIX Dilüent ile dilüe edildi.

**Yıkama Tampon Solüsyonu:** Kit içerisinde bulunan 30 mL'lik 2 şişe yıkama solüsyonu 1:20 oranında distile su ile dilüe edildi.

**Streptavidin-Peroksidaz Konjugat:** Kit içerisinde bulunan 80 µl'lik SP konjugat 1:100 oranında MIX dilüent ile dilüe edildi.

Testte kullanılacak olan diğer reaktifler (1 şişe 8mL kromojen substrat ve 1 şişe 12 mL stop solüsyonu) kit içerisinde kullanıma hazır halde bulunmaktaydı.

#### **3.4.2.3. Örnek Dilüsyonu**

Örneğin dilüsyonu kittede bulunan tampon solüsyonu kullanılarak gerçekleştirildi. Dilüsyon oranı 1:100 şeklindeydi ve 4 µL örneğe 300 µL tampon solüsyonu eklenerek dilüe örnek hazırlandı.

#### **3.4.2.4. Test Prosedürü**

Üretici firma talimatlarına göre çalışmaya başlamadan önce tüm reaktifler ve örnekler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi ve tüm reaktifler köpürtülmeden karıştırıldı.

1. Human adiponektin standart ve serum örneklerinden her kuyucuğa 50 µL eklendi ve üzeri sızdırmaz bant ile kapatılarak oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
2. İnkübasyon işlemi sonrasında her kuyucuğa 200 µl yıkama solüsyonu eklenerek kuyucuklar yıkandı ve bu işlem 5 kez tekrarlandı.
3. Her kuyucuğa 50 µL biyolitinlenmiş human adiponektin antikoru eklendi ve 1 saat oda sıcaklığında inkübe edildi.
4. Her kuyucuğa 200 µL yıkama solüsyonu eklenerek 5 kez yıkama işlemi yapıldı.
5. Her kuyucuğa 50 µL SP Konjugat eklendi ve oda sıcaklığında 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
6. Her kuyucuğa 200 µL yıkama solüsyonu eklenerek 5 kez yıkama işlemi yapıldı.

7. Her kuyucuğa 50 µL kromojen substrat (tetrametilbenzidin-TMB) eklendi ve yaklaşık 10 dakika inkübe edildi.
8. Enzimatik reaksiyonu durdurmak için her kuyucuğa stop solüsyonu (0.5N HCl) eklendi ve hemen 450 nm'de okutuldu.

#### **3.4.2.5. Optik Dansite Değerlerin Hesaplanması**

Hesaplama için;

1. (Relatif OD<sub>450</sub>)= (her kuyucuğun OD<sub>450</sub> )-(kontrol kuyucuğunun OD<sub>450</sub>).
2. Standart eğri her bir standart solüsyonun relatif OD<sub>450</sub> olarak(Y),standart solüsyonların ayrı ayrı konsantrasyonları olarak(X) çizildi.
3. Örneklerin adiponektin konsantrasyonları standart eğriden eklendi.
4. Sonuçlar kantitatif olarak ng/ml cinsinden değerlendirildi.
6. Adiponektin Range Değeri: 2-15 µg/mL arası olarak kabul edildi.

#### **3.4.3. Adv-36 Serum Nötralizasyon Antikor Testi**

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan toplam 106 çocuğun serumlarında Adv-36'ya karşı gelişen spesifik nötralizan antikor varlığını araştırmak amacıyla altın standart olarak kabul gören mikro-nötralizasyon testi yapıldı. Mikro-nötralizasyon testi sabit virus-azalan serum metoduyla gerçekleştirildi. Çalışmada porsiyonlanarak -70°C'ye kaldırılmış olan ve daha önce çözdürülmemiş serum örnekleri kullanıldı

##### **3.4.3.1. Referans Virusun Üretimi ve Stoklanması**

Ticari olarak elde edilen Adv-36 (ATCC VR-1610) A549 hücreleri içeren flasklara ekim yapıldı. Hücelere virusun absorbe olmasını sağlamak amacıyla flasklar 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda 2 saat inkübasyona bırakıldı. Daha sonra flasklara; 100 mL F-12K Medium (Kaighn's Modification of Ham's F-12 Medium), 10 mL fetal bovine serum (FCS), 2 mL L-glutamin (200 Mm), 1 mL HEPES (1M), 1 mL penisilin-streptomisin solüsyonu (10.000 mg/mL), 0.1 mL gentamisin solüsyonu (10 mg/mL), 0.4 mL amfoterisin-B solüsyonu (250 mg) ile hazırlanan sıvıdan 5 mL eklenerek 37°C'de %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresince belli aralıklarla flasklardaki pH değişimi ve kontaminasyon durumu, hücreler ise sitopatik etki (SPE) varlığı açısından kontrol edildi. Hücrelerin %80-90'nda SPE gözlemlendiğinde flasklar

-70°C'ye kaldırıldı. Hücrelerin parçalanmasını ve viral partiküllerin vasat içinde kalmasını sağlamak amacıyla ertesi gün flasklar oda sıcaklığında çözünmeye bırakıldı ve bu dondurma-çözme işlemi 2 kez tekrarlandı. Flasklardaki hücre süspansiyonu pipetaj ile homojenize edilerek, 50 mL'lik falkon tüplere aktarıldı ve 3000 rpm hızda 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra virusun bulunduğu üstte kalan sıvı alınarak, ependorflara 1 mL porsiyonlandı. Ependorfların üzerine hücre tipi, virus suşu ve tarih yazılarak -70°C'ye kaldırıldı.

#### **3.4.3.2. Virus Titrasyonu**

Enfektif titre; virusun canlı hücrelerde oluşturduğu %50 pozitifliğin görüldüğü dilüsyondur. Bu amaçla; Doku Kültürü Enfektif Doz 50 değeri hesaplanarak virus mikro-titrasyon testine tabii tutuldu. Virusun  $\log_{10}$ 'a göre MEM ile dilüsyonu yapıldı. 96'lık mikropleytlerin her kuyucuğuna MEM ile dilüe edilmiş farklı virus konsantrasyonlarından ve A549 hücresinden 100'er  $\mu\text{L}$  eklenerek 37°C'de %5  $\text{CO}_2$ 'li ortamda 7 gün inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında mikropleytlerdeki SPE iki uzman tarafından değerlendirilerek, enfektif virus titresi Spearman-Kärber methoduna göre hesapladı (112).

#### **3.4.3.3. A549 Hücrelerinin Hazırlanması**

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen A549 hücre kültürü kullanıldı. Çalışma sırasında kullanılacak olan besiyeri ve solüsyonlar 37°C'ye getirildi. Flasklarda tam tabaka halindeki A549 hücrelerinin üzerindeki besiyeri boşaltılarak pH 7.2 olan PBS ile flasklar yıkanarak, besiyerinin tamamen uzaklaştırılması sağlandı. Sonrasında PBS atıldı. Hücreleri monolayer (tek tabaka) haline gelmesi için tabaka halindeki hücrelerin üzerini örtecek şekilde tripsin solüsyonu eklenerek hücreler yıkadı ve bu işlem iki kez tekrarlandı. Tripsin ile muammele edilen flasklar 37°C'de %5  $\text{CO}_2$ 'li ortamda 5 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında hücrelerin ayrılmış olduğu bu süspansiyon 50 mL'lik falkon tüplere konuldu ve 100  $\mu\text{L}$  MEM eklenerek 3000 rpm hızda 15 dakika santrifüj edildi. Üstte kalan besiyeri atılarak mL'sinde 300.000 hücre olacak şekilde süspanse edildi.

#### **3.4.3.4. Serum Örneklerinin Hazırlanması**

Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna ait serum örnekleri -70°C'den çıkarılarak çözdürüldü ve benmaride 56°C'de yarım saat serum örneklerinin inaktive

olması için bekletildi. İnaktive edilen serumlar  $\frac{1}{4}$  (100 $\mu$ L serum, 300 $\mu$ L MEM) oranında dilüe edildi.

#### 3.4.3.5. Mikro-Nötralizasyon Yöntemi

Mikro-nötralizasyon testinde 96 kuyucuklu mikropleytler kullanılmış olup, her serum örneği için mikropleytin 4 kuyucuğu kullanıldı. Aynı zamanda her pleyt için pozitif (virus var, hücre var, serum yok) ve negatif (sadece hücre var) kontrol hazırlandı. Öncelikle her kuyucuğa 100  $\mu$ L MEM konuldu. Üstteki ilk sıraya ise;  $\frac{1}{4}$  oranında dilüe edilmiş hasta serumundan 100  $\mu$ L eklendi. Daha sonra üstteki kuyucuktan 100  $\mu$ L alınıp, alt kuyucuğa pipetleme yapılarak homojenize edildikten sonra tekrar 100  $\mu$ L pipet ile çekilerek altta kalan diğer kuyucuklara aynı işlem uygulandı. Mikropleytin en alt sırasına gelindiğinde ise pipete çekilen 100  $\mu$ L dışarı atıldı. Pipetlemeler sırasında köpürtülmemeye dikkat edildi. Farklı serum dilüsyonlarının (1:4 - 1:512) hazırlandığı kuyucukların her birine 100  $\mu$ L virus eklendi ve 37°C’de bir saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyondan sonra pleytlerde her kuyucuğa A549 hücrelerinden 100  $\mu$ L eklendi. Pleytler 37°C’de %5 CO<sub>2</sub>’li ortamda 8-10 gün inkübe edildikten sonra iki uzman ile birlikte tarafım ve danışman hocam tarafından hücrelerde SPE varlığı değerlendirildi.

#### 3.4.4. Biyokimyasal Testler

Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubu olgularının rutin biyokimyasal testleri (HDL, LDL, total kolesterol, TG) İ.Ü. CTF Çocuk Biyokimya Laboratuvarı’nda yapıldı. Laboratuvar verileri İSHOP veri tabanından elde edildi.

HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid testleri Roche HITACHI Cobas c501 cihazında çalışıldı. Yapılan testlerin referans değerleri Tablo 3-1’de gösterildiği gibidir.

**Tablo 3-1. Bazı biyokimyasal testlerin çocuklardaki referans aralıkları**

ÇALIŞILAN MARKER	REFERANS DEĞERİ
HDL	30-75 mg/dL
LDL	63-130 mg/dL
Total Kolesterol	114-200 mg/dL
Trigliserid	30-135 mg/dL

### **3.4.5. İstatistiksel Analiz**

Tüm analizler (İstanbul Üniversitesi Lisanslı) SPSS 21.0 paket programı kullanılarak yapıldı ve anlamlılık değeri  $p < 0.05$  olarak kabul edildi. Fischer'in kesin olasılık testi hasta ve kontrol grubu için frekans ve yüzde karşılaştırmak için kullanıldı ve Mann-Whitney U testi kesintisiz veri ve normal dağılımının uygun kriterleri iki grup karşılaştırmalarında kullanıldı. Lojistik regresyon testleri multivaryant analiz için koşullu iletici modeline göre yapıldı.



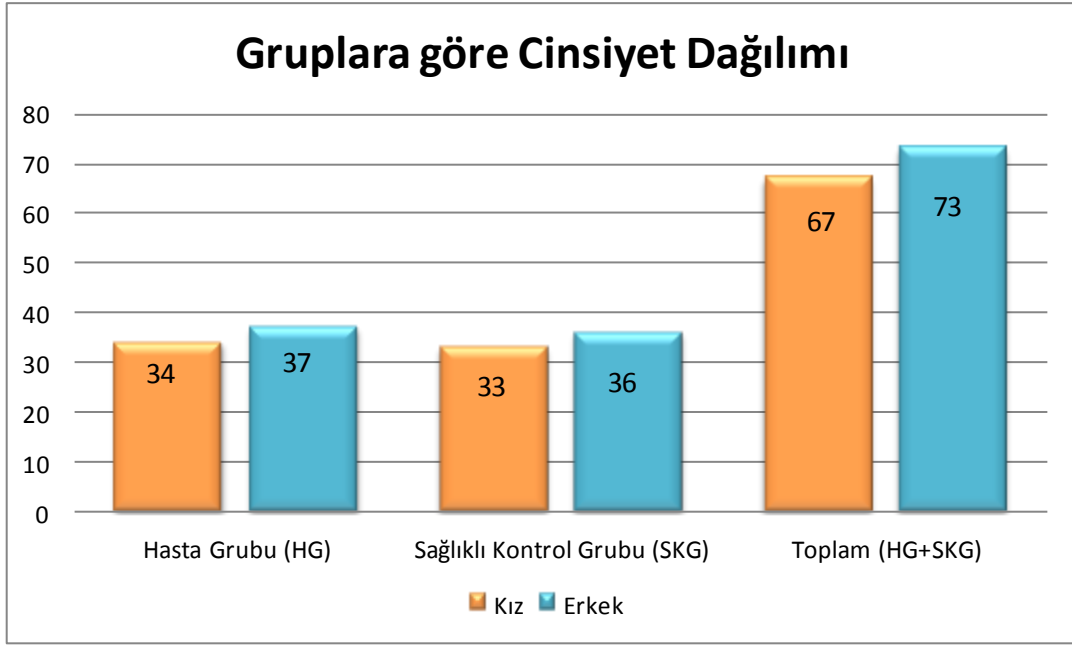
#### 4. BULGULAR

Çalışmamızda yaşları 7-17 arasında değişen 71 obez bireyin yaş ortalaması  $12.28 \pm 2.60$  idi. Sağlıklı kontrol grubu olarak yaşları 7-17 arasında değişen 69 non-obez (obez olmayan) bireyin ise yaş ortalaması  $12.22 \pm 2.74$  idi. Hasta grubunda 34 (%47.9) kız, 37 (%52.1) erkek bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda erkeklerin sayısı 36 (%52.2), kızların sayısı ise 33 (%47.8) idi (Şekil 4-1). Hasta grubu (HG) ve sağlıklı kontrol grubu (SKG) cinsiyet, yaş grupları ve adolesan dönemine girme yaş ortalaması açısından birbiriyle uyumlu (match) oluşturulmuştur ( $p > 0.05$ ). Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarındaki olguların yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 4-1’de görülmektedir.

**Tablo 4-1. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunun demografik verileri**

Demografik veriler	Hasta Grubu (n=71)	Sağlıklı Kontrol Grubu (n=69)	İstatistiki değer
<b>Cinsiyet</b>			
<b>Kız; n (%)</b>	34 (47.2)	33 (47.8)	p>0.05
<b>Erkek; n (%)</b>	37 (52.1)	36 (52.2)	
<b>Adolesan Dönem Yaş Ortalaması</b>			
<b>Kız; (Mean±sd)</b>	11.12±1.10	11.07±1.20	p>0.05
<b>Erkek; (Mean±sd)</b>	12.31±1.21	12.21±1.09	
<b>Yaş (Mean±sd)</b>	12.28±2.60	12.22±2.74	p>0.05
<b>BMI (Mean±sd)</b>	30.47±4.05	20.07±2.48	p<0.001

**K;** kız, **E;** erkek, **BMI;** Body Mass Index, **sd;** Standart Devition



**Şekil 4-1. Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı**

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu olgularının demografik verileri, leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin düzeyleri ile HDL, LDL, TG ve total kolesterol gibi biyokimyasal moleküllerin serum düzeyleri ve serolojik test sonuçları Tablo 4-2 ve Tablo 4-3'de gösterilmiştir.

**Tablo 4-2. Hasta grubunun demografik, biyokimyasal, adipokin ve serolojik test sonuçları ve biyokimyasal değeri**

Hasta No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	BMI %	HDL	LDL	TC	TG	Leptin	Adiponektin	Adv-36 antikor
1	B.S.K.	E	13	95-97	71	87	140	21	39.46	2.4	Pozitif
2	A.C.A	E	7	>97	39	84	136	67	5.88	4.63	(-)
3	Z. A.	K	15	>97	42	72	134	104	10.09	5.42	(-)
4	F. T.	E	14	>97	46	111	189	148	9.04	4.28	(-)
5	O. Y.	E	12	>97	50	75	141	89	23.09	6.98	(-)
6	E.Ö.	E	12	>97	53	77	149	109	17.82	13.81	(-)
7	S.G.	K	14	>97	45	79	135	58	6.30	4.03	(-)
8	N.T.Ç	E	13	>97	49	96	151	56	9.93	7.56	(-)
9	İ.G	K	11	>97	71	87	175	54	9.61	7.29	Pozitif
10	M. E. T	E	12	>97	55	125	202	109	10.49	1.86	(-)
11	H.K	K	15	>97	57	135	201	71	24.30	4.72	(-)

Hasta No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	BMI %	HDL	LDL	TC	TG	Leptin	Adiponektin	Adv-36 antikor
12	E. F.	E	10	>97	45	128	161	117	12.73	8.72	(-)
13	B. S.	K	11	>97	49	123	179	74	18.50	9.97	(-)
14	E.G.	K	11	>97	49	149	230	158	10.57	35.73	(-)
15	İ. A.	K	14	>97	44	163	224	85	6.20	8.03	(-)
16	R. Ö.	K	12	>97	64	118	204	98	5.90	6.62	(-)
17	Y. K.	K	14	90-95	47	116	181	150	7.08	4.27	(-)
18	M. K.	E	14	>97	35	118	185	182	14.76	12.04	(-)
19	K. A. Y.	E	12	>97	59	91	160	101	15.65	4.51	(-)
20	F. K.	E	16	>97	47	130	205	136	39.85	6.66	Pozitif
21	B. E.	E	16	>97	34	82	128	112	6.84	6.45	(-)
22	E.Y.	K	12	>97	43	111	163	96	12.00	8.51	(-)
23	E.Y.Ç.	E	17	>97	67	86	151	56	3.17	8.13	(-)
24	H.K.	K	15	>97	47	100	160	112	12.22	9.71	(-)
25	E.T.B.	E	13	>97	47,3	142	218	285	14.32	5.33	(-)
26	M.C.K	K	14	>97	74	176	262	100	30.75	3.59	(-)
27	Z.Ö.	K	13	>97	32	123	183	155	18.47	6.23	(-)
28	S.Ö.	K	9	95-97	49	89	143	45	2.76	5.35	(-)
29	K.S.	E	9	>97	56	89	181	176	4.26	6.27	(-)
30	E.G.D.	K	10	>97	49	149	230	158	13.82	9.25	(-)
31	E.Ö.	K	11	90-95	51	146	213	77	9.30	6.11	(-)
32	E.K.	K	13	>97	28	64	104	67	11.72	5.62	(-)
33	Y.C.S.	E	14	>97	68	85	154	85	11.28	4.56	(-)
34	S.S.	E	11	>97	48	165	236	116	10.30	5.55	Pozitif
35	A.T.	E	9	>97	55	143	195	108	10.06	11.58	(-)
36	M.S.	E	8	>97	50	83	148	72	6.04	4.63	(-)
37	S.T.	K	9	>97	57	70	131	146	16.46	6.35	(-)
38	Ö.Y.K.	E	13	>97	51	68	138	88	12.73	23.91	(-)
39	E.D.	E	10	>97	79	89	193	93	11.50	12.23	(-)
40	E.B.S.	K	14	>97	57	97	182	79	25.87	5.46	(-)
41	M.N.S.	K	15	>97	47	67	132	94	47.67	17.64	(-)

Hasta No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	BMI %	HD L	LDL	TC	TG	Leptin	Adiponektin	Adv-36 antikor
42	E.C.Y.	E	14	>97	58	112	194	103	14.93	8.66	(-)
43	B.Z.A.	K	9	>97	48	125	203	62	14.14	7.57	(-)
44	A.B.	K	17	>97	50	93	164	54	24.03	6.34	Pozitif
45	İ.C.	E	15	>97	42	78	148	61	2.34	3.64	(-)
46	Ö.M.	K	14	50-75	35	99	173	106	5.29	5.9	(-)
47	Ü.G.D.	K	15	90-95	41	87	151	66	12.53	6.84	(-)
48	E.G.	K	13	>95	63	90	164	68	7.62	7.23	(-)
49	I.B.	E	16	90-95	36	79	146	77	16.92	6.9	(-)
50	A.V.	E	13	>97	29	95	147	92	3.46	7.99	(-)
51	K.U.K.	E	12	>97	50	48	119	61	8.22	4.01	Pozitif
52	Ö.F.A.	E	12	95-97	51	119	197	48	26.87	9.87	(-)
53	D.A.	K	8	>97	34	76	141	132	4.78	103.38	(-)
54	O.H.	E	13	>97	49	102	181	91	5.54	7.71	(-)
55	Y.O.B.	E	12	>97	54	92	172	57	3.56	9.04	(-)
56	E.Ç.	K	15	>97	43	104	175	53	34.03	6.04	Pozitif
57	B.B.	E	9	>97	45	86	181	113	9.93	33.26	(-)
58	H.U.	E	7	>97	43	93	169	165	6.82	7.02	Pozitif
59	O.Ö.	E	16	>97	35	107	175	188	9.12	9.44	(-)
60	Ü.G.D.	K	13	>97	56	127	189	89	23.96	6.7	(-)
61	Y.D.	K	12	>97	56	110	186	66	5.13	3.8	(-)
62	E.Y	E	11	95-97	48	96	175	152	27.18	8.02	(-)
63	E.Ç.	E	15	>97	61	92	168	82	22.46	9.51	(-)
64	B.G.	E	8	>97	37	129	191	157	8.53	6.21	(-)
65	Z.T.	K	10	>97	62	58	135	54	29.04	4.2	(-)
66	P.K.	K	15	>97	56	62	135	66	26.24	8.83	(-)
67	G.A.	K	9	>97	61	70	133		22.63	14.86	(-)
68	D.Ş.	K	16	>97	52	90	158	96	45.70	7.7	(-)
69	B.C.	E	10	>97	54	103	163	53	22.93	11.8	(-)
70	Ç.U.Ç.	E	7	95-97	69	83	155	53	2.23	13.12	(-)

Hasta No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	BMI %	HDL	LDL	TC	TG	Leptin	Adiponektin	Adv-36 antikor
71	T.O.	K	9	>97	34	107	171	187	11.11	4.02	Pozitif

BMI %; BMI persentil değeri, **HDL**; High Density Lipid, **LDL**; Low Density Lipid, **TC**: Total Kolesterol **TG**; Trigliserid, **Adv-36**; Adenovirus 36

**Tablo 4-3. Sağlıklı kontrol grubunun demografik, biyokimyasal, adipokin ve serolojik test sonuçları ve biyokimyasal değeri**

No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	BMI %	HDL	LDL	TC	TG	Leptin	Adiponektin	Adv-36 antikor
1	B.A	E	9	<85	64	75	102	82	2.97	22.06	(-)
2	B.S	K	16	<85	75	62	124	65	3.80	30.26	(-)
3	T.A.	K	13	<85	49	67	105	75	3.44	28.24	(-)
4	Ş.A.	K	15	<85	57	81	120	80	5.68	23.67	(-)
5	D.G.	K	12	<85	44	86	148	50	14.35	8.43	(-)
6	Ö.Y.	E	13	<85	50	95	162	97	1.53	7.09	(-)
7	N.A	K	14	<85	72	50	140	90	63.94	12.77	(-)
8	R.Ü.	K	9	<85	45	55	112	116	2.45	23.81	(-)
9	H.K.	E	15	<85	41	112	171	95	0.40	9.52	(-)
10	İ.N.Ç.	K	15	<85	66	87	142	88	8.44	19.05	(-)
11	A.A.	K	8	<85	68	83	166	46	6.53	18.47	(-)
12	E.T.Y.	E	8	<85	62	90	128	61	0.40	9.73	(-)
13	F.C.D.	E	16	<85	44	101	163	86	0.87	15.36	(-)
14	E.G.	K	12	<85	47	68	122	81	2.23	15.97	(-)
15	D.Ş.	E	14	<85	45	66	115	70	2.49	19.64	(-)
16	S.T.	K	10	<85	105	79	178	83	2.94	20.74	(-)
17	M.D.	K	12	<85	32	115	162	169	6.36	9.92	(-)
18	Ç.L.Ş.	K	9	<85	69	41	106	102	4.29	22.76	(-)
19	E.Y.Y.	E	13	<85	46	68	125	80	11.49	0.69	(-)
20	M.L.Y.	K	13	<85	74	56	123	53	4.39	15.00	(-)
21	M.D.	E	12	<85	38	118	165	113	0.34	19.02	(-)
22	M.B.A.	E	12	<85	46	60	130	100	2.41	6.64	(-)

No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	BMI %	HDL	LDL	TC	TG	Leptin	Adiponektin	Adv-36 antikor
23	H.H.K.	E	9	<85	43	64	117	72	2.41	16.18	(-)
24	D.D.B.	K	13	<85	63	45	123	63	6.27	24.00	(-)
25	Z.Ç.	K	12	<85	71	88	174	79	2.83	18.34	(-)
26	A.Y.	E	11	<85	64	85	165	62	1.74	16.26	(-)
27	D.E.	E	17	<85	71	60	139	18	0.63	10.81	(-)
28	D.E.	K	10	<85	101	64	178	39	4.68	10.23	(-)
29	D.U.	E	11	<85	71	126	166	81	0.58	11.75	(-)
30	İ.T.	E	10	<85	78	66	140	36	0.46	13.27	(-)
31	S.Y.	K	9	<85	33	69	112	88	1.74	13.81	(-)
32	A.B.Y.	E	9	<85	63	99	165	32	2.56	16.24	(-)
33	Y.A.	K	8	<85	106	263	372	72	10.94	27.30	(-)
34	Y.G.	E	10	<85	69	90	150	21	0.35	18.57	(-)
35	G.Ş.	E	14	<85	78	98	181	30	1.07	20.32	(-)
36	M.G.	E	14	<85	65	79	97	56	0.99	14.78	(-)
37	M.Ç.	K	9	<85	42	66	124	76	0.55	17.16	(-)
38	H.G.	K	15	<85	57	71	137	107	3.88	14.58	(-)
39	M.A.K.	E	15	<85	44	101	168	142	0.91	17.15	Pozitif
40	M.K.	K	11	<85	43	80	135	33	6.68	20.63	(-)
41	T.Ö.	K	17	<85	42	63	119	79	10.54	13.81	(-)
42	A.K.	K	7	<85	41	111	166	70	2.71	20.04	(-)
43	A.Ç.	K	11	<85	64	70	150	79	1.72	15.73	(-)
44	Z.Ş.A.	K	14	<85	55	117	212	197	34.44	15.56	(-)
45	H.S.	E	7	<85	51	75	137	52	1.98	17.68	(-)
46	S.A.	K	14	<85	65	88	167	64	9.98	27.28	(-)
47	Y.G.	E	16	<85	44	98	156	66	0.35	13.51	(-)
48	K.P.	K	15	<85	51	73	138	66	1.98	12.19	(-)
49	K.SŞ.	E	12	<85	48	80	144	76	2.69	8.55	(-)
50	M.P.	K	17	<85	49	70	138	91	5.57	7.34	(-)
51	S.E.	K	11	<85	46	80	138	60	2.15	14.54	(-)

No	Ad-Soyad	Cinsiyet	Yaş	BMI %	HDL	LDL	TC	TG	Leptin	Adiponektin	Adv-36 antikor
52	B.T.	K	13	<85	50	77	143	72	2.47	20.66	(-)
53	E.K.K.	E	15	<85	47	88	152	83	0.29	18.85	(-)
54	M.A.Y.	E	15	<85	50	67	139	109	0.81	23.42	(-)
55	H.S.Y.	K	13	<85	62	56	133	174	16.51	23.05	(-)
56	C.Ç.	E	13	<85	44	72	130	70	4.01	20.66	(-)
57	M.S.A.	E	12	<85	47	98	164	94	3.95	15.44	(-)
58	C.K.	K	16	<85	46	97.2	144	84	4.13	17.04	(-)
59	M.E.Ş.	E	7	<85	44	80.8	140	76	0.32	18.65	(-)
60	A.S.	E	9	<85	42	68	126	80	16.86	11.55	(-)
61	E.K.	K	12	<85	50	101	172	104	4.70	17.74	(-)
62	S.C.Ş.	E	11	<85	45	95	150	100	12.39	23.50	(-)
63	B.A.	E	8	<85	46	85.6	146	72	0.43	17.02	(-)
64	B.A.	E	16	<85	44	56	116	77	22.37	17.76	(-)
65	K.O.	E	12	<85	47	95	160	87	2.09	15.58	(-)
66	E.S.	E	14	<85	45	91	152	84	1.70	13.72	(-)
67	E.A.	E	10	<85	49	79	144	79	1.49	9.24	(-)
68	A.Ç.	E	15	<85	47	97	159	92	1.30	10.09	(-)
69	A.G	E	14	<85	40	66	122	80	0.32	12.82	(-)

**BMI %**; BMI persentil değeri, **HDL**; High Density Lipid, **LDL**; Low Density Lipid, **TC**; Total Kolesterol, **TG**; Trigliserid, **Adv-36**; Adenovirus 36

71 hasta ve 69 sağlıklı kontrol grubu olgularında serum nötralizasyon yöntemiyle Adv-36 nötralizan antikor varlığı incelendiğinde; hasta grubundaki 9 olguda Adv-36 antikor saptanırken, sağlıklı kontrol grubunda sadece bir olguda Adv-36 antikor saptandı (Tablo 4-4). Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında Adv-36 antikor pozitifliği yönünden anlamlı olarak fark bulundu ( $p<0.01$ ). Her iki grup BMI % değeri açısından karşılaştırıldığında, BMI % değeri  $>95$  olan hasta grubunda Adv-36 nötralizan antikor pozitifliği, BMI % değeri  $<85$  olan sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ( $p<0.05$ ).

Adv-36 antikor pozitifliğinin dağılımı hasta ve sağlıklı kontrol grubu olgularında cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde, kız olgularda üç seropozitiflik

saptanmasına karşın, gruplararası anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Erkek obez olgularda da sağlıklı kontrol grubu erkek olgularına göre, Adv-36 seropozitifliği yüksek (6/37) olmasına karşın, gruplar arası anlamlı bir fark belirlenemiştir. ( $p>0.05$ ) (Tablo 4-5).

**Tablo 4-4. Adv-36 antikor pozitifliğinin hasta ve sağlıklı kontrol grubu olgularında karşılaştırılması**

Çalışma Grupları							
Adv-36 Antikor Sonucu	Hasta Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu		OR	%95 CI (min-maks)	İstatistiki değer
	n	%	n	%			
<b>Pozitif</b>	9	12.69	1	1.44	9.871	1.215- 80.20	p<0.01
<b>Negatif</b>	62	87.31	68	98.56			
<b>Toplam</b>	71		69				

OR; Odds Ratio, CI; Confidence Interval

**Tablo 4-5. Hasta ve Sağlıklı kontrol grubu olgularında Adv-36 antikor pozitifliğinin cinsiyet, adolesan ve non-adolesan yaş gruplarına göre dağılımı**

Yaş Grupları	Hasta Grubu		Sağlıklı Kontrol Grubu		İstatistiki Değer
	n	%	n	%	
<b>KIZ</b>					
<11	1/8	12.5	0/9	0	p>0.05
≥11	2/26	7.7	0/24	0	p>0.05
<b>Toplam</b>	3/34	8.8	0/33	0	p>0.05
<b>ERKEK</b>					
<12	2/13	15.3	0/14	0	p>0.05
≥12	4/24	16.6	1/22	4.5	p>0.05
<b>Toplam</b>	6/37	16.2	1/36	2.8	p>0.05



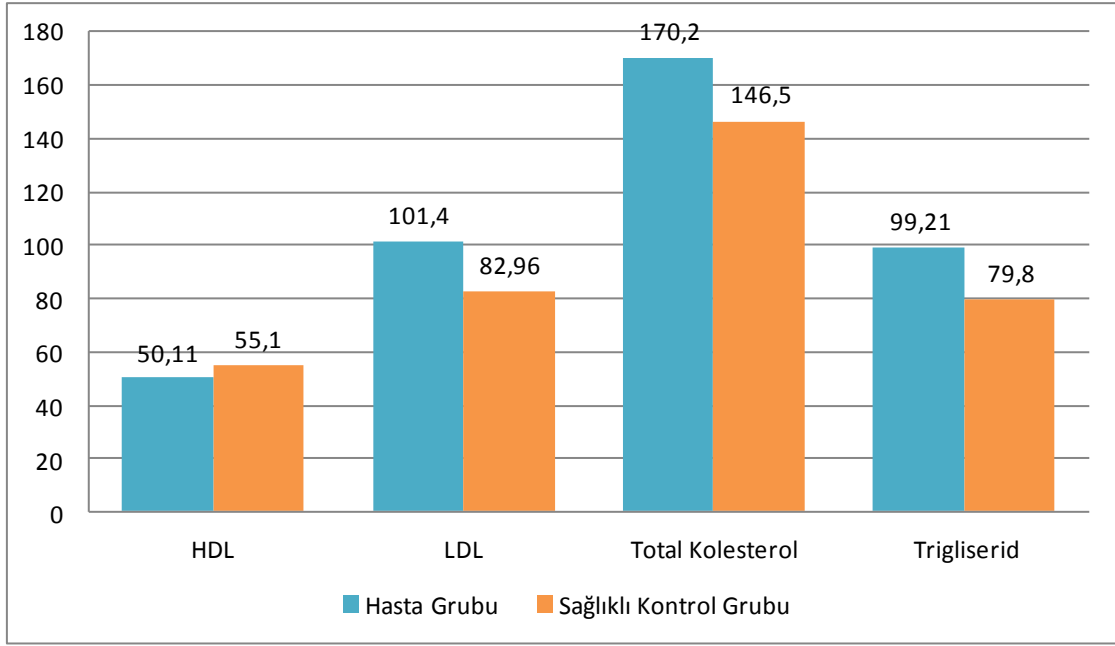
Hasta ve sağlıklı kontrol grubu olguları serum leptin, adiponektin, HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri yönünden incelendiğinde; hasta grubunda leptin, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek düzeyde bulunurken, adiponektin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Buna karşın; HDL düzeyi iki grup arasında anlamlı bir fark göstermemiştir ( $p>0.05$ ) (Tablo 4-6).

**Tablo 4-6. Hasta ve sağlıklı kontrol grubunda leptin ve adiponektin ile bazı biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması**

Adipokin ve Biyokimyasal Parametreler	Çalışma Grupları		İstatistiki Değer
	HG	SKG	
<b>Total Kolesterol</b> (mg/dL)	170.2±30.67	146.5±35.45	$p<0.0001$
<b>HDL</b> (mg/dL)	50.11±10.88	55.10±15.54	$p>0.05$
<b>LDL</b> (mg/dL)	101.4±27.06	82.96±28.61	$p<0.0001$
<b>Trigliserid</b> (mg/dL)	99.21±44.96	79.80±31.26	$p<0.01$
<b>Leptin</b> (ng/mL)	14.73±10.41	5.38±9.19	$p<0.0001$
<b>Adiponektin</b> ( $\mu$ g/mL)	9.60±12.65	16.42±5.66	$p<0.0001$

**HG;** Hasta Grubu, **SKG;** Sağlıklı Kontrol Grubu, **HDL;** High Density Lipoprotein, **LDL;** Low Density Lipoprotein

Hasta ve sağlıklı kontrol grubun arasında serum lipidlerinin mean değeri yönünden karşılaştırıldığı grafik şekil 4-2’de gösterilmiştir.



**Şekil 4-2. Hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında serum lipidlerinin mean değeri yönünden karşılaştırılması**

Hasta grubu içerisinde Adv-36 antikor pozitif olguların ortalama serum leptin düzeyi, Adv-36 antikor negatif olgulara göre yüksek bulunduğu halde, anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Hasta grubunda Adv-36 antikor pozitif olan olguların ortalama serum adiponektin düzeyi, Adv-36 antikor negatif olgulara göre istatistiksel olarak ileri derecede olmak üzere düşük bulundu ( $p<0.0001$ ). Hasta grubunda Adv-36 antikor pozitif olanlarda, ortalama LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri, Adv-36 antikor negatif olanlara göre yüksek bulunduğu halde bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). Adv-36 antikor pozitif olan olgularda ortalama HDL düzeyi, Adv-36 antikor negatif olan olgulara göre düşük bulunurken, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (Tablo 4-7).

**Tablo 4-7. Hasta grubundaki Adv-36 antikor pozitif ve negatif olguların demografik veriler, adipokin ve diğer biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması**

Parametreler	Adv-36 antikor varlığı		İstatistiki Değer
	Adv-36 (+) (n=9)	Adv-36 (-) (n=62)	
Yaş	12.44±3.24	12.26±2.53	p>0.05
BMI	30.5±4.79	30.47±3.97	p>0.05
Leptin	20.48±13.96	13.90±9.65	p>0.05
Adiponektin	4.87±1.88	10.29±13.46	p<0.05
LDL	105.81±32.57	100.8±26.41	p>0.05
HDL	49.00±10.15	50.27±11.05	p>0.05
Total Kolesterol	175.7±35.14	169.4±30.20	p>0.05
Trigliserid	100.2±56.47	99.06±43.60	p>0.05

Adv-36; Adenovirus 36, BMI; Body Mass Index, LDL; Low Density Lipoprotein, HDL; High Density Lipoprotein.

Çalışmamızda obezitenin gelişiminde rolü olabileceğini düşündüğümüz Adv-36, cinsiyet, yaş, trigliserid, HDL, LDL ve leptin gibi demografik, biyokimyasal ve virolojik değişkenlerin birlikte obezite gelişiminde risk faktörü olarak değerlendirmesini multivaryant lojistik regresyon analizi ile yaptığımızda; Adv-36 antikor varlığı bivaryant analizde anlamlı olarak obezite gelişiminde rolü saptanırken (p<0.01), multivaryant lojistik regresyonda risk faktörü olarak saptanamamıştır (p>0.05). Bununla birlikte lojistik regresyon analizinde; cinsiyet, yaş ve trigliserid değişkenleri obezite gelişiminde risk faktörü olarak belirlenememiştir (p>0.05). Buna karşın obezitenin gelişiminde LDL ve leptin düzeyi önemli bir risk faktörü olarak belirlenirken, HDL düzeyi de anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Bivaryant analizde adiponektin düzeyi hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre paradoksal olarak anlamlı olarak düşük bulunduğu için multivaryant lojistik regresyon analizine adiponektin dahil edilmedi (Tablo 4-8).

**Tablo 4-8. Obezitede risk faktörü olabilecek değişkenlerin lojistik regresyon analizi**

Değişkenler	B	S.E.	p	OR	%95 CI	
	Lower	Upper			Lower	Upper
<b>Adv-36</b>	0.721	0.598	0.228	2.057	0.638	6.634
<b>Cinsiyet</b>	0.163	0.217	0.452	1.177	0.769	1.801
<b>Adolesan Yaş</b>	-0.072	0.080	0.371	0.931	0.795	1.089
<b>TG</b>	0.001	0.007	0.907	1.001	0.988	1.014
<b>HDL</b>	-0.044	0.020	0.024	0.957	0.920	0.994
<b>LDL</b>	0.025	0.009	0.007	1.025	1.007	1.043
<b>Leptin</b>	0.131	0.031	0.000	1.140	1.007	1.043
<b>Constant</b>	0.346	1.810	0.848	1.413		

**B;** Beta regression coefficient, **SE;** Standart Error, **OR;** Odds Ratio, **CI;** Confidence Interval, **Adv-36;** Adenovirus 36, **TG;** Triglicerid, **HDL;** High Density Lipoprotein, **LDL;** Low Density Lipoprotein,

## 5. TARTIŞMA

Günümüzde küresel bir epidemi halini aldığı ileri sürülen ve özellikle çok ciddi morbidite ve mortalite nedeni olarak bilinen hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, felç ve bazı kanser türleri dahil olmak üzere birçok sağlık sorununa yol açtığından dolayı obezite bir halk sağlığı problemi olarak görülmekte ve düşük seviyeli kronik bir enflamasyon olduğu kabul edilmektedir(113,114). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, her yıl en az 2.8 milyon kişi fazla kilolu ya da obez olmanın bir sonucu olarak yaşamını kaybetmektedir (65). Önceleri gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülen obeziteye, artık günümüzde modernizasyon ve artan yaşam standartlarıyla birlikte hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde sık rastlanmaktadır. DSÖ'ne göre 2014 yılı itibariyle dünyada 18 yaş üstü erişkinlerde fazla kiloluluk prevalansı %39, obezite prevalansı ise %13 oranındadır (67). Ülkemiz Sağlık Bakanlığı'nın 2010 verilerine göre, erkeklerde %20.5, kadınlarda %41 olmak üzere obezite prevalansının %30.3 oranında olduğu görülmektedir (67).

Obezitenin beslenme davranışı, hareketsiz yaşam tarzı, çevresel ve genetik faktörler ile ilişkili olmasına karşın son 20-30 yıl içerisinde görülme sıklığının artmasının nedeni olarak obezite patogenezinde farklı faktörlerin etkili olabileceği öne sürülmüştür (115). Son yıllarda yapılan araştırmalar; obezitenin gelişiminde adipoz dokuda değişmiş immün yanıt ve enflamasyonun olduğu ve bunun temelinde adipoz doku ile immün sistem arasındaki yakın ilişki olduğunu bildirilmektedir (116). Pozitif feed-back mekanizmalarıyla (cross-talk) birlikte birbiriyle sinerjik etkileşim içinde olan moleküllerin rol aldığı adiposit ve makrofaj ilişkisinde birçok faktörün birlikte davrandığı bilinmektedir (116). Adipokin sekresyonundaki değişimler, yağ asidi kaynaklı enflamasyon, oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi ve adiposit hipoksisi gibi faktörlerin sürece dahil olduğu özellikle vurgulanmaktadır (116, 117, 118). Buna karşın adipositlerde metabolik değişimlere öncülük eden lokal adipoz doku enflamasyonunu başlatan kesin mekanizmanın ne olduğu uzun yıllardır tartışılan ve araştırılan çok önemli bir hususdur. Son yıllarda bu mekanizmanın bazı enfeksiyon etkenlerine bağlı olabileceği üzerinde durulmasıyla enfektobezite kavramı geliştirilmiştir ve bu kavrama dayalı mekanizmada enfeksiyon etkenlerinden özellikle Adv-36'nın rolü dikkatleri çekmektedir. Dolayısıyla obezitenin patofizyolojik

mekanizmasında Adv-36'nın rolünü araştırmak amacıyla yoğun bir şekilde seroepidemiolojik çalışmalar, hayvan deneyleri ve hüresel boyutta deneysel çalışmalar gerçekleştirilmektedir.

Adenovirüsler çoğunlukla üst solunum yolu enfeksiyonu, enterit ve konjunktivit ile ilişkili bir DNA virüsü olmasına karşın, yapılan hayvan deneyleri ve *in-vitro* alışmalarda Adv-36'nın adipositleri enfekte ederek adipöz dokuda çeşitli mekanizmaları tetiklediği ve bunun sonucunda obezite geliştiği gösterilmiştir. Etik nedenlerden dolayı insanlar üzerinde deneysel çalışma yapılamadığından, obezitenin gelişimde Adv-36 ve adiposit farklılaşması arasında bir ilişki olduğunun ilk kanıtları 2000'li yılların başlarında Dhurandhar ve ark. (119, 120)'nın tavuk, fare ve maymunlar ile yaptığı deneysel çalışmalarda ortaya atılmıştır. Bu çalışmalarda tavuk ve farelerin bir avian adenovirüs ile enfekte edildiğinde vücut ağırlığında anlamlı bir değişiklik olmadığı halde, hayvanların Adv-36 ile enfekte edilmesi sonucunda vücut ağırlıklarının yağ birikimi nedeniyle arttığı gösterilmiştir. Adv-36 ile enfekte edilen maymunlar, enfekte olmayanlar ile karşılaştırıldığında ise; Adv-36 ile enfekte maymunlarda anlamlı bir yağ artışı ile birlikte 28. hafta sonunda 3 kat daha fazla vücut ağırlığına sahip oldukları saptanmıştır (119). Adv-36 ve adiposit farklılaşması arasındaki ilişki tavuk, fare ve maymun preadiposit ve adipositlerinde gösterilmesi yanısıra, Pasarica ve ark. (121) da gönüllü insanlar üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada, bu kişilerden elde ettikleri ve kök hücrelerden (stem/stromal) kaynak alan primer insan adipositlerini Adv-36 ile enfekte etmişlerdir. Adv-36 ile enfekte bu hücrelerde enfekte olmayanlara göre yüksek oranda farklılaşma ve lipid birikimi gözlemlenmiştir. Bu nedenle Adv-36'nın, adiposit farklılaşması ve lipid birikimine neden olması sonucunda adipöz dokuda hiperplazi ve hipertrofi geliştirdiği düşünölmektedir. Böylelikle bu idda bir kez daha desteklenmiştir.

Adv-36'nın hücreye giriş mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, kök hücre(stem-cell) kaynaklı insan adipositleri ve adiposit benzeri hücreler olan ve model hücre olarak seçilen 3T3-L1 (3-day transfer, inoculum  $3 \times 10^5$  cells) hücrelerinde gerçekleştirilen *in-vitro* alışmalarda, Adv-36'nın E4(orf1) viral geni aracılığıyla bu hücreleri enfekte ettiği ileri sürölmektedir(122, 123). Bu modelde, Ad-36'nın fiber protein ile hücreye tropizm gösterdiği ve adipositlerde tetikleyici mekanizmanın konak hücre nükleusunu enfekte eden E4(ORF1) viral geniyle olduğu ve bunun sonucunda

adipositte proliferasyon ve differansiyon gelişmesiyle adipogenezin hızlandığı ve hücrel sinyal yollarının etkilendiği ileri sürülmektedir. Bu süreçte özellikle adipogenezle ilişkili c/EBP $\beta$  ve PPAR $\gamma$  genlerinin ve RNA ekspresyonlarının arttığı ve cAMP aktivitesinin upregüle olmasının önemli olduğu vurgulanmaktadır (121, 123, 124). Her ne kadar Adv36-obezite ilişkisinde Adv-36'nın tetikleyici rolü bu mekanizmalarla açıklansada, virusun konak hücredeki replikasyon potansiyeli ve devamlılık süreci göz önüne alındığında, obezitenin gelişimi ve devamlılığında bir başka mekanizmanın süreçte etkili olabileceğine özellikle dikkat çekilmektedir. Bunun da kronik enflamatuvar bir süreç olduğu ileri sürülmektedir (113, 124). Çeşitli deneysel çalışmalarda Adv-36'nın, adiposit farklılaşması ve lipid birikimine neden olması sonucunda, adipoz dokuda hiperplazi ve hipertrofi geliştirdiği düşünülmektedir. Çeşitli enflamatuvar ve anti-enflamatuvar sitokinler ve adipokinleri salgılamasıyla endokrin bir organ görevi gören adipoz dokuda Adv-36 kaynaklı hiperplazi ve hipertrofi sonucunda dolaşımdaki sitokin ve adipokin düzeyleri de değişmektedir. Ad-36-obezite ilişkisinde leptin ekspresyonuyla ilişkili deneysel çalışmalarda leptin ve dolayısıyla MCP-I düzeyindeki artışlarla adipositlere infiltre olan ve indüklenen M<sub>1</sub> tipi makrofajların oluşturduğu enflamatuvar süreçde MCP-I, TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin reproduktif yağ yastıkçıklarını arttırdığı ve yağ metabolizmasını değiştirdiği ileri sürülmektedir (125, 126, 127). 2012 yılında benzer bir yaklaşımda Na ve ark. (128) Ad-36'nın obezitedeki tetikleyici rolünü açıklamaya ilişkin olarak yaptıkları fare modeli çalışmada; Adv-36 ile infekte edilmiş farelerin adipoz dokularında 3 gün içinde sitokinlerin(MCP-I ve TNF- $\alpha$ ) düzeyinin yükseldiğini, adipositlerdeki yağ yastıkçıklarının kapasitesinin de 90. gün sonrası arttığını göstermişlerdir.

Normal koşullar altında adipositlerin sayılarını ve boyutlarını koruduğunu, fakat hiperplazi ve hipertrofi gelişen adipositlerden salınan enflamatuvar sitokin ve adipokin düzeylerinde farklılık olduğunu bildirmektedirler (116). Buna paralel olarak anjiyogenez gelişen adipoz dokudaki adipositlerin makrofaj infiltrasyonuna maruz kalması sonucu remodeling bir yapı geliştiği vurgulanmaktadır. Buna karşın ayrıca, bu çalışmada MCP-I nakavt farelerde reproduktif yağ yastığı boyutlarında bir artış saptanmadığı ve proinflamatuvar sitokinlerde düşme olduğu bildirilmiştir (128).

Son yıllarda erişkinlerde olduğu kadar çocuk ve adolesan dönemde de obezitede önemli bir artış olduğu görülmektedir. ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi (CDC)'nin son verilerine göre ABD'deki çocuk ve adolesanların %17'si obezdir (129). DSÖ ise, çocukların ve adolesanların yaklaşık %20'sinin fazla kilolu ve bunların üçte birinin obez olduğunu belirtilmektedir (67). Ülkemizdeki durum ise diğer ülkelerden farklı olmamakla birlikte, okul çağı çocuklarında yapılan çeşitli çalışmalar prevalansın %10'un üzerine çıktığını göstermektedir (67). Çocukluk ve adolesan dönemdeki obezite erişkin dönemdeki obeziteye öncülük ettiğinden dolayı yetişkin çağında obez kalan çocukların beklenen yaşam süresi yaklaşık 20 yıl kadar kısalabilmektedir (130). Bununla birlikte, çocukluk çağı obezitesi erken yaşlarda birçok kronik hastalığın gelişmesine neden olmakla beraber, obez çocuklarda ortaya çıkan psikolojik sorunlar daha sonraki yaşlarda da ciddi problem oluşturabilmektedir.

Dünya genelinde obez ve non-obez çocuklarla yapılan hemen hemen her çalışmada, Adv-36 antikoruyla beraber HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeylerinin araştırılmasına karşın, serum adipokin düzeylerinin araştırıldığı az sayıda çalışma vardır. Obez bireylerde serum kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid düzeyleri de farklı ülke popülasyonlarına göre farklılık göstermektedir. Adv-36'nın adipokinler üzerinde nasıl bir etki mekanizmasına sahip olduğu yönünde deneysel çalışmalarda maalesef kısıtlı sayıdadır. Bu adipokinlerden leptinin Adv-36 ile ilişkisinin araştırılması amacıyla, Passarica ve ark.(127)'nin hayvan modelinde gerçekleştirdiği çalışmada leptin düzeyinin, Adv-36 ile enfekte erkek Wistar ratlarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir. İnceleyebildiğimiz kadarıyla Adv-36'nın adiponektin mekanizmasına nasıl etki ettiğine dair gerek *in-vitro*, gerekse hayvan modelleri üzerinde yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamakla birlikte, adipoz dokuda leptin yükseldiğinde adiponektin düzeyinin azaldığı bilinmektedir (1).

Çalışmamızda hasta grubu olarak CDC (131) ve DSÖ (132) öngörülerini doğrultusunda T.C. Sağlık Bakanlığı'nın çocuklar için belirlemiş olduğu tanı kriterine göre obez tanısı almış 71 hasta ve sağlıklı kontrol grubu olarak da normal kiloya sahip 69 çocukta, yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması nedeniyle tanısal olarak altın standart kabul edilen serum nötralizasyon yöntemi ile Adv-36 nötralizan antikor varlığını ve ayrıca adipoz dokudan salınan en önemli adipokinlerden olan leptin ve adiponektinin serumdaki düzeylerini ELISA yöntemi ile saptamayı ve ülkemizde



çocuklarda “Adv36-obezite” ilişkisini ve bu ilişkide serum leptin ve adiponektin düzeylerinin rolünü göstermeyi amaçladık. Aynı zamanda bu ilişki varlığında HDL, LDL, total kolesterol ve trigliseridin rolünün olup olmadığını araştırdık.

Her ne kadar biz Adv36-obezite ilişkisi çalışmasını çocuklarda yapmış olsak da, bu ilişkiyi ilk defa erişkin insanlarda 2005 yılında ortaya koyan Atkinson ve ark.(133), ABD’deki üç şehirden 502 erişkin gönüllüde serum nötralizasyon yöntemi ile Adv-36 nötralizan antikor prevalansını obezlerde %30, non-obez bireylerde %11 oranında saptamışlardır. Obez bireylerde Adv-36 antikor pozitifliği anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve üç şehir arasında Adv-36 prevalansı önemli ölçüde farklılık göstermiştir (Florida %27, New York %58, Wisconsin %20). Adv-36 antikor pozitif ve Adv-36 antikor negatif bireyler total kolesterol ve trigliserid açısından değerlendirildiğinde, Adv-36 antikor pozitif bireylerde total kolesterol ve trigliserid düzeyi paradoksal olarak düşük bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca 89 ikiz bireyde Adv-36 antikor varlığı yönünden araştırılmış ve Adv-36 antikor pozitif bireylerin, Adv-36 antikor negatif bireylere göre daha yüksek BMI ve vücut yağ yüzdesine sahip olduğu gösterilmiştir. 2009 yılında Trovato ve ark. (134) tarafından 203 İtalyan erişkin birey arasında yapılan bir başka çalışmada ise, serum nötralizasyon yöntemiyle Adv-36 prevalansı obez bireylerde %64.7 oranında bulunurken, non-obez bireylerde %32.6 oranında saptanarak, Adv-36 ve obezite birlikteliği hipotezi desteklenmiştir. Çalışmada aynı zamanda Adv-36 pozitif bireylerde BMI, insülin, trigliserid, bel-kalça oranı ve kan basıncı Adv-36 antikor negatif bireylere kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak 2010 yılında Broderick ve ark. (135) tarafından ABD askeri personeli arasında serum nötralizasyon yöntemiyle yapılan bir başka çalışmada; obezlerde Adv-36 antikor pozitifliği %38.8 iken, non-obezlerde %34.3 bulunmuş ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Yine aynı şekilde Gossens ve ark. (136) tarafından Hollanda ve Belçika erişkin popülasyonunda serum nötralizasyon yöntemiyle yapılan bir çalışmada, obez ve non-obez grup arasında Adv-36 varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmazken (Adv36 < %6), yağ dokularında da Adv-36 viral DNA’sına rastlanılmamıştır. Konunun farklı araştırmacıları tarafından daha sonraki yıllarda, ABD askeri personeli ve Hollanda-Belçika bireylerindeki bu düşük Adv-36 antikor prevalansının bölge, ırk, cinsiyet, seçilen grup(asker gibi) ve hatta saptama yöntemine bağlı olarak düşük bulunabileceği vurgulanarak, bu düşük orandaki bulgulara açıklama getirilmeye çalışılmıştır.

2014 yılında Polonya’da, Bil-Lula ve ark. (137) tarafından erişkin bireylerde serum nötralizasyon yöntemiyle yapılan bir başka çalışmada ise, obez ve non-obezlerde Adv-36 prevalansı ile birlikte serum leptin, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleride değerlendirilmiştir. Bu çalışmada obez kişilerde Adv-36 prevalansı obez olmayanlara göre 5 kat daha yüksek bulunurken, BMI ve yağ dokusunun fazla olması leptin düzeyini yükselttiğini ancak Adv-36 pozitif ve Adv-36 negatif bireyler arasında leptin düzeyinin anlamlı bir farklılık göstermediğini vurgulamışlardır. Ayrıca Adv-36 antikor pozitif bireylerde trigliserid ve HDL düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir.

Ülkemizde ilk kez 2015 yılında erişkin obezlerde Ergin ve ark. (138) tarafından yapılan bir çalışmada Adv-36 antikor pozitifliği, serum nötralizasyon yöntemiyle anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmada Adv-36 antikor pozitif obez bireylerde leptin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunurken, aynı kişilerde adiponektin düzeyi ise anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca Adv-36 antikor pozitif bireylerde hem total kolesterol, hem de trigliserid düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Aynı zamanda çalışmaya katılan bireylerin adipoz dokularında Adv-36 viral DNA’sı araştırılmış ancak saptanamamıştır.

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda “Adv36-obezite” ilişkisinin sonuçları bazı çalışmalarda çelişkili olsa da; bu ilişkinin desteklendiği araştırmaların çoğunluğu erişkin gruplarla yapılan çalışmalardan ibaret olup, çocuk yaş grubuyla yapılan çalışmalar literatürde daha az sıklıktadır. Çocuklarda ilk çalışma 2010 yılında Atkinson ve ark. (139) tarafından 8-16 yaş arası 84 Kore’li çocukta gerçekleştirilmiştir. Serum nötralizasyon yöntemi ile yapılan bu çalışmada 84 çocuğun 25(%30) ’nde Adv-36 antikor pozitifliği, 59(%70)’nda Adv-36 antikor negatifliği saptanmış ve enfekte çocukların enfekte olmayanlara göre BMI z-skoru anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak Adv-36 antikor pozitif ve Adv-36 negatif çocuklar arasında total kolesterol düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. Yine Kore’li çocuklarda, Na ve ark. (140) tarafından, 2010 yılında serum nötralizasyon yöntemiyle gerçekleştirilen bir diğer çalışmada ise, obez çocuklarda Adv-36 antikor prevalansı %28, obez olmayan çocuklarda ise %13 saptanarak obez çocuklarda Adv-36 antikor prevalansı daha yüksek bulunmuştur. Obez ve non-obez erişkinlerle yapılan bazı çalışmalarda Adv-36 antikor pozitif olan obezlerde total kolesterol ve trigliserid düzeyi paradoksal olarak düşük

gözlenirken, Kore’li çocuklarda bu paradoksallık gözlenmemiş ve total kolesterol ile trigliserid düzeyi yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda Adv-36 antikor pozitif çocuklarda LDL düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanırken, HDL düzeyi ile ilgili olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (140).

2014 yılında Çek Cumhuriyeti’nde Aldhoon-Hainerova ve ark. (141) tarafından adolesan dönemdeki 1179 çocukla gerçekleştirilen bir kohort çalışmasında Adv-36 antikor prevalansı ELISA yöntemi ile zayıf, normal, fazla kilolu ve obez çocuklarda araştırılmıştır. Adv-36 antikor prevalansı fazla kilolu ve obez çocuklarda normal kilolu çocuklara göre daha yüksek (sırasıyla %40, %28, %21.5) bulunurken, Adv-36 seropozitif çocuklarda total kolesterol ve LDL düzeyi anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada obezlerde adiponektin düzeyi obez olmayanlara göre, anlamlı olarak düşük bulunmuş ancak obez grup içerisinde Adv-36 antikor pozitif ve negatif çocuklar arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Gabbert ve ark. (142)’nin 8-18 yaş arası ABD’li çocuklarda yaptıkları çalışma, Adv-36 ile obezite arasındaki ilişkiyi destekleyici yönde olup, serum nötralizasyon yöntemiyle gerçekleştirilen bu çalışmada, Adv-36 antikoru obez çocuklarda %22, non-obez çocuklarda ise %7 oranında saptanmıştır.

Almgren ve ark (143)’nin 2012 yılında İsveç’li çocuk ve yetişkinlerde ELISA yöntemi ile yaptıkları bir başka çalışmada, Adv-36 antikor pozitifliğinin obezlerde non-obezlere kıyasla 1.5-2 kat daha sık görüldüğünü ve Adv-36 antikor pozitifliğinin pediatrik obezite, yetişkinlerde ise özellikle kadınlarda ciddi obezite ve HDL düzeyinin düşüklüğü ile ilişki olduğunu göstermiştir. Rojas ve ark. (144)’nin, 2013 yılında, Meksika’da çocuklarda yapmış oldukları çalışmada ise, Kore’li çocukların bulgularına benzer olarak Adv-36 antikor pozitiflerde daha yüksek BMI, trigliserid, total kolesterol düzeyleri ile birlikte daha düşük HDL düzeyi saptamışlardır.

Ülkemizde ise çocuklarda ilk çalışma, Çakmaklıoğulları ve ark. (145) tarafından 2014 yılında yapılmış ve obez grupta serum nötralizasyon yöntemiyle araştırılan Adv-36 antikor pozitifliği %26.64 ile non-obez gruba (%10) kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada obez çocuklarda leptin anlamlı olarak yüksek, HDL ise anlamlı olarak düşük bulunurken, diğer serum lipidleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Leptin ve serum lipidleri Adv-36 antikor pozitif ve Adv-36 antikor

negatif çocuklar arasında değerlendirildiğinde ise, hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır.

Yine ülkemizden Karameşe ve ark. (146) 2015 yılında obez ve non-obez çocuklarda ELISA yöntemiyle Adv-36 antikor varlığı ile TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin ve serum lipidlerini değerlendirmişlerdir. Yapılan bu çalışmada diğer tüm çocuk çalışmalarına benzer şekilde Adv-36 seropozitifliği, obez çocuklarda (%27.1) obez olmayan çocuklara göre (%6.0) anlamlı olarak yüksek bulunurken; Adv-36 seropozitif ve Adv-36 seronegatif çocuklar arasında TNF- $\alpha$ , IL-6 ve serum lipidleri açısından anlamlı fark gösterilememiştir. Adv-36 antikor pozitif çocuklarda leptin düzeyleri ise, Adv-36 antikor negatif çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Biz de obez ve non-obez çocukların serum örneklerinde serum nötralizasyon yöntemi ile Adv-36 antikorlarını saptamaya dönük yapmış olduğumuz çalışmamızda Adv-36 antikor varlığını, obez çocuk grubunda %12.69, non-obez çocuk grubunda ise %1.44 olarak belirledik ve iki grup arasında bivaryant analize göre anlamlı bir fark saptanırken, Adv-36'nın obezite gelişiminde 9.871 gibi bir OR değeri ile önemli bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Bu analize karşın, multivaryant lojistik regresyon analizinde her ne kadar Adv-36 OR=2.057 değeri ile bir risk faktörü olarak saptanmış olsa da, diğer biyokimyasal faktörlerin etkisi ve Adv-36 seropozitifliğinin çalışma grubumuzda az sayıda olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlılık saptanamamıştır. Çalışmamızdan elde ettiğimiz serolojik verilerimiz dünyadan ve ülkemizden bildirilen serolojik temelli çalışmalar ile paralellik gösterdiği kanaatindeyiz. Nitekim; ülkemizden Çakmaklıoğulları ve ark. (145)'nin yaptıkları çalışmada multivaryant lojistik regresyon analizi de, bizim çalışmamızdaki analize paralel olarak Adv-36 açısından istatistiksel olarak anlamlılık göstermediği halde, Adv-36 OR=1.859 değeri ile bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Na ve ark. (140)'nin yaptıkları çalışmada da, multivaryant lojistik regresyon analizinde; yalnızca Adv-36 pozitifliği için OR=2.550 bulunarak Adv-36 bir risk faktörü olarak değerlendirilmiş ve aynı zamanda gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmuştur. Ancak analize total kolesterol ve trigliserid dahil edildiğinde Adv-36 için OR=1.752'ye düşerken, bizim çalışmamıza benzer olarak istatistiksel anlamlılığın kaybolduğunu bildirmişlerdir.

Hasta ve sağlıklı kontrol grubu olguları cinsiyet temelli değerlendirildiğinde, hem kız hem erkek gruplar arasında Adv-36 seropozitifliği açısından anlamlı bir fark

belirlenememiştir ( $p>0.05$ ). Cinsiyet temelli adolesan ve non-adolesan yaş grupları Adv-36 seropozitifliği yönünden karşılaştırıldığında ise; hem kızlarda hem de erkeklerde anlamlı bir fark saptanamamıştır ( $p>0.05$ ). Buna karşın, Aldhoon-Hainerova ve ark. (141) Adv-36 seroprevelansının kız çocuklarında erkek çocuklara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirirken, Gabbert ve ark. (142) ise, Adv-36 pozitifliğinin adolesan dönemdeki 15-18 yaş grubu arasında daha sık görüldüğünü vurgulamışlardır. Her ne kadar obezite ile ilgili Adv-36 enfeksiyonunun çocuklarda cinsiyet ve yaş grubu yönünden irdelendiği az sayıda çalışma olsa da; ilkokul çağı, adolesan kız çocukları ve erişkin kadınlarda östrojenin yağ dokusunu arttırıcı etkisine bağlı olarak erkeklerden daha fazla yağ dokusuna sahip olması nedeniyle obezitenin daha sık görüldüğü ileri sürülmektedir (58). Bizim çalışmamızda hem cinsiyet temelinde hem adolesan ve non-adolesan yaş grupları arası Adv-36 seropozitifliğinin anlamlı bir fark göstermemesi ile ilgili sonucumuz her iki literatürden farklılık göstermiş ve cinsiyetin, özellikle adolesan yaş döneminin obezite ile anlamlı ilişkilendirilmesine dönük bakış açısıyla uyumluluk göstermemiştir.

Çalışmamızda araştırdığımız leptin düzey ortalamaları, obez ve non-obez çocuklar arasında karşılaştırıldığında; obez çocuklarda leptin düzey ortalamasını anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Buna karşın; obez çocuk grup içerisinde Adv-36 antikor pozitif çocukların leptin düzeyi Adv-36 antikor negatif çocuklara göre yüksek bulunmasına karşın, anlamlı bir fark saptanamamıştır. Multivaryant lojistik regresyon analizinde ise, leptin düzeyi gruplar arasında anlamlı olarak fark saptanmış ( $p<0.001$ ) ve obezite gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (OR=1.140). Nitekim; Çakmaklıoğulları ve ark. (145)'nin obez çocuklarda non-obez çocuklara göre anlamlı olarak bulmuş oldukları yüksek leptin düzeyi ve multivaryant lojistik regresyon analizinden elde ettikleri sonuç, bizim sonucumuza benzer olarak anlamlı çıkmış ve leptin bir risk faktörü olarak bulunmuştur (OR=1.004). Karameşe ve ark. (146) ise, bizim bulgumuzdan farklı olarak Adv-36 antikor pozitif obez çocuklarda leptin düzey ortalamasını Adv-36 antikor negatif çocuklara göre düşük bulmuşlar ve Adv-36 antikor pozitif obez grupta anlamlı olmasa da, yüksek bulunan leptin sonucumuz Karameşe ve ark.(146)'nın leptin sonuçlarından farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamız her ne kadar çocuk grubuyla ilgili olsa da; erişkin obez gruplarda yapılan çalışmalarda da benzer leptin sonuçları bulunmuştur. Bil-Lula ve ark.(137) ile Ergin ve ark.(138)'nin erişkinlerde yaptıkları çalışmada obez grup içerisinde, Adv-36 antikor pozitif olanlarda

anlamli olarak yuiksek bulduklari leptin duzey ortalamasi sonucu ile bizim calismamizda obez grup icerisinde Adv-36 antikor pozitif olgularda leptin duzey ortalamasini anlamli olmasada yuiksek bulma ile ilgili sonucumuz paralellik gostermektedir.

Calismamizda, obez cocuklarda adiponektin duzeyi non-obez cocuklara gore anlamli olarak dusuk saptandi. Nitekim; obez cocuklar icerisinde de, Adv-36 antikor pozitif cocuklarda da adiponektin duzeyi, Adv-36 antikor negatif cocuklara gore anlamli olarak dusuk saptanmistir. Aldhoon-Hainerova ve ark. (141)'nin yaptigi calismada, obez cocuklarla non-obezler arasında adiponektin duzeyi acisindan anlamli bir fark saptamaları bizim adiponektin bulgumuz ile paralellik gostermesine karşin; bizden farklı olarak, obez cocuklar icerisinde Adv-36 antikor pozitif ve negatif cocuklardaki adiponektin duzeylerinde istatistiksel olarak anlamli bir fark saptayamamislardir. Cocuklarda yapılan calismalarda adiponektin duzeyini karşilastirabilecegimiz az sayıda calisma olmasindan dolayi, erisginlerde Ergin ve ark.(138)'nin yapmiş olduklari calismadaki adiponektin bulguları ve bizim Adv-36 antikor pozitif cocuklardaki dusuk adiponektin bulgularımız ile paralellik gostermektedir.

Yine calismamizda obez ve non-obez cocuklar arasında total kolesterol, trigliserid, LDL duzeyleri karşilastirildiginda; obez grupta bu parametreler anlamli olarak yuiksek saptanmiş olsak da, obez cocuk grubundaki Adv-36 antikor pozitif ve Adv-36 antikor negatif cocuklar karşilastirildiginda total kolesterol, trigliserid, LDL duzeyleri Adv-36 antikor pozitif cocuklarda yuiksek olduğu halde anlamli bir fark saptanamamıştır. Na ve ark. (140) obez cocuklarda, non-obez cocuklara gore trigliserid ve LDL duzeyini bizim sonucumuza paralel olarak anlamli olarak yuiksek bulmalarına karşin, total kolesterol duzeyi acisindan iki grup arasında anlamli bir fark saptayamamislardir. Ayrıca; Na ve ark (140)'nin Adv-36 antikor pozitif obez cocuklarda total kolesterol ve trigliserid duzeylerini Adv-36 antikor negatif cocuklara gore anlamli olarak yuiksek bulmaları ile bizim calismamız Adv-36 antikor pozitif cocuklarda total kolesterol, trigliserid duzeyleri anlamli olmasada, yuiksek bulmamızla ilgili sonuclar paralellik gostermektedir. Bu sonuclara karşin; Atkinson ve ark. (133) ile Ergin ve ark. (138) erisgin obezlerdeki Adv-36 antikor pozitif olgularda total kolesterol ve trigliserid duzeylerini Adv-36 antikor negatif olgulara gore paradoksal olarak dusuk duzeyde bulduklari halde, bizim Adv-36 antikor pozitif obez cocuklardaki total

kolesterol ve trigliserid sonuçlarımız erişkinlerde yapılan çalışmalardan farklılık göstermektedir.

Çalışmamızda obez çocuklarda HDL düzeyi obez olmayanlara göre düşük saptanmasına karşın, anlamlı bir fark belirlenememiştir. Nitekim; obez grup içerisinde Adv-36 antikor pozitif ve negatif olguların bivaryant analizinde de HDL düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır. İlginç olarak HDL düzeyi bivaryant analizde anlamlı bir fark göstermemesine karşın, multivaryant lojistik regresyon analizinde anlamlı bir farkla düşük bulunmuş ( $p=0.024$ ) ve 0.957 OR değeri ile risk faktörü sınır değerinin altında, çok yakın düzeyde saptanmıştır. Bivaryant analizdeki HDL bulgumuz Aldhoon-Hainerova ve ark.(141)'nın çalışmasındaki HDL bulguları ile uyumludur. Na ve ark. (140) ile Çakmaklıoğulları ve ark. (145) obez çocuklarda HDL düzeyini non-obez çocuklara göre anlamlı olarak düşük bulmalarına karşın, Adv-36 antikor pozitif ve negatif olgular arasında anlamlı bir fark saptayamamışlardır. Ayrıca Çakmaklıoğulları ve ark.(145)'nin multivaryant lojistik regresyon analizinde, HDL anlamlı olarak düşük bulunmuş ( $p=0.017$ ) ancak obezite gelişiminde OR=0.114 değeri risk faktörü sınır değerinden oldukça düşük bulunmuştur. Bizim HDL bulgumuzdan farklı olarak; Karamişe ve ark (146) obez grupta Adv-36 antikor pozitif çocuklarda HDL düzeyini Adv-36 antikor negatif çocuklara göre anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Her ne kadar erişkin obez bireylerde, Bil-Lula ve ark. (137) ile Trovato ve ark.(134)'nin Adv-36 antikor pozitif olan bireylerde HDL düzeyi Adv-36 antikor negatif bireylere göre aralarında anlamlı bir fark saptamalarıyla ilgili sonuçları, Aldhoon-Hainerova ve ark(141), Na ve ark.(140) ile Çakmaklıoğulları ve ark.(145)'nin çocuklardaki HDL düzeyi ile ilgili çalışmalarından farklılık göstermektedir.

Sonuç olarak; son derece kompleks mekanizmalarla gelişen ve düşük düzeyli bir enflamasyon olduğun kabul edilen obezitenin, enfeksiyonla ilişkisi ve meydana gelen enflamasyonun nedenleri halen araştırılmakta ve tartışılmaktadır. Günümüzde Adv36-obezite ilişkisinin açıklanmasına yönelik yapılan çalışmalardan bazılarında halen Adv36-obezite birlikteliği ilişkilendirilememekte ve obezitenin enfeksiyonla tetiklendiği henüz tam olarak açıklanamamakta ve günümüze kadar yapılan çalışmalarla bu olasılık kuvvetlendirilmeye çalışılmaktadır. Çalışmalarda Adv-36 antikor pozitif obez bireylerde leptin, adiponektin, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserid düzeyleri ile ilgili çelişkili sonuçlar, Adv-36 ve bu biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin

henüz tam olarak bilinmemesinden kaynaklanmaktadır. Uluslararası düzeyde Adv-36 ve obezite arasındaki patofizyolojik mekanizmaların nasıl olduğunun daha güçlü kanıtlarla ortaya konulmasını sağlayacak çalışmalar da, çocuk ve adolesan yaş grubunda maalesef halen sınırlı sayıda görülmektedir.

Araştırmamızda elde ettiğimiz bu verilerle, Adv-36 ile obezitenin ilişkili olabileceğini göstermeye çalıştığımız ve uluslararası literatüre katkıda bulunmayı amaçladığımız bu çalışmada Adv-36'nın çocuklarda obezite için bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz ancak bu düşüncenin daha kuvvetli ve net olarak ortaya konulabilmesi için olgu-kontrol ve özellikle kohort temelli, geniş serili ve ayrıca farklı metabolik hastalıkları olan çocuk bireylerin katıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir. Her yeni çalışma verisi obezite etiyopatogenezinin ve enfeksiyonun olası tetikleyici rolünün daha net açıklanmasına açıklık getirecektir. Adv-36 gibi mikroorganizmalar ile obezite ve obezite ile enflamasyon arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konulabilirse yaygınlığı gün geçtikçe artan obezitenin yayılma hızının kesilmesi, tedavisi, obeziteden korunma ve obeziteye karşı aşılama stratejileri daha kolay geliştirilecektir.



## KAYNAKLAR

1. Berköz M, Yalın S. (2008). Yağ Dokusunun İmmünolojik ve İnflamatuvar Fonksiyonlar. *Mersin Üniv Sağlık Bilim Der.* 1(1): 1-9.
2. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW et al. (2009). Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* 49(10): 868-913.
3. Dhurandhar NV. (2001). Infectobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr.*131(10):2794-97.
4. Wigand R, Gelderblom H, Wadell G. (1980). New human adenovirus (candidate adenovirus 36), a novel member of subgroup D. *Arch Virol.* 64(3): 225–233.
5. Dhurandhar NV, Israel B, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME, Atkinson RL. (2001). Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 25(7): 990-996.
6. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, Kemnitz JW, Allison DB, Atkinson RL. (2002). Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr.* 132(10): 3155-3160.
7. Mehta S, Farmer JA. (2007). Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep.* 9(2): 134-138.
8. Goncalves MA, de Vries AA.(2006). Adenovirus: from foe to friend. *Rev Med Virol.*16(3): 167-186.
9. Bozkaya E, Us D. (2012)Viral solunum yolu enfeksiyonları. İçinde Us D, Ergünay K, editör. *Moleküler Kinik ve Tanısal Viroloji.* Ankara:Bilimsel Tıp Yayınevi.
10. Ruuskanen O, Meurman O, Akusjärvi G. (2002). Adenoviruses. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, (Ed).*Clinical Virology*, 2th ed. Washington: ASM Press:515–35.
11. Adenoviruses [internette]. Erişim tarihi:Ocak 15.  
<http://www.microbiologybytes.com/virology/Adenoviruses.html>
12. Miura-Ochiai R, Shimada Y, Konno T, Yamazaki S, et al. (2007). Quantitative detection and rapid identification of human adenoviruses. *J Clin Microbiol.*45(3): 958-967.
13. <http://en.wikipedia.org/wiki/Adenoviridae>, Erişim Tarihi: Ocak 2015.
14. Echavarria M. (2008). Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev.* 21(4): 704.
15. Russell WC. (2009). Adenoviruses: update on structure and function. *J Gen Virol.* 90 (1): 1-20.
16. Bozkaya E. (2006).Parainfluenza, Adeno, Korona ve Rinoviruslar. *ANKEM Derg.* 20 (Ek 2): 248-53.
17. Akan E. (1994).*Genel ve Özel Viroloji.*Saray Med Yayın. 3. Baskı,:182-194.

18. Murray PR, Jorgensen HJ, Baron JE, Pfaller MA. (2009). *Klinik Mikrobiyoloji*. Atlas Kitapçılık. 2: 1589-1600.
19. Fields BN, Knipe DM Howley PM.(2007). *Fields Virology*. Lippincott Williams&Wilkins.
20. Van Tol MJ, EC Claas, B Heemskerk, LA Veltrop-Duits, CS de Brouwer, T van Vreeswijk, et al. (2005).Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: diagnosis, treatment and immunity. *Bone Marrow Transplant* . 35(1): 73–76.
21. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S.(2004) *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara:Güneş Kitabevi.
22. Madigan M., Martinko MJ. (2010). *Brock Mikroorganizmaların Biyolojisi*. Çökmüş C. (Ed). Ankara:Palme Yayınları.
23. Langley JM. (2005).Adenoviruses. *Pediatr Rev*. 26(7): 244-249.
24. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Ed.). (2008). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*. Ankara:Nobel Tıp Kitapevleri.
25. Atkinson RL. (2007).Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc*.82(10): 1192-1198.
26. Erdin Nalça B. (2012). İzmir. Keratokonjunktivit yapan adenovirusların genotip prevelansı. Uzm Tezi.
27. Tuncer S, Ustaçelebi Ş. (1999).*Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara:Güneş Kitabevi.
28. Evelyn M, Sharon L, Ludwig J, et al. (1999). Reemergence of adenovirus type 4 acute respiratory disease in military trainees: Report of an outbreak during a lapse in vaccination. *J Infec Dis*. 179(6):1531–1533.
29. Ishiko H, Shimada Y, Konno T, Hayashi A, et al. . (2008). Novel human adenovirus causing nosocomial epidemic keratoconjunctivitis. *J Clin Microbiol*.46(6): 2002-2008.
30. Murphy GF, Wodd DP, McRoberts JW, Henslee-Downey PJ. (1993). Adenovirus-associated hemorrhagic cystitis treated with intravenous ribavirin. *J Urol*. 149(3): 565-566
31. Swenson P, Lowens S, Connie L, et al. (1995). Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol*. 33(10):2728–2731.
32. Landry ML, Fong CK, Nedderman K et al. (1987). Disseminated adenovirus infection in an immunocompromised host. Pitfalls in diagnosis. *Am J Med*. 83(3):555-559.
33. Hammond GW, Hazelton PR, Chuang I, Klisko B. (1981). Improved detection of viruses by electron microscopy after direct ultracentrifuge preparation of specimens. *J Clin Microbiol*. 14(2): 210-221.
34. Adenovirus [internette] Erişim tarihi:30.08.15  
<https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Adenovirus.jpg>
35. Herrmann JE, Perron DM, Blacklow NR. (1987). Antigen detection with monoclonal antibodies for the diagnosis of adenovirus gastroenteritis. *J Infect Dis*. 155(6):1167-1171.

36. Glaves CA, Militoni J, Ashley RL. (1993). An enzyme immunoassay for the direct detection of adenovirus in clinical specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 17(1):57-59.
37. Fujimoto T, Okafuji T, Okafuji T, Ito M, Nukuzuma S, Chikahira M, Nishio O. (2004). Evaluation of a bedside immunochromatographic test for detection of adenovirus in respiratory samples, by comparison to virus isolation, PCR, and real-time PCR. *J Clin Microbiol.* 42(12): 5489–5492.
38. Avellon A, Perez P, Aguilar JC, Lejarazu R et al. (2001). Rapid and sensitive diagnosis of human adenovirus infections by a generic polymerase chain reaction. *J Virol Method.* 92(2): 113-120.
39. Sarantis H, Johnson G, Brown M, Petric M et al. (2004). Comprehensive detection and serotyping of human adenoviruses by PCR and sequencing. *J Clin Microbiol.* 42(9): 3963-3969.
40. Pring-Akerblom P, Adrian T. (1994). Type- and group-specific polymerase chain reaction for adenovirus detection. *Res Virol.* 145(1): 25-35
41. Imai Y, Kameya S, Ohkoshi M, Yamaki K et al. (2001). Identification of the hexon region of an adenovirus involved in a new outbreak of keratoconjunctivitis. *J Clin Microbiol.* 39(8): 2975-2977.
42. Takeuchi S, Oshima A, Itoh N, Kitamura N et al. (1998). Analysis of adenovirus type 7 hexon hypervariable region. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 102(9): 570-575
43. Yapar M, Aydogan H, Pahsa A, Besirbellioglu BA, Bodur H, Basustaoglu AC, Guney C, Avci IY, Sener K, Abu Setteh MH, Kubar A. (2005). Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one step real-time reverse transcriptase PCR. *Jpn J Infect Dis.* 58(6):358-362.
44. Lin B, Vora GJ, Thach D, Walter E, Metzgar D, Tibbetts C, Stenger DA. (2004). Use of oligonucleotide microarrays for rapid detection and serotyping of acute respiratory disease-associated adenoviruses. *J Clin Microbiol.* 42(7): 3232-3239.
45. Durmaz R (Ed). (2001) *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji*. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri.
46. Gröndahl B, Puppe WP, Hoppe A, Kühne I, Weigl JA, Schmitt HJ. (1999). Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single tube multiplex reverse transcription-PCR: Feasibility study. *J Clin. Microbiol.* 37(1): 1-7.
47. Takiff HE, Straus SE, Garon CF. (1981). Propagation and in vitro studies of previously noncultivable enteral adenoviruses in 293 cell. *Lancet.* 2(8251): 832-834.
48. Us D. (2013). *Genel Viroloji* . İstanbul: Pelikan Yayıncılık.

49. Lipson SM, Poshni IA, Ashley RL et al. (1993). Presumptive identification of common adenovirus serotypes by the development of differential cytopathic effects in the human lung carcinoma (A549) cell culture. *FEMS Microbiol Lett.* 113(2): 175-182.
50. Espy MJ, Hierholzer JC, Smith TF. (1987). The effect of santrifugation on the rapid detection of adenovirus in shell vials. *Am J Clin Pathol.* 88(3): 358-360.
51. Kant JA. (1992). DNA restriction enzymes and RFLPs in medicine. *Met Biochem Anal.* 36: 129-149.
52. Pingoud A, Alves J, Geiger R. (1993).Restriction enzymes. *Meth Mol Biol.* 16:107.
53. Allard A, Albinsson B, Wadell G. (2001). Rapid typing of human adenoviruses by a general PCR combined with restriction endonuclease analysis. *J Clin Microbiol.* 39(2): 498-505.
54. Maxam AM, Gilbert W. (1977). A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 74(2): 560-564.
55. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. (1977). DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA.* 74(12): 5463-5467.
56. Heim A, Ebnet C, Harste G, Pring-Akerblom P. (2003). Rapid and quantitative detection of human adenovirus DNA by Real-Time PCR. *J Med Virol.* 70(2): 228-239.
57. Rapley R. *PCR sequencing protocols.* Humana Press 1st Ed;1996.
58. Durukan P. (2001). Ankara. Fiziksel Aktivite ve Psikososyal Faktörlerin Obezite Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi.
59. Prevention and management of the global epidemic of obesity. Report of the WHO Consultation on Obesity (Geneva, June, 3–5, 1997). [internette]. Erişim tarihi:30.08.15 [http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO\\_TRS\\_894/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/)
60. Kınışler A.(2014). *Vücut Kompozisyonu.* Spor Bilimleri Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi. Erişim tarihi: 30 Ağustos 2015. <http://yunus.hacettepe.edu.tr/~ayse.kinisler/SBR359/vkomp-13.pdf>
61. Soriskt A, Gagnon AM. (2002). Clinical Implications of Adipose Tissue. *Canadian J Diabet.* 26 (3): 232-240.
62. WHO: Global Database on BMI.[internette]. Erişim tarihi: Temmuz 2015 [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
63. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F, Baş F. (2008). Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg.* 51: 1-14.

64. Yetkin İ, Erdoğan M, Bayraktar M, Nuri Çakır N, Güven GS, Kaya A, Yıldız BO, Sunay D, Kocadağ S, Gökçe Y, Subaşı A. TC. (2013). Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Obezite ile Mücadele Kitabı Bölüm II: Yetişkinlerde Obezite. Ankara:Anıl Matbaacılık Ltd.
65. WHO Fact No311.[internette]. Erişim tarihi: Temmuz 2015  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
66. Çıtak Akbulut G, Özmen MM, Besler HT. (2007). Obezite çağın hastalığı. *TUBİTAK Bilim ve Teknik Derg.* 3.sayı eki, sf: 1-9.
67. TC Sağlık Bakanlığı. Dünyada obezitenin görülme sıklığı.[internette]. Erişim tarihi:30.08.15 <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=39>
68. Cinaz, P. Bideci A. (2003). *Obezite*. H Günöz, G Öcal, N Yordam, S Kurtoğlu (Ed), Pediatrik Endokrinoloji, 1. Basım, Pediatrik Endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1, Kalkan Matbaacılık.
69. Günöz H, Saner G, Demirkol M, Gökçay G, Hüner G, Garibağaoğlu M. (2002). *Beslenme ve Beslenme Bozuklukları*. Olcay N, Türkan E (Ed.). Pediatri. 3.baskı 1. Cilt. Ankara:Nobel Tıp Kitapevleri.
70. TÜİK. [internette]. Erişim tarihi Kasım 2014.  
<http://www.docstoc.com/docs/141716921/OECDHealthData2012FrequentlyRequestedData-Updated-October,2008,2010ve2012yillari>
71. TC Sağlık Bakanlığı. Türkiye’de obezitenin görülme sıklığı. [internette]. Erişim tarihi: 30.08.2015 <http://beslenme.gov.tr/index.php?lang=tr&page=40>
72. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite, Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Obezitenin nedenleri. Erişim tarihi: Temmuz 2015  
<http://beslenme.gov.tr/>
73. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. (2005). The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* . 6:221-234.
74. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, et al. (1997). Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 387(6636): 903-908.
75. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 392(6674): 398-401.
76. Green ED, Maffei M, Braden VV, et al. (1995). The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res*. 5: 5-12.

77. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 444(7122): 1027-1031.
78. Obesity: The Prevention, Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Adults and Children. London 2006. [internet]. Erişim tarihi: 30.08.2015 <http://www.nice.org.uk/guidance/cg43/evidence/cg43-obesity-full-guideline-section-1-introduction-methods-and-recommendations2>
79. Baltacı G. (2008). *Obezite ve egzersiz*. Ankara.Klas Matbaacılık.
80. Zemel MB. (2005). The role of dairy foods in weight management. *J Am Coll Nutr*. 24(6):537-546.
81. Yaman M. (2014). Obezitede diyet tedavisi. *Arch Clin Toxicol*. 1(1): 8-12.
82. Adaş M, Mert M. (2014). Obezitede Medikal Tedavi. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 30 (Ek sayı 1): 50-55.
83. Yanovski ZS, Yanovski AJ. (2014).Long-term drug treatment for obesity: A systematic and clinical review. *JAMA*. 311(1):74-86.
84. Rayhum P, Bing C, Wood IS. (2006). Adipose tissue and adipokines-energy regulation of human perspective. *J Nutr*. 136(7): 1935-1939.
85. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. (1994). Positional cloning of the mouse gene and its human homologue. *Nature*. 372(6505): 425-432.
86. Zhang F, Basinski MB, Beals JM et al. (1997). Crystal structure of the obese protein leptin-E100. *Nature*. 387(6629): 206-209.
87. Brabant G, Horn R, Mayr M, Wurster U, Schnabel D, Heidenreich F. (2000). Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia*. 43(4): 438-442.
88. Friedman JM. (2002). The function of leptin in nutrition, weight, and physiology. *Nut Rev*. 60(10): 1-14.
89. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 81(9): 3419-3423.
90. Tartaglia LA. (1997).The leptin receptor. *J Biol Chem*. 272(10): 6093 -6096.
91. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker MB, Hecht R, Winters D,Boone T, Collins F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*. 269(5223): 540-543.
92. Auwerx J, Staels B. (1998). Leptin. *Lancet*. 351(9104):737-742.
93. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. (1997). Role of Leptin in fat Regulation. *Nature*. 380(6576):677.

94. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. (1996). Leptin: The tale of an obesity gene. *Diabetes*. 45(11):1455-1462.
95. Ganong WF. (1997). *Review of Medical Physiology*. 18th ed. Appleton and Lange: New York.
96. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, Qu D, Lowell B, Flier EM, Flier J. (1996). Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature*. 382(6588):250-252.
97. Emral R. (2006). Adiponektin ve diğer sitokinler. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 26(4):409-420.
98. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, et al. (2000). Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest*. 105(9): 1243-1252.
99. Gainsfor T, Willson TA, Metcalf D, et al. (1996). Leptin can induce proliferation, differentiation and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* . 93(25): 14564-14568.
100. Maeda K, Okubo K, Shimomura I et al. (1996). cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 221(2): 286-289.
101. Scherer PE, Williams S, Fogliano M et al. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*. 270(45): 26746-26749.
102. Hu E, Liang P, Spiegelman BM. (1996). AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*. 271(18): 10697-10703
103. Nakano Y, Tobe T, Choi-Miura NH et al. (1996). Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*. 120(4): 803-812
104. Beltowski J. (2003). Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit*. 9(2): 55-61.
105. Berg AH, Combs TP, Scherer PE. (2002). ACRP 30/adiponectin: an adipokine regulating glucose and lipid metabolism. *Trends Endocrinol Metab*. 13(2): 84–89.
106. Meier U, Gressner MA. (2004). Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin, and Resistin. *Clin Chemis*. 50(9): 1511–1525.
107. Ruan H, Lodish HF. (2003). Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of TNF $\alpha$ . *Cytokine Growth Factor Rev*. 14(5): 447–455.
108. Saltiel AR. (2001). You are what you secrete. *Nat Med*. 7(8): 887–888.
109. Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. (2002). Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high-fat-diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 282(6):1334-1341.
110. Hulver MW, Zheng D, Tanner CJ et al. (2002). Adiponectin is not altered with exercise training despite enhanced insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 283(3):861-865.

111. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M et al. (2000). An adipocytederived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res.*32(2):47-50.
112. Thrusfield M. (1986). *Veterinary Epidemiology*. Oxford; Blackwell Science Ltd.
113. Hotamisligil GS. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 444(7121): 860-867.
114. Jung UJ, Choi MS.(2014).Obesity and its matabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 15(4): 6184-6223.
115. McAllister EJ, Dhurandhar NV, Keith SW, Aronne LJ, Barger J, Baskin M et al. (2009).Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 49(10): 868–913.
116. Heredia FP, Martinez SG, Marcos A. (2012). Chronic and degenerative diseases Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc*. 71(2): 332-338.
117. Gregor MF, Hotamisligil GS. (2007). Thematic review series: Adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res*.48(9): 1905-1914.
118. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E et al. (2004). Endoplasmic reticulum stres links obesity, insulin action and type 2 diabetes. *Science*. 306(5695): 457-461.
119. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME Atkinson RL. (2000) Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 24(8): 989-996.
120. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM, et al. (2002).Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr*.132(10): 3155-3160.
121. Pasarica M, Mashtalir N, Mc Allister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P et al. (2008). Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment differentiation and lipid accumulation in human adipose derived stem cells. *Stem Cells*. 26(4): 969-978.
122. Arnold JJ, Janoska M, Kajon AE, Metzgar D, Hudson NR, Torres S, et al. (2010). Genomic characterization of human adenovirus 36, a putative obesity agent. *Virus Res*. 149(2): 152-161.
123. Rogers PM, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MA et al. (2008). Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *Int J Obes*. (Lond.) 32(3): 397-406.
124. Na HN, Nam JH. (2011). Infectobesity: a new area for microbiological and virological research. *J Bacteriol Virol*. 41(2): 65-76.



125. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 259(5091): 87-91.
126. Bouwman JJ, Visseren FL, Bouter KP, Diepersloot RJ. (2008). Infection-induced inflammatory response of adipocytes in vitro. *Int J Obes (Lond)*. 34(6): 1355-1364.
127. Pasarica M, Shin AC, Yu M, Yang HMU, Rathod M, Jen C et al., (2006) Human adenovirus 36 induces adiposity increases insulin sensitivity, and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity*. 14 (11): 1905-1913
128. Na HN, Nam JH. (2012). Adenovirus 36 as an obesity agents maintains the obesity state by increasing MCP-1 and inducing inflammation. *J Infect Dis*. 205(6):914-922.
129. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. (2006). Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999 –2004. *JAMA*. 295(13):1549 –1555
130. Fontaine KR, Redden DT, Wang C et al. (2003). Years of life lost due to obesity. *JAMA*. 289(2):187–193
131. CDC, Adolescent and School Health Erişim tarihi: 31.08.2015  
[http://www.cdc.gov/healthyyouth/about/why\\_schools.htm](http://www.cdc.gov/healthyyouth/about/why_schools.htm)
132. WHO, Adolescent Health Erişim tarihi:31.08.2015  
[http://www.who.int/topics/adolescent\\_health/en/](http://www.who.int/topics/adolescent_health/en/)
133. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DH, Bowen RL, Israel BA, Albu JR, Augustus AS. (2005). Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes*. 29(3): 281-286.
134. Trovato GM, Castro A, Tanzuso A, Garozzo A, Martines GF, Pirri C et al. (2009). Human obesity relationship with Ad36 adenovirus and insulin resistance. *Int J Obes*. 33(12):1402-1409.
135. Broderick MP, Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C et al. (2010). Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes*. 34 (2):302-308.
136. Goossens VJ, De Jager SA, Grauls GE, Gielen ME, Vlietinck RF, Derom CA et al. (2011). Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity*. 19(1): 220-221.
137. Bil-Lula I, Stapor S, Sochocka M, Wolyniec M, Zatońska K, Ilow R et al. (2014). Infectobesity in the Polish population–evaluation of an association between adenoviruses type 5, 31, 36 and human obesity. *Int J Virol Mol Biol*. 3(1):1-8.
138. Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, Ersin I, Elbey H, Dinc H.O, Habip Z, Tutan N, Arinci A, Richt J.A, Goossens VJ, Karakullukcu A, Kocak B, Saribas S, Koksall S, Yilmaz H, Kocazeybek B. (2015). The role of adenovirus 36 as a risk

- factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microbial Patogenesis*. 80:57-62.
139. Atkinson RL, Lee I, Shin HJ, He J. (2010). Human adenovirus-36 antibody status is associated with obesity in children. *Int J Pediatr Obes*. 5 (2):157-160.
140. Na HN, Hong YM, Kim J, Kim HK, Jo I, Nam JH. (2010). Association between human adenovirus-36 and lipid disorders in Korean schoolchildren. *Int J Obes*. 34(1):89-93.
141. Aldhoon-Hainerova I, Zamrazilova H, Atkinson RL, Dusatkova L, Sedlackova B, Hlavaty P. (2014). Clinical and laboratory characteristics of 1179 Czech adolescents evaluated for antibodies to human adenovirus 36. *Int J Obes*. 38(2):285-291.
142. Gabbert C, Donohue M, Arnold J, Schwimmer JB. (2010). Adenovirus-36 and obesity in children and adolescents. *Pediatrics*. 126(4):721-726.
143. Almgren M, Atkinson RL, He J, Hilding A, Hagman A, Wolk A et al. (2012). Adenovirus-36 is associated with obesity in children and adults in Sweden as determined by rapid ELISA. *PLoS One*. 7(7): 416-452.
144. Parra-Rojas I, Del Moral-Hernández O, Salgado-Bernabè AB, Guzmán- Guzmán IP, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF. (2013). Adenovirus-36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. *Int J Endocrinol*. 2013:1-7.
145. Cakmakliogullari EK, Sanlidag T, Ersoy B, Akcali S, Var A, Cicek C. (2014). Are human adenovirus-5 and 36 associated with obesity in children?. *J Investig Med*. 62(5): 821-824.
146. Karameşe M, Altoparlak U, Turgut A, Aydoğdu S, Karameşe Aksak S. (2015). The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect*. 16:1-7.

## FORMLAR

Çocuklarda Adenovirus tip 36 ve Obezite		
Ad-soyad:	Tarih:	Yaş/Cinsiyet:
Vücut Kitle İndeksi:	Boy:	Kilo
HDL:	LDL:	BMI:
Total Kolestrol:	Trigliserid:	BMI %:
Serum Adiponektin Düzeyi:	Serum Leptin Düzeyi (serbest):	
<p>Obezite Öyküsü:</p> <p>Obezite <input type="checkbox"/>      Dislipidemi <input type="checkbox"/>      Prediyabet <input type="checkbox"/>      Tip 2 Diyabet <input type="checkbox"/></p> <p>Hipertansiyon <input type="checkbox"/>      Kalp Hastalığı <input type="checkbox"/>      Diğer: _____</p>		
Aile Öyküsü		
Yeme içme alışkanlığı (Öğün adedi, beslenme türü, katı yağ kullanımı, karbonhidrat ağırlığı v.b.)		
Vücut kitle indeksi: $\geq 30/m^2$ olan hastalar obez kabul edilerek çalışmaya dahil edilecektir.		

**ETİK KURUL KARARI**

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/604/01-01 / 114279  
Konu :

İstanbul...../...../.....

04 Temmuz 2014

Temel Tıp Bilimleri Bölümü  
Başkanlığına

İlgi: 19.06.2014 tarih, 76624604/604.01-1068 sayılı yazımıza:

Bölümünüze bağlı Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi **Prof.Dr.Bekir S.KOCAZEYBEK**'in danışmanlığında **Yüksek Lisans öğrencisi Harika Öykü DİNÇ**'in yürütücülüğünde **Prof.Dr.Hüseyin YILMAZ**, **Prof.Dr.S.Olcay EVLİYAĞLU**, **Doç.Dr.Sevgi ERGİN** ve **Uzm.Dr.Bahar TAŞKIN**'in yardımcılıklarında "**Obez Çocuklarda Adenovirüs Tip 36 Seropozitifliği ve Adipokin Düzeyleri**" başlıklı **Yüksek Lisans Tezi** hakkında ilgi yazımız ve ekleri **01 Temmuz 2014** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri ( BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi, durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR  
Klinik Araştırmalar Etik  
Kurul Başkanı

Eki:  
1 dosya

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

<b>Adı</b>	Harika Öykü	<b>Soyadı</b>	DİNÇ
<b>Doğ.Yeri</b>	Şişli/İSTANBUL	<b>Doğ.Tar.</b>	16/11/1991
<b>Uyruğu</b>	T.C.	<b>TC Kim No</b>	42808682514
<b>Email</b>	<a href="mailto:oykudinc@gmail.com">oykudinc@gmail.com</a>	<b>Tel</b>	05396542801

### Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
<b>Doktora</b>		
<b>Yük.Lis.</b>	İstanbul Üniversitesi	2015
<b>Lisans</b>	Marmara Üniversitesi	2013
<b>Lise</b>	Kadıköy Lisesi	2009

### İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
<b>1.</b>			-
<b>2.</b>			-
<b>3.</b>			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜD S Puanı	(Diğer) Puanı
<b>İngilizce</b>	Orta	Orta	Orta		50

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
<b>ALES Puanı</b>	69		
<b>(Diğer) Puanı</b>			

### Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office Programları	İyi

## Yayımları/Tebligleri Sertifikaları/Ödülleri

### Uluslar arası yayınlar:

Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, Ersin I, Elbey H, **Dinc HO**, Habip Z, Tutan N, Arinci A, Richt JA, Goossens VJ, Karakullukcu A, Kocak B, Saribas S, Koksals S, Yilmaz H, Kocazeybek B. (2015). The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microbial Patogenesis*. 80:57-62.

Kocazeybek BS, Caliskan R, Erdamar Cetin S, Ergin S, Kuskucu M, Kepil N, **Dinc HO**, Erzin YZ, Saribas S, Bahar Tokman H, Kalayci F, Akgul O, Yuksel P, Karakullukcu A, Ziver T, Sirekbasan S, Caglar E, Bal K. The patterns of EPIYA motifs Among cagA Positive Helicobacter pylori Strains: A Case-Control Study in Turkish Population with Eurasian Geographical Features. *J Med Microbiol*. 2015 Jul 21.

### Uluslar arası bildiriler:

Ergin S, Pilanci O, Ersin I, Yüksel P, Kuvat N, Aslan M, **Dinc O**, Habip Z, Kocazeybek B. The values of neopterin and procalcitonin in pediatric burn wound infections. 16<sup>th</sup> ICID, Cape Town, South Africa, April 2,5.2014

Kocazeybek B, Cakan H, Habip Z, Saribas S, Demirci M, Cetindere C, Seyhan F, Sohrabi P, Kocak B.T, Yuksel P, **Dinc O**, Karakullukcu A, Caliskan R, Kosan E, Birinci I. Neopterin and soluble CD14 levels in cases with undeterminate and confirmed HIV-1 infections related with HIV-1/2: Does undeterminate HIV-1 pattern show a real HIV-1 infection?. 6<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists (FEMS), 7-11 June, Maastricht, The Netherlands, 2015

Kocazeybek B, Cakan H, Habip Z, Saribas S, Demirci M, Vatan A, Yuksel P, Çalışkan R, Sohbari P, **Dinc O**, Altun YM, Kocak BT. Neopterin and soluble CD14 levels in cases with isolated Anti-HBc pattern and chronic active hepatitis: Does isolated Anti-HBc pattern show a real HBV infections ?. 6<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists (FEMS), 7-11 June, Maastricht, The Netherlands, 2015

Ergin S, Kocazeybek B. Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, Ersin I, Elbey H, **Dinc HO**, Habip Z, Turan N, Arinci A, Richt JA, Goossens VJ, Karakullukcu A, Kocak BT, Saribas S, Koksals S, Yilmaz H. The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: The first clinical study in the adipose tissue samples of adults in Turkey. 6<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists (FEMS), 7-11 June, Maastricht, The Netherlands, 2015.

Kocazeybek B. Ergin S, Pilanci O, Altan E, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, Ersin I, **Dinc HO**, Habip Z, Turan N, Richt JA, Velidedeoglu M, Karakullukcu A, Kocak BT, Koksals S, Saribas S, Yilmaz H. Is there any role of adenovirus 36 as a risk factor in gynecomastia? The first clinical study worldwide for patients with gynecomastia. 6<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists (FEMS), 7-11 June, Maastricht, The Netherlands, 2015.

Yuksel P, Kocazeybek B, Keskin D, Sheikh S, Habip Z, Sahin Yavuzer S, Çalışkan R, Altun Meric Y, Kuskucu M, Cengiz M, **Dinc H**, Karakullukcu A, Ergin S, Bahar Tokman H, Yılmaz N. Middle east orginated infectious diseases threatening Turkey: Six Turkish cases infected in Iraq with rare serogenogroups of Legionella pneumophila. 6<sup>th</sup> Congress of European Microbiologists (FEMS), 7-11 June, Maastricht, The Netherlands, 2015.

### Ulusal Bildiriler

Ergin S, Altan Tarakçı E, Pilancı Ö, Sirekbasan S, Çörtük O, Elbey H, **Dinç Ö**, Turan N, Arıncı A, Goossens VJ, Yılmaz H, Kocazeybek B. Obez erişkinlerde Adenovirus-36 DNA'sının ve nötralizan antikorların saptanması: Türkiye 'de erişkinlerde yağ dokularında yapılan ilk klinik çalışma (ön çalışma). 8. Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 4-7 Haziran, Ankara, 2014.

Çalışkan R, Kocazeybek B, Erdamar Çetin S, Ergin S, Kuşkucu M, Kepil N, **Dinç Ö**, Erzin YZ, Sarıbaş SA, Bahar Tokman H, Kalaycı K, Akgül Ö, Yüksel P, Karakullukçu A, Ziver Y, Sirekbasan S, Çağlar E, Bal K. İstanbul ve çevresindeki gastritli, duodenal ülserli ve gastrik kanserli hastalarda cagA pozitif Helicobacter pylori kökenlerinin EPIYA motif paternleri. XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Konuşma özetleri ve Bildiri kitabı, s: 240-241, 12-16 Kasım, Belek, Antalya, 2014.

Çalışkan R, **Dinç Ö**, Habip Z, Kalaycı F, Yüksel P, Akgül Ö, Ergin S, Aslan M, Kocazeybek B. İstanbul bölgesinde hepatit delta virusu seropozitifliğinin retrospektif olarak 5 yıllık seroepidemiolojik değerlendirmesi. XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Konuşma özetleri ve Bildiri kitabı, s: 270, 12-16 Kasım, Belek, Antalya, 2014.

Kocazeybek B, Yüksel P, Keskin D, Sheikh S, Habip Z, Yavuzer S, Çalışkan R, Altun YM, Kuşkucu M, Cengiz M, **Dinç Ö**, Karakullukçu A, Ziver T, Ergin S, Bahar Tokman H, Yılmaz N. Türkiye'yi tehdit eden Ortadoğu kaynaklı enfeksiyon hastalıkları: Legionella pneumophila'nın nadir serogrupları ile Irak'da İnfekte olan altı Türk olgusu. XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Konuşma özetleri ve Bildiri kitabı, s: 287, 12-16 Kasım, Belek, Antalya, 2014.

Çalışkan R, Kalaycı F, **Dinç Ö**, Habip Z, Yüksel P, Kuşkucu M, Ergin S, Midilli K, Bahar H, Aslan M, Kocazeybek B. Anti-HIV-1/2 seropozitif olguların HIV-1 ve HIV-2 doğrulamaları açısından LIA pozitif bant sonuçlarının retrospektif değerlendirmeleri. XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Konuşma özetleri ve Bildiri kitabı, s: 369, 12-16 Kasım, Belek, Antalya, 2014.

Ergin S, Pilancı O, Altan E, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, Ersin I, **Dinc HO**, Habip Z, Turan N, Richt JA, Velidedeoglu M, Karakullukcu A, Kocak BT, Koksall S, Saribas S, Yılmaz H, Kocazeybek B. Jinekomastide bir risk faktörü olarak Adenovirus 36'nın rolü var mı? Jinekomastili erkeklerde dünyada yapılan ilk klinik çalışma.

XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Konuşma özetleri ve Bildiri kitabı, s: 380, 12-16 Kasım, Belek, Antalya, 2014.

Çalışkan R, Kalaycı F, **Dinç Ö**, Habip Z, Yüksel P, Ergin S, Bahar Tokman H, Aslan M, Kocazeybek B. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji seroloji/ELISA ünitesine başvuran HIV seropozitif olguların demografik verileri: 4,5 yıllık retrospektif bir değerlendirme. XXXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Konuşma özetleri ve Bildiri kitabı, s: 385, 12-16 Kasım, Belek, Antalya, 2014.

**Özel İlgi Alanları (Hobileri):**