

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .





**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**OBEZİTEYE BAĞLI TİP 2 DİYABET GELİŞEN
ERİŞKİNLERDE ADENOVİRUS 36'NİN ROLÜ**

HALİT TOKMAN

PROF. DR. SEVGİ ERGİN

**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI
MİKROBİYOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2019



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ - CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
TEZ SAVUNMA SINAV TUTANAĞI



ÖĞRENCİNİN

Numarası : 2701150102
Adı Soyadı : Halit TOKMAN
Anabilim Dalı : Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Programı : Mikrobiyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı
Tez Savunma Sınav Tarihi : 18.04.2019
Tez Savunma Sınav Saati : 10.00
Öğretim Yılı/Dönemi : 2018-2019 Bahar

MEVCUT TEZİN

Tez Adı	Obeziteye Bağlı Tip 2 Diyabet Gelişen Erişkinlerde Adenovirus 36'nın Rolü
Yabancı Dilde Tez Adı	The Role of Adenovirus 36 in Adults with Obesity-induced Type 2 Diabetes

Yukarıda bilgileri sunulan öğrencinin tez savunma sınavı "İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'ne uygun olarak yapılmış ve jüri OY BİRLİĞİ ile tezin KABULÜNE karar vermiştir.

JÜRİ TARAFINDAN DÜZELTİLEN TEZİN

Tez Adı	
Yabancı Dilde Tez Adı	

Prof. Dr. Sevgi ERGİN
Danışman

Prof. Dr. Gökhan AYGÜN
Jüri Üyesi

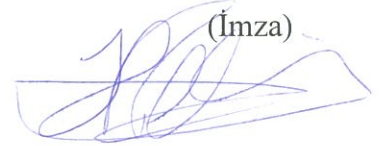
Dr. Öğr. Üyesi Defne GÜMÜŞ
Jüri Üyesi

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 çalışmasıyla 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 haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Halit TOKMAN

(İmza)



İTHAF

Aileme ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimimiz boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimizi bir üst basamağa yükselten değerli hocamız, Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Gökhan AYGÜN'e,

Kendisinden eğitim aldığım şu kısacık eğitim dönemi boyunca onlarca yıllık deneyim ve bilgi birikimine sahip olmamı sağlayan; hem yüksek lisans eğitimimin hem tezimin en zorlu zamanlarında bir deniz feneri misali yoluma ışık tutarak beni karanlıkta kalmaktan kurtaran; yaptığım bütün hataları cömertçe affedip düzeltmeme yardımcı olan; kişiliği, karakteri, düşünceleri ve bunları ifade edişi, olaylar ve durumlar karşısındaki tutumuyla kendisini örnek aldığım, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyacağım Sayın Prof. Dr. Sevgi ERGİN'e

Yetişmemde emekleri olan kürsümüzün çok değerli ve saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Bekir S. KOCAZEYBEK, Prof. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ, Prof. Dr. Ömer KÜÇÜKBASMACI, Prof. Dr. Kenan MİDİLLİ, Prof. Dr. Hrisi Bahar TOKMAN, Prof. Dr. Fatma KÖKSAL ÇAKIRLAR, Doç. Dr. A. Suat SARIBAŞ, Doç. Dr. Erdal POLAT ve PhD. Mert Ahmet Kuşkucu'ya,

Tezim için gerekli klinik materyali toplamamda yardımcı olan Doç. Dr. Mahir CENGİZ ve Uzm. Dr. Serap ŞAHİN YAVUZER'e

Tez çalışmalarımın büyük bir ilgi ve titizlikle gerçekleşmesini sağlayarak emeklerini esirgemeyen İÜC. Veteriner Fakültesi öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ ve Arş. Gör. Utku ÇİZMECİGİL'e

Manevi desteklerini her konuda aldığım ve arkadaşlıklarını hiç esirgememiş sevgili ve saygıdeğer dostlarım; MSc. Harika Öykü DİNÇ, MSc. Esra BAKIR, MSc. Zeynep TANER, MSc. Nergiz İMAMOVA, MSc. Okan AYDOĞAN, Mehtap BİÇER, Ebru YÜCEBAĞ, Doğukan ÖZBEY, Edip TOKUÇ'a

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

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

Bir bardak çaylık muhabbetlerini hiç esirgememiş, her istediğimde yardımda bulunmuş saygıdeğer büyüklerim Tuğba SOYSAL, Mustafa KIRKAN, Orhan YATMAZ, Nihat DOĞAN ve Yılmaz TAŞDEMİR'e,

Laboratuvar çalışmalarım süresince yardımlarını ve hoşgörülerini esirgemeyen sevgili ELISA ve PZR ailesi başta olmak üzere tüm Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim dalı çalışanlarına,

Kendilerine olan hislerimi kelimelerle asla ifade edilemeyeceğim, her kararına destek olmuş, beni hiç yalnız bırakmamış değerli aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23558

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	İ
BEYAN.....	İİİ
İTHAF.....	İV
TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	Vİİ
TABLolar LİSTESİ.....	İX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	Xİ
ÖZET	Xİİİ
ABSTRACT.....	XİV
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ADENOVİRÜSLER.....	2
2.1.1. Sınıflandırma.....	2
2.1.2. Virüsün Yapısı	3
2.1.3. Replikasyon.....	4
2.1.4. Epidemiyoloji.....	6
2.1.5. Patogenez	8
2.1.6. Adenovirüslerin Oluşturduğu Hastalıklar	8
2.1.7. Tanı	11
2.1.8. Tedavi.....	15
2.1.9. Korunma.....	15
2.2. OBEZİTE	15
2.2.1. Obezite Tanımı.....	15
2.2.2. Dünyada ve Türkiye’de Obezite	16
2.2.3. Obezitenin Sınıflandırılması	17
2.2.4. Etiyopatogenez.....	17
2.2.5. Obezitenin Ölçüm ve Belirlenme Yöntemleri	20
2.2.6. Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları	20
2.2.7. İnfektobezite.....	21

2.3. DİABETES MELLİTUS (DM)	23
2.3.1. Tanım	23
2.3.2. Sınıflama	23
2.3.3. Epidemiyoloji.....	25
2.3.4. Etiyopatogenez.....	26
2.3.5. Tanı	27
2.3.6. Tip 2 Diyabette İnsülin Salgılanmasının Bozulması ve İnsülin Direnci.....	27
2.3.7. Diyabet ve Obezite.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. ÇALIŞMA ALANI ve TASARIMI	33
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI.....	33
3.2.1. Hasta Grubu (HG):.....	33
3.2.2. Hasta Kontrol Grubu (HKG):	34
3.2.3. Sağlıklı Kontrol grubu (SKG):.....	34
3.3. ÇALIŞMA PLANI ve SÜRECİ.....	34
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN TESTLER.....	34
3.4.1. Leptin Testi	34
3.4.2. Adiponektin Testi.....	36
3.4.3. TNF α Testi	38
3.4.4. IL-6 Testi.....	40
3.4.5. Ad-36 Serum Nötralizasyon Antikor Testi	42
3.4.6. Biyokimyasal Testler	43
3.4.7. İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	45
5. TARTIŞMA	60
KAYNAKLAR	65
FORMLAR	83
ETİK KURUL KARARI	87
PATENT HAKKI İZİNİ	90
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	91
ÖZGEÇMİŞ	92

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1: İnsan adenovirüslerinin özellikleri.....	3
Tablo 2.2: Viral DNA'nın replikasyonu sırasında mRNA sentez bölgeleri.....	5
Tablo 2.3: Çeşitli enfeksiyonlara yol açan Adenovirüs serotipleri	7
Tablo 2.4: DSÖ'ye göre yetişkinlerde VKİ sınıflandırması.....	16
Tablo 2.5: İnsan ve hayvanlarda obeziteye neden olabilen virüsler.....	21
Tablo 2.6: Diabetes Mellitus'un etyolojik sınıflandırılması.....	23
Tablo 3.1: Biyokimyasal testlerin referans değerleri.....	44
Tablo 4.1: Hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları	45
Tablo 4.2: Hasta grubunun demografik verileri, biyokimyasal, serolojik ve adipokin test sonuçları	46
Tablo 4.3: Hasta kontrol grubunun demografik verileri, biyokimyasal, serolojik ve adipokin test sonuçları	50
Tablo 4.4: Sağlıklı Kontrol grubunun demografik verileri, biyokimyasal, serolojik ve adipokin test sonuçları	52
Tablo 4.5: Ad-36 antikor pozitifliğinin hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.6: Ad-36 antikor pozitifliğinin sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grubunda karşılaştırılması	55
Tablo 4.7: Ad-36 antikor pozitifliğinin hasta grubu ve hasta kontrol grubunda karşılaştırılması	56
Tablo 4.8: Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda adipokin, sitokin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	56
Tablo 4.9: Hasta grubu ve hasta kontrol grubunda adipokin, sitokin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.10: Sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grubunda adipokin, sitokin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.11: Hasta grubundaki Ad-36 antikor (+) ve Ad-36 antikor (-) olguların demografik verileri, adipokin ve diğer biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması.....	59

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Adenovirüsün yapısı.....	5
Şekil 2.2: Adenovirüs replikasyonu sırasında aktif olan gen bölgeleri ve işlevleri.....	7

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- ADA: American Diabetes Association
Ad-36: Adenovirus tip 36
BDV: Borna Disease Virus
BIA: Biyoelektriksel Impedans Analizi
BOS: Beyin Omurilik Sıvısı
BT: Bilgisayarlı Tomografi
CAR: Coxackie Adenovirus Reseptör
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CDV: Canine Distemper Virus
DFA: Dual Foton Absorbsiyometre
DNA: Deoksiribonükleik Asit
DM: Diabetes Mellitus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
ELISA: Enzim Linked Immun Sorbent Assay
FDA: Food and Drug Administration
FFA: Free Fatty Acids (Serbest Yağ Asitleri)
HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein)
IDF: International Diabetes Federation
IFA: Immun Florasan Assay
IDDM: Insulin Dependent Diabetes Mellitus (İnsüline bağlı Diyabetes mellitus)
IK: İmmün Kromotografi
IL: İnterlökin
IRS: İnsülin Reseptör Substratı
JNK: c-Jun Amino Terminal Kinaz
GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLUT 2: Glucose Transtporter 2
LADA: Latent Autoimmune Diabetes of Adult
LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)

MODY: Maturity Onset Diabetes of The Young

MR: Manyetik Rezonans

NIDD: Non-Insulin Dependent Diabetes (İnsüline Bağlı Olmayan Diyabetes)

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI-1: Plazminogen Aktivatör Protein

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RAV-7: Rous-Associated Virus-7

RIA: Radyo Immun Assay

SPE: Sitopatik etki

TC: Total Kolesterol

TG: Total Trigliserid

TÜİK: Türkiye İstatistik Kurumu

US: Ultrasonografi

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

TOKMAN, H. (2019). Obezite-Metabolik Hastalık İlişkisi: Obeziteye Bağlı Tip 2 Diyabet Gelişen Erişkinlerde Adenovirus 36'nın Rolü. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul.

Obezitenin, tip 2 diyabet, koroner hastalıkları gibi metabolik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. İnfektobezite kavramında Adenovirus 36(Ad-36) ile de ilişkilendirilen obezitede, leptin, adiponektin ve tip 2 diyabette insülin direncini arttıran TNF- α , IL-6 düzeylerinin değiştiği gözlenlenmiştir. Çalışmamızda obeziteye(VKİ \geq 30 kg/m²) bağlı olarak tip 2 diyabet gelişen erişkin hastalarda Ad-36'ya karşı oluşan nötralizan antikor varlığının serum nötralizasyon testi ile, leptin, adiponektin, TNF- α ve IL-6'nın ELISA yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışma Şubat 2017-Mart 2018 tarihleri arasında, kesitsel ve olgu-kontrol temelli planlandı. Hasta grubu(HG) olarak, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyabet Polikliniği'ne başvuran erişkin, obez, tip 2 diyabet tanılı 80 kişi; hasta kontrol grubu(HKG) olarak, tip 2 diyabet tanılı, başka bir metabolik rahatsızlığı bulunmayan 40 kişi; sağlıklı kontrol grubu(SKG) olarak, obez ve tip 1 veya tip 2 diyabeti olmayan ve bir metabolik rahatsızlığı olmayan 40 kişi çalışıldı. 3 grubun serum örneklerinde Ad-36 nötralizan antikor varlığı Ad-36 serum nötralizasyon deneyiyle, leptin, adiponektin, TNF α ve IL-6 düzeyleri ELISA yöntemi ile araştırıldı.

HG ve SKG, HKG ve SKG arasında Ad-36 antikor pozitifliği yönünden anlamlı fark bulunurken(p<0,0001) HG ve HKG arasında anlamlı fark saptanmadı(p>0,05). HG, SKG ile karşılaştırıldığında; HG'de VKİ, leptin, adiponektin ve trigliserit düzeyi anlamlı olarak yüksek(p<0,05), TNF- α ve IL-6 düzeyi anlamlı olarak düşük bulundu(p<0,0001), total kolesterol, LDL düzeyleri anlamlı olmasada yüksek bulundu (p>0,05).

Sonuç olarak; obez ve tip 2 diyabetli bireylerde Ad-36'nın bu verileri obezite-metabolik hastalık arasındaki ilişkiyi, obezitenin etiyopatogenezini, olası yolları açıklayacaktır. Toplumda morbidite ve mortalite nedeni olabilen metabolik hastalıkların oluşum sürecinde obezitenin, nedenlerinin ve tedavi stratejilerinin açıklığa kavuşturulmasının mümkün olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Ad-36, tip 2 diyabet, adipokin, sitokin

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 23558

ABSTRACT

TOKMAN H. (2019). The Role of Adenovirus 36 in Adults with Obesity-Induced Type 2 Diabetes. Istanbul University-Cerrahpaşa Cerrahpaşa, Institute of Health Science, Medical Microbiology. Master's thesis. Istanbul.

Obesity has been shown to be associated with metabolic diseases such as type 2 diabetes and coronary disease. In the concept of infectobesity, in obesity have been observed to change level of leptin, adiponectin, TNF- α , IL-6, which increases insulin resistance in type 2. And also obesity associated with adenovirus 36 (Ad-36). In our study, we investigated the presence of neutralizing antibody against Ad-36 in adults with type 2 diabetes due to obesity ($BMI \geq 30 \text{ kg / m}^2$) by serum neutralization test, leptin, adiponectin, TNF- α and IL-6 by ELISA method.

The study was planned as cross-sectional and case-control based between February 2017 and March 2018. 80 patients with adult, obese, type 2 diabetes was patient group (PG); 40 control subjects (type 2 diabetes) with no other metabolic disorders was patient control group (PCG); 40 people without obese and type 1 or type 2 diabetes who did not have a metabolic disorder was healthy control group (HCG) who applied to the Diabetes Polyclinic in the Department of Internal Medicine, Istanbul University, Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey. Ad-36 neutralizing antibody was detected in the serum samples of 3 groups by Ad-36 serum neutralization assay and leptin, adiponectin, TNF α and IL-6 levels were investigated by ELISA method.

There was a significant difference between PG and HCG, PCG and HCG in terms of Ad-36 antibody positivity ($p < 0.0001$) and no significant difference was found between PG and PCG ($p > 0.05$). PG, compared with HCG; PG, leptin, adiponectin and triglyceride levels were significantly higher ($p < 0.05$), TNF- α and IL-6 levels were significantly lower ($p < 0.0001$), total cholesterol and LDL levels were not significant. ($p > 0.05$).

As a result; In obese and type 2 diabetic patients, this data of Ad-36 will explain the relationship between obesity and metabolic disease, the etiopathogenesis of obesity and possible pathways. We believe that it is possible to clarify obesity, its causes and treatment strategies in the process of formation of metabolic diseases which may be the cause of morbidity and mortality in the community.

Keywords: Obesity, Ad-36, type 2 diabetes, adipokine, cytokine

This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Unit. ProjectNo:23558.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Vücuttaki yağ oranının aşırı veya anormal bir şekilde artmasıyla sağlığı olumsuz etkilenmesi olarak tanımlanan obezite, günümüzün önemli sağlık problemlerinden biridir. Prevalansı gittikçe artan obezitenin tip 2 diyabet yanı sıra, koroner kalp hastalıkları, felç, osteoartrit gibi hastalıklarla da ilişkisi gösterilmiştir (Hotamisligil GS. 2006; Jung UJ. ve Choi MS. 2014; WHO factsheets 2018). Obezitedeki en belirgin değişim adipoz dokudaki adipositlerin hipertrofiye ve hiperplazi olması sonucunda bu dokunun metabolizmasının bozulması ve adipokin seviyelerinin değişmesidir. Obezitede bu adipokinlerden leptinin seviyesi artarken, adiponektinin seviyesinin azaldığı gözlemlenmiştir (Mehta S. ve Farmer JA. 2007).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda tip 2 diyabette insülin direncini arttıran Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α) ve İnterlökin-6 (IL-6) miktarlarının da obeziteye bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (Hotamisligil GS ve ark 1993; Jung UJ ve Choi MS. 2014).

Birçok faktörün obeziteyi tetiklediği bilinse de obezitenin Adenovirüs 36 (Ad-36)'nın neden olduğu viral enfeksiyon sonucu da gelişebileceği ileri sürülmüştür (Atkinson RL. 2007). Ad-36'nın serolojik tayininde altın standart olarak kabul edilen serum nötralizasyon testi başta olmak üzere, PZR, ELISA gibi serolojik ve moleküler temelli birçok çalışmada Ad-36 antikoru ve obezite arasındaki birliktelik gösterilmiştir (Atkinson RL. ve ark 2005; Gabbert C. ve ark 2010; Ergin S ve ark 2015; Karamese M. ve ark 2015; Kocazeybek B. ve ark 2015).

Çalışmamızda obeziteye ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) bağlı olarak tip 2 diyabet gelişen erişkin hastalarda Ad-36'ya karşı oluşan nötralizan antikor varlığının serum nötralizasyon testi ile, ayrıca obez ve tip 2 diyabetli hastalarda önemli rol oynadığı bilinen sitokinlerden leptin, adiponektin, TNF- α ve IL-6'nın ELISA yöntemi ile araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ADENOVİRÜSLER

Adenoviridea'ye ait bir virüstür ve ilk kez insan adenoidlerinden izole edildiği için Adenovirüs adını almıştır (Rowe WP. ve ark 1953). Bu virüsler; epiteloid hücrelerde akut litik enfeksiyon oluşturmalarının yanı sıra, lenfosit hücrelerde latent olarak kalma, hücre kültürlerinde transformasyon meydana getirme kapasitesine sahip olmaları nedeniyle moleküler biyolojinin de önemli araştırma konularından biri olmuştur. 1960'lı yıllarda bazı adenovirüslerin hayvanlarda tümör gelişimine de neden oldukları saptanmış ve sonrasında bu alanda birçok çalışma yapılmıştır. Ancak virüsün insanda kanserle bağlantısı ikna edici bulunmamıştır (McLaughlin-Drubin ME. ve Munger K. 2008).

Adenovirüslerin, bölünebilme yeteneği olan ve olmayan hücreleri kapsayan geniş konak hücre spektrumuna sahip olmaları; hazırlanma ve saflaştırılma işlemleri nispeten kolay olması nedeniyle günümüzde gen tedavilerinde vektör olarak kullanımları da oldukça yaygındır (Lundstrom K. ve Boulikas T. 2003, Jung ve ark 2017). Ad-36, 2000'li yıllarda insan obezitesi ile ilişkilendirilmiştir (Dhurandhar NV. 2001).

2.1.1. Sınıflandırma

İnsan adenovirüsleri 5 cinse ayrılmış olan Adenoviridae'ye ait olan Mastadenovirüs cinsinin bir üyesidir. Bu ailede yer alan diğer cinsler Aviadenovirüs, Atadenovirüs, Siadenovirus ve Ichtadenovirus'dur (Virus Taxonomy: 2018 Release EC 48). Mastadenovirus cinsi Yunanca "meme" anlamına gelen "mastos" kelimesinden köken alır ve memelileri infekte eder. Mastadenovirusların yaklaşık 19 türünden 7'si insanları enfekte eder ve bu alttürler A'dan G'ye kadar belirlenmiştir (Echavarria M. 2008). G alttürünün henüz serotip, onkojenik özellik, DNA G/C oranı, hemagglütinasyon ve fiber uzunluğu açısından sahip olduğu özellikler belirlenmemiştir. Bu yedi alt türün fiber antijenlerindeki varyasyona göre 57 serotipi tanımlanmıştır (Walsh PM.ve ark 2011; Robinson CM. ve ark 2011).

Bugüne kadar insan adenovirüsleri farklı özellikleri göz önünde bulundurularak çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. İnsan, sıçan ve maymun eritrositlerini aglütine etme yeteneklerine, rodentlerde tümör oluşturma özelliklerine, restriksiyon enzimleriyle

kesimleri sonrası oluşan paternlere, viral DNA'nın G+C oranı ve DNA dizi homolojilerine göre yapılan çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur (Tablo2.1).

Tablo 2.1: İnsan adenovirüslerinin özellikleri

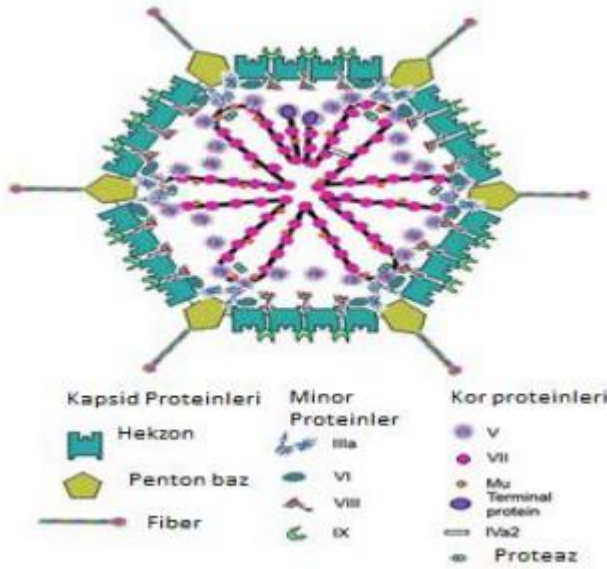
Grup	Serotip	Onkojenik Özellik	DNA G/C Oranı (%)	Hemaglutinasyon (Maymun)	Hemaglutinasyon (Sıçan)	Fiber Uzunluğu (nm)
A	12,18,31	Yüksek	48-49	-	±	28-31
B1	3,7,16,21,50	Zayıf	50-52	+	-	9-11
B2	11,14,34,35	Zayıf	50-52	+	-	9-11
C	1,2,5,6,57	Yok	57-59	-	±	23-31
D	8,9,13,15,17,19, 20,22,23, 24,25,26,27, 28,29,32,33, 36,37,38,39, 42,43,44,51, 56	Yok	58	±	+	12-13
E	4	Yok	57-61	-	±	17
F	40,41	Yok	57-59	-	±	~29

Echavarría M, 2008; Walsh PM,2011; Robinson CM, 2011

2.1.2. Virüsün Yapısı

Adenovirüsler; 70-90 nm çapında, zarfsız, ikozahedral yapıda, çift iplikçikli DNA'ya sahiptir ve her bir partikül yaklaşık 40 genden oluşan, 36 kb'lık DNA içerir. Viryon, 252 kapsomerden oluşur ve bu kapsomerlerden 40'ı eşkenar üçgen yüzleri, 12'si ise köşeleri oluşturur. Eşkenar üçgen yüzlerini oluşturan kapsomerler "hekzon", köşeleri oluşturan kapsomerler ise "penton" adını alır. Penton kapsomeri iki yapısal kısımdan oluşur. Bunlardan köşede bulunan kapsomer alt yapısı "penton baz" ve penton bazdan çıkan uzantı "fiber" olarak adlandırılır ve bu fiber yapı virüsün hücreye bağlanmasını sağlar (Murray PR. 2005 s 533-539; Ruuskanen O. 2002) (Şekil 2.1). Adenovirüslerin dış yüzeyinde bulunan bu yapısal elemanlar şekil olarak birbirlerinden ayrı oldukları gibi antijenik yapı olarak da farklıdırlar. Hekzon antijenleri gruba özgüdür, örneğin insan adenovirüsleri için ortakdır; penton antijenleri tüm adenovirüsler

için ortaktır, fiber antijenleri ise serotipe özgüdür ve hemagglütinasyondan sorumludur (Ruuskanen O. 2002; Echavarría M. 2008).



Şekil 2.1: Adenovirüsün yapısı

Bozkaya E, 2012

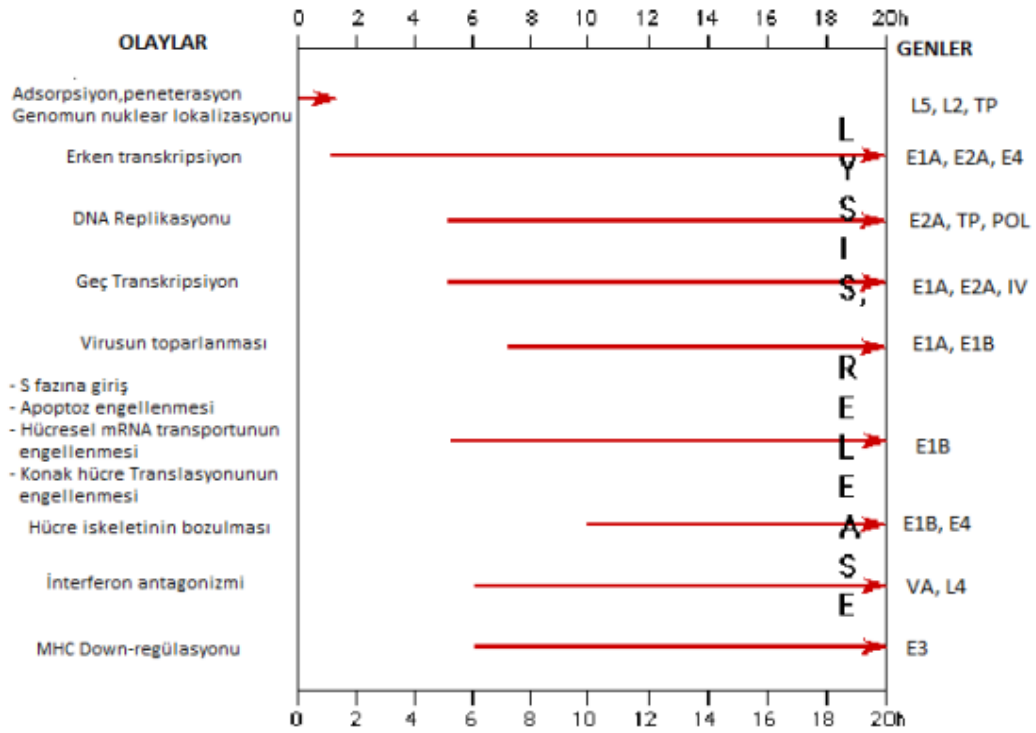
2.1.3. Replikasyon

Adenovirüsler, fiber proteininin konak hücre yüzeyindeki reseptörlere tutunarak, penton baz proteinlerinin α ve β integrinlerine bağlanmasıyla hücreye girmeye başlar. Konak hücredeki major Adenovirüs reseptörü CAR (coxackievirus-adenovirus receptor) iken, D ve F gibi alt türler başka reseptörlerle de hücreye bağlanırlar (Russell WC. 2009). Hücre yüzey reseptörüne bağlanan virüs, reseptöre bağımlı endositozla hücreye pentre olur. Endozom içindeki asidik ortam ve viral proteinlerin toksik etkisi endozom membranında bozulmaya neden olur ve virüs sitoplazmaya geçer (Bozkaya E. 2012). Fiber ve pepton antijenlerden soyunmaya başlayan virüs hekson antijeniyle, istila edilen konak hücrenin mikrotübüllerine bağlanarak nukleus membranına taşınır. Viral DNA nukleus membranındaki porlarından geçerek nukleusa girer. Adenovirüsler, hücre nukleusunda replike olarak nukleus içinde bazofilik inklüzyonlar oluşturur ve replikasyon penetrasyondan sonraki 6. saatte başlayıp yaklaşık 20-24 saatte tamamlanır (Şekil 2.2). Adenovirüs viral genomu iki aşamada transkripsiyona uğrar (Tablo 2.2).

Tablo 2.2: Viral DNA'nın replikasyonu sırasında mRNA sentez bölgeleri

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

Erken evre proteinleri, viral DNA replikasyonunda görev yaparken geç evre proteinleri virüsün yapısal kısımlarını oluşturur. Adenovirüsler 5 farklı erken mRNA sentez bölgesi içerir. Genomun E1A bölgesi replikasyonun başladığı yerdir ve replikasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Ayrıca onkojenite ve hücre transformasyonunda da görev alır. E1B bölgesi enfekte hücrenin apoptoz yoluyla yok edilmesini engeller. E2B bölgesi viral DNA polimerazı sentezler. E3 ve E4 bölgelerinin ise viral replikasyonun farklı dönemlerinde rol oynadığı belirtilmektedir. Geç mRNA'ların sitoplazmadaki translasyonundan sonra oluşan yapısal proteinler tekrar nukleusa dönerler. Sentezlenmiş olan viral DNA'lar ve nukleusa gelen yapısal viral proteinler biraraya gelerek yeni virüsleri oluşturur. Bu oluşan yeni virüs partiküllerinin yalnızca %1-5'i enfeksiyon oluşturma yeteneğine sahiptir. Virüslerin hücreden çıkışı konak hücrenin parçalanmasıyla olur (Willke Topçu A. 2008 s 1696-1700).



Şekil 2.2: Adenovirüs replikasyonu sırasında aktif olan gen bölgeleri ve işlevleri
Murray PR. 2005 s533-539

2.1.4. Epidemiyoloji

Adenovirüsler, özellikle kış ve bahar aylarında sık olmakla birlikte epidemik veya sporadik olarak tüm yıl boyunca ve her yaştaki insanı enfekte edebilmektedir. Akut solunum yolu enfeksiyonlarının %2-3'ü ve akut ishalleri enfeksiyonların %5-15'inden adenovirüsler sorumludur (Langley JM. 2005). Adenovirüsler, özellikle serotip 1, 2, 3, 5, 7; üst solunum yolunda farenjit, tonsilit ve soğuk algınlığı gibi hastalıklara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlarda virüs adenoid dokularda latent kalabilmektedir. Alt solunum yolunda ise genelde toplu yaşamın olduğu okul, kışla gibi kalabalık ortamlardaki salgınlar sonucunda bronşit ve pnömoni oluşturur. Bebeklerde ve çocuklarda ağır pnömoni oluşturabilirken, erişkin bireylerde ağır pnömoni daha nadir görülür (Robinson C. 2007 pp. 1589-1600). Çocukluk çağı pnömonilerinin %10'u adenovirüsler tarafından oluşmaktadır (Koneman EW. 1997 pp. 1177-1293). Çeşitli enfeksiyonlara yol açan adenovirüslerin serotipleri Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Çeşitli enfeksiyonlara yol açan Adenovirüs serotipleri

Hastalık	Sık görülen serotipler	Nadir görülen serotip	Olgu grubu (genellikle)
ÜSYE	1,2,3,5,7	4,6,11,14b,15,18,21,29,31	Bebek, çocuk
Pnömoni, diğer ASYE	3,4,7,21	1,2,5,78,11,14,35	Bebek, çocuk, immün sistemi düşük hastalar
Akut solunum yolu hastalığı	4,7	2,3,5,8,11,14,21,35	Askeri birlik
Pertussis sendromu	5	1,2,3,12,19	Çocuk
Faringokonjunktival ateş	3,4,7	1,2,5,6,8,11,12,13,14,15,16,17,19,20,22,37	Çocuk
Akut konjunktivit	1,2,3,4,7	6,9,10,11,15,16,17,19,20,22,37	Çocuk
Epidemik keratokonjunktivit	8,9,37	2,3,4,5,7,10,11,13,14,15,16,17,19,21,23,29	Her yaş grubu

Bozkaya E, 2012

Adenovirüs enfeksiyonları özellikle 6 ay-5 yaş arası çocuklarda daha fazla görülmekte olup; 6-12 ay arası çocukların %33'ü en az bir kez virüsle karşılaşmıştır ve 5 yaşındaki çocukların %75'nin serolojik testleri pozitifdir (Ruuskanen O. 2002; Murray PR. 2005 pp. 533-9). Adenovirüslerin neden olduğu gastroenteritlerde en sık izole edilen serotip, Ad-40 ve Ad-41'dir. Göz enfeksiyonları ve nozokomiyal enfeksiyonlardan izole edilen ise Adenovirüs-8'dir. Bu enfeksiyonlar temizliğin tam olarak sağlanamadığı durumlarda ve ortak kullanılan eşyalarla oluşmaktadır (Roba LA ve ark 1995).

Adenovirüs viryonları kuruluğa, aside ve dezenfektanlara karşı dirençli olduğundan fekal-oral yolla, kontamine eller, aletler ve yeterli klorlanmamış havuz sularıyla bulaşabilir. (Ruuskanen O. 2002; Murray PR. 2005; 533-539).

Adenovirüsler oda sıcaklığında 3 hafta kadar canlı kalabilmektedirler. Virüs 56°C'de 30 dakikada, 0.5 µg/mL'lik klor çözeltisinde, ultraviyole ışık ile, %70 etanolle 1 dakikalık muamele ile inaktive edilebilir. Ayrıca liyofilize edilebilir ve patojenik özelliklerini 4-10°C'de korurlar (Langley JM. 2005; Rutala WA. ve ark 2006).

2.1.5. Patogenez

Adenovirüsler ilk olarak virüs partikülü barındıran damlacıkların solunması ile orofarenkste yerleşir. Orofarenkste enfekte ettiği hücrede çoğalıp buradan yayılarak bütün solunum yolunu enfekte edebilir. Ayrıca Adenovirüsler kontamine olmuş el ve malzemelerle göze, sindirim ve solunum sistemine bulaşabilir ve kontamine ettiği bu bölgelerde enfeksiyon oluşturabilir.

Adenovirüsler enfekte ettiği hücrelerde litik, latent ve transformasyona yol açan enfeksiyonlarla yaşam döngüsünü devam ettirir. Virüs litik enfeksiyonda, öncelikle enfekte ettiği hücreyi parçalar ve diğer hücreleri enfekte etmeye başlar. Latent enfeksiyonda enfekte ettiği hücre içinde kalır ve bu şekilde immün sistemden kaçır. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi ile sağlıklı yetişkinlerin yarısında akciğer dokusunda, üçte birinde duodenum epitelinde adenovirüs DNA'sının latent durumda kaldığı saptanmıştır (Ruuskanen O. 2002; Murray PR. 2005 pp. 533-9). İnsan için transformasyon sonrasında adenovirüs ve kanser ilişkisi kurulamamıştır (McLaughlin-Drubin ME. ve Munger K. 2008).

Diğer virüsler gibi Adenovirüslerde enfekte ettiği konak hücrenin makromolekül sentezini kendi yönüne çevirirken hücreye hasar verir. Ayrıca virüsün yapısal proteinlerinden biri olan pepton, başlı başına konak hücreler için sitotoksiktir. Latent enfeksiyonların aktivasyonu sonucu lokal enfeksiyonlar görülebildiği gibi immün sistemin zayıflamasına bağlı olarak sistemik enfeksiyonlarda görülebilir. Akut fazdaki enfeksiyonu hücresel immünite baskılayabilmektedir. Ancak hücresel immüntenin baskılanması yalnızca latent enfeksiyonların oluşumuna değil, aynı zamanda sistemik enfeksiyonların oluşumuna da neden olabilir (Rivera S. ve ark 2009).

Adenovirüslerin inkübasyon süresi 2-15 gün arasında değişir. Hastalıkları hafif seyirlidir, sekel bırakmadan iyileşme olur.

2.1.6. Adenovirüslerin Oluşturduğu Hastalıklar

Adenovirüslerin farklı hücre tiplerini enfekte edebilmesi özelliği, doku tipine göre hastalık oluşturmaya neden olmaktadır. Primer olarak solunum yolu, göz ve gastrointestinal sistemi enfekte eder, ancak mesane, kalp, merkezi sinir sistemi ve genital sistemi de enfekte edebildiği bildirilmiştir (Swenson PD. ve ark 1995; Valdes O. ve ark 2007; Huang YC ve ark 2013). Ayrıca son dönemde yapılan birçok çalışmada

Ad-36, Ad-5 gibi bazı Adenovirüsler obezite ile de ilişkilendirilmiştir (Atkinson RL. 2007; Çakmaklıoğulları EK. ve ark 2014; Ergin S. ve ark 2015).

Akut febril farenjit: Bebek ve küçük çocuklarda faranjit ve tonsillit şeklinde ortaya çıkan bu hastalığa genelde Adenovirüs serotip 1, 2, 3, 5, 6, 7 neden olmaktadır. Klinik bulgular 1 hafta kadar devam eder ve hastalık kendiliğinden iyileşir. Hastalığı diğer viral enfeksiyonlardan ve streptokok faranjitinden ayırt etmek zordur. Çocuklarda enfeksiyon sonrasında virüs adenoidlerde ve lenf nodlarında latent olarak kalabilmekte ve uzun süre dışkılama ile atılabilmektedir (Russell WC. 2000; Atkinson RL. 2007).

Faringokonjunktival ateş: Akut febril farenjit tablosuna konjunktivit eklenirse, hastalık faringokonjunktival ateş olarak adlandırılır. Bu tip enfeksiyonlara genelde Adenovirüs serotip 3 ve 7 neden olur. Bu serotip yaz kampları, tatil köyleri ve okullarda salgınlar oluşturabilir. Konjunktivitinin tek taraflı olması ve lenfadenopatinin görülmesi sıktır. Belirtileri hafif göz ağrısı, çapaklanma, kaşıntıdır ve diğer enfeksiyonlardan ayırt edilmesi zordur. Hastalık tedavisiz birkaç haftada kendiliğinden geçer (Russell WC. 2000; Ruuskanen O, 2002).

Akut solunum yolu hastalığı: Bu hastalık özellikle askeri birlik ve kışla gibi ortak yaşamın yoğun olduğu kalabalık yerlerde salgınlar yapar. Bu gruplar dışında erişkin bireylerde çok sık enfeksiyon ve salgın oluşturmaz. Akut trakeobronşit ve pnömoni ile karakterize olan bu hastalık, diğer viral etkenlerin gibi ateş, baş ağrısı, öksürük, faranjit, bronşit ve pnömoni gibi belirtiler gösterebilir. Adenovirüse bağlı akut solunum yolu hastalığına genelde başta serotip 4 ve 7 olmak üzere serotip 3, 14, 21'de neden olabilir. (Chen M. ve ark 2015, Clemmons NS. ve ark 2017, Haque E. ve ark 2018)

Göz enfeksiyonları: Adenovirüsler akut konjunktival enfeksiyonlarda en sık karşılaşılan etkenlerden biridir ve Adenovirüs serotip 8, 9, 37 genelde göz enfeksiyonlarından sorumludur. Bu serotipler akut foliküler konjunktivit, faringokonjunktival ateş, epidemik keratokonjunktivit, respiratuvar hastalıklarla ilişkili konjunktivit olmak üzere farklı hastalık tabloları oluşturur. Akut foliküler konjunktivit sporadik ve salgınlar halinde olabilir. Gözde kızarıklık, yanma, batma, kaşınma ve

sulanma hissi en belirgin belirtileridir. Epidemik keratokonjunktivit hafif semptomlarla başlar, ancak birkaç hafta sonra keratit gelişebilir ve iyileşmesi bir iki sene sürebilir. Gemi yapım tezgâhları, tersane gibi toza ve travmaya maruz kalınan yerlerde çalışanlarda ve dezenfeksiyon yetersizliği olan göz kliniklerinde sıklıkla görülür. Göz kapaklarında şişlik, gözlerde kızarıklık, batma ve fotofobi gibi semptomlardan sonra iyileşebildiği gibi subepitelyal keratit ve korneal opaklaşmalar da görülebilir (Ruuskanen O. 2002; Langley JM. 2005; Echavarria M. 2008).

Gastrointestinal sistem hastalıkları: Çocuk gastroenterit vakalarının en sık ikinci etkeni adenovirüstür. Sıklıkla Adenovirüs serotip 40 ve 41, nadiren de serotip 31 etkili olmaktadır. Yaz aylarında iyi klorlanmamış havuz suları nedeniyle görülme sıklığı artar. Başlıca belirtileri ishal, ateş ve kusmadır, genellikle bu belirtiler birkaç hafta içinde kendiliğinden iyileşir (Langley JM. 2005; Bicer S. ve ark 2011).

Obezite: Adenovirüsler üzerine yapılan hayvan deneyleri ve insanlardaki serolojik ve moleküler temelli çalışmalar, özellikle Ad-36 başta olmak üzere Ad-37 ve Ad-5'in de hayvan ve insanlarda adipositlerde hiperplazi ve hipertrofiye neden olduğu ve obeziteye yol açtığı düşünülmektedir (Dhurandhar NV. 2001;2002).

Whigham LD ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada Ad-37'nin tavuklarda yağ artışına sebep olduğunu ve bu olayın da tavuklarda enerji harcamalarındaki değişikliklere bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir.

So PW ve ark 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada ise, farelerin periton boşluğuna Ad-5 inokule edilmiş ve besin alımları farklı olmayan kontrol gruplarıyla karşılaştırma yapılmıştır. Buna göre Ad-5 ile enfekte edilmiş farelerin vücut yağlarının kontrol grubuna göre %300 arttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmadan sonra Ad-5'in de insanda obeziteye neden olabileceğine dair şüpheler oluşmuştur.

Diğer hastalıklar: İmmün bağışıklığı baskılanmış hastalarda hemorajik sistit ortaya çıkabilir. Aynı şekilde bu hastalarda pnömoni, kolit, pankreatit ve sistemik yayılım görülebilir.

2.1.7. Tanı

Virüsün klinik olarak belirtileri diğer viral ve bazı bakteriyel enfeksiyonlara benzediği için mutlaka laboratuvarda tanımlanması gerekmektedir. Özellikle salgın sözkonusu olduğunda etkenin erken tanımlanması önemlidir (Langley JM. 2005).

Virüsün tanısı genellikle direkt yöntemlerle yapılmaktadır. Bu amaçla hücre kültürü, antijen arama ve DNA saptanmasına yönelik moleküler testler yapılabilir, ancak elektron mikroskobu ile tayin rutin klinik laboratuvarlar için uygun değildir. Tanı amacıyla indirek testlerde yapılabilir.

Günümüzde moleküler teknikler hızla gelişmekte ve virüslerin tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Adenovirüslerin tanısında da moleküler tekniklerden yararlanılmaktadır. Günümüzde özellikle PZR ve PZR temelli yöntemler ile tanı oldukça kolay ve hızlı hale gelmiştir (Ebner K. ve ark 2005).

Adenovirüsler genellikle olağan dışı, ciddi enfeksiyon durumları, epidemiyolojik çalışmalar ve patogenez çalışmalarında tiplendirilmektedir. Virüsün fiber, hekson proteinleri ve bu proteinlerin genleri hedef alınarak serolojik ve moleküler testler uygulanabilmektedir (Robinson C ve Echavarría M. 2007).

Virüs izolasyonu: Adenovirüsler, Beyin Omurilik Sıvısı (BOS), göz, nazofarinks, boğaz sürüntüsü, idrar ve dışkıdan izole edilebilmektedir. Virüs izolasyonu için enfeksiyon yerine göre virüsün en çok bulunduğu bölgeden örnek alınmalıdır. Adenovirüs enfeksiyonlarının çoğunda dışkı ile virüs atılımı görüldüğü için dışkı tercih edilebilir. Virüs dışkıyla uzun süre atılabilir, ancak dışkıdan izole edilen virüs enfeksiyonun varlığını göstermez. Adenovirüs enfeksiyonlarında belirtiler başladıktan bir hafta içinde viremi dönemini yakalayabilmek için örnek alınmalıdır, zaman geçtikçe virüsün izolasyon şansı azalacaktır (Ruuskanen O. ve ark 2002).

Hücre kültürü: Hücre kültürü virüslerin tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir. İnsan akciğer karsinom hücre serisi (cell line: A549), insan larinks epidermoid kanser hücre serisi (HEp-2), insan serviks kanser hücre serisi (HeLa) kullanılarak bazı adenovirüsler üretilebilir ve adenovirüsün sitopatik etkisi araştırılabilir. Adenovirüs serotip 40 ve 41 ise hücre serilerinde kolaylıkla üretilemez. Adenovirüs serotip 5 ile transforme edilmiş insan embriyonik böbrek hücre serisi (HEK) serotip 40 ve 41'i üretmek için kullanılabilir (Tiemessen C.T. ve Kidd A.H. 1994).

Adenovirüsün sitopatik etkisi hücrelerin yuvarlaklaşması ve bir araya gelerek küme oluşturmasıyla tipiktir ve sitopatik etki hücre kültüründe bir hafta içinde ortaya çıkabilir (Ruuskanen O. ve ark 2002). Virüs miktarı bu sürenin uzamasını veya kısılmasını sağlar. Virüs miktarı yetersiz ise sitopatik etkiyi görebilmek için 21 gün beklemek gerekebilir. Sitopatik etkinin oluşması, virüsün varlığını gösterir. Ayrıca virüs tiplendirilebilir, bu amaçla virüsün serotipine özgü antikorlarla serum nötralizasyon veya floresanlı antikor testi uygulanır. Günümüzde serum nötralizasyon testi de altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (Pasarica M. ve ark 2008).

Hücre kültürü zor, alt yapı gerektiren, zahmetli, zaman alıcı ve yetişmiş personel gerektiren bir metottur. Doğru sonuç alınabilmesi için şu noktalara dikkat edilmesi gerekmektedir. Doğru zamanda, doğru yerden, uygun örnek alınması, örneğin doğru taşınması, saklanması gibi. Ayrıca adenovirüsün toksik etkisi zaman zaman virüs izolasyonunu etkileyebilmektedir. Sonuç olarak hücre kültürünün tüm bu zorlukları rutin tanı amacıyla kullanımını kısıtlamaktadır (Ruuskanen O. ve ark 2002; Bodur E. ve ark 2009).

Hücre kültürü yerine virüs tanısı için bazı araştırmalarda “sheel-vial” yöntemi de kullanılmaktadır. Bu yöntemde lam üzerinde tek tabaka halinde üremiş hücre serisi kullanılır. Bu lam üzerine içinde virüs olduğu düşünülen örnek hazırlanarak inoküle edilerek, inkübasyona bırakılır. Birkaç günlük inkübasyon periyodu sonrasında lam; hekzon antijenine karşı hazırlanmış olan monoklonal antikorlar kullanılarak immünfloresan yöntemiyle boyanır ve daha sonra floresan mikroskopta incelenir. Böylece virüsün sitopatik etkisi beklenmeden hücre içinde üreyen virüs partiküllerinin saptanmasıyla viral tanı konulmuş olur (Van Doornum GJ. ve De Jong JC. 1998)

Serolojik testler:

Antijen saptama: Adenovirüslerin solunum yolu enfeksiyonlarında antijenleri saptanarak da tanısı konulabilir, ancak duyarlılığı diğer solunum yolu virüslerinden daha düşüktür. Bu durum sitosantrifüjasyon yöntemi uygulanarak aşılabılır, bu sayede duyarlılık arttırılmış olur (Rocholl C. ve ark 2004).

Solunum yolu örneklerinde adenovirüslerin saptanması için immünfloresan oldukça yaygın kullanılan bir yöntemdir. İmmünokromatografik (İK) yöntemde solunum yolu adenovirüs enfeksiyonlarında test edilmiş, duyarlılık %72-90, özgüllük ise %100 bulunmuştur (Tsutsumi H ve ark 1999; Fujimoto T ve ark 2004). Enterik

adenovirüsler de kültürde iyi üremedikleri için antijenlerinin saptanmasıyla tanının konulması daha yaygındır. İmmünokromatografi ve enzim immünoassay bu amaçla kullanılabilir metotlar arasındadır. Bu amaçla hazırlanmış ticari kitler mevcuttur.

Antikor saptama: Spesifik IgM'nin saptanması veya spesifik IgG de dört kat titre artışı aktif enfeksiyon tanısı için yeterlidir. Bu amaçla Enzim Linked Immune Sorbant Assay (ELISA) ve kompleman fiksasyon yöntemi kullanılır. Hekzon antijen her iki yöntemde de kullanılır. ELISA testlerinde duyarlılık daha yüksektir. Serotipe özgü antikor tanı testlerinde kullanılmamaktadır.

Adenovirüslerin serolojik test yöntemleri duyarlılıklarının yeterli yükseklikte ve hızlı olması nedeniyle gastrointestinal sistem ve solunum yolu enfeksiyonlarının tanısında kullanılmaktadır. İmmünofloresan antikor (IFA), ELISA, radyoimmünassay (RIA) ve İK yöntemleri adenovirüs tanısında kullanılan yöntemlerdir.

IFA yönteminde; taze ya da dondurulmuş preparatlardaki doku kesitleri, tripsinle muamele edilip formalinle fikse edilerek kullanılır. Epitel hücreleri lama aseton ile sabitlenir ve florokrom işaretli monoklonal antikor ile boyanır ve yarım saat beklenir. Floresan mikroskopla yapılan incelemede virüs antijeni ve floresan ile işaretli antikorlar birleşmişse floresan ışımaya verir.

Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının tanısında kullanılan ELISA yöntemi genellikle mikropakta adenovirüs antijenini saptamak için monoklonal adenovirüs antijenleri kullanılır. Enzim-substrat birleşmesiyle oluşan reaksiyon sonucu gelişen renk değişimi spektrofotometreyle ölçülür. ELISA'nın dezavantajı, virüsün saptanabilmesi için dışkıda 10^{10} partikül/g olması gerekir. İmmün yetmezlik gibi virüs yaygınlığının dışkıda azaldığı durumlarda bu test yeterli doğrulukta sonuçlanmaz.

İK yöntemi; enterik adenovirüs tayininde en sık tercih edilen yöntemdir. Bu yöntemde membran strip boyunca örnek göç ettirilir, antikor virüse bağlanır ve kısa süre içinde renkli bir çizgi oluşturur. Hızı ve yüksek duyarlılığı sebebiyle İK yöntemi rutin tanı için ideal bir yöntemdir.

RIA yönteminde; radyoaktif işaret olarak genelde iyot (I^{25}) kullanılır. Miktarı bilinen işaretli antijen ve miktarı bilinen antikor karıştırılır. Daha sonra bu karışıma hasta örneği ilave edilir. Hasta serumundaki antijenler karışımdaki antikora bağlanmış antijenlerle yer değiştirir. Sonuç olarak karışımda bağlı olan ve yüzen işaretli antikorlar

oluşur. Birbirlerine olan oranları belirlenerek önceden oluşturulmuş standart eğriye göre değerlendirilir.

Moleküler testler: Virüs DNA'sının çoğaltılarak saptanması, yüksek duyarlılıkta ve hızlı sonuç veren bir yöntem olduğu için birçok enfeksiyonun tanısında kullanılmaktadır. Adenovirüsle yapılan bir çalışmada PZR ve kültür karşılaştırılmış ve PZR %100 duyarlı ve özgül bulunmuştur (Pehler-Harrington K. ve ark 2004). Ancak adenovirüslerin latent kalabilmeleri PZR yöntemini kısıtlayan bir durumdur. PZR ve PZR temelli yöntemler ile aktif hastalık ve latent kalmış virüs enfeksiyonları ayırt edilemez, bu da yöntemin önemli bir dezavantajıdır.

PZR yönteminde özellikle serotipler veya alt tiplerde korunmuş DNA bölgeleri seçilmelidir. Adenovirüsler için genelde hekson protein geni, fiber protein geni ve RNA I ve II'nin DNA dizileri seçilir (Echavarria MS. ve ark 1999).

Son yıllarda PZR çeşitlerinden biri olan Real-time PZR yöntemiyle nükleik asit amplifikasyonu yapıldığı sırada oluşan ışımanın ölçülmesiyle gerçek zamanlı kalitatif ve kantitatif sonuç elde edilir (Yapar M. ve ark 2005). Real-time PZR'da kontaminasyon riski düşüktür ve elektroforeze ihtiyaç duymadan sonuç alınmaktadır (Echavarria M. 2008).

Elektron Mikroskopisi: Adenovirüs partikülleri, nüklustaki olgunlaşmış virüs kristalleri, elektron mikroskopisi ve immün elektron mikroskopisiyle görülebilir. Bu yöntemde doku parçaları tesbit edilip ince kesitlere ayrılarak negatif boyanır. Sıvı örnekler ise yavaş hızda santrifüjlenir, negatif boyanır ve nükleus içindeki virüs kristalleri incelenir. Elektron mikroskopisi, diğer yöntemlerden daha duyarlı ve pratik olması sebebiyle günümüzde sadece bazı araştırma laboratuvarlarında kullanılmaktadır (Hammond GW ve ark 1981).

Tiplendirme: Patogenez, epidemi ve tedavi ile ilgili çalışmalarda tiplendirme yapılabilir. Günümüzde en sık kullanılan tiplendirme yöntemleri multipleks PZR, dizi analizi ve restriksiyon enzim analizidir. PZR'de hekson ve fiber antijen bölgelerine ait primerler kullanılarak viral DNA çoğaltılır, çoğaltılan DNA sekanslanarak ya da restriksiyon enzim analizi ile tiplendirme yapılır (Kant JA, 1992; Murray PR 2005 s 533-539).

2.1.8. Tedavi

Adenovirüslerin tedavisinde kullanılan özel bir ilaç yoktur. Enfeksiyonun belirtilerine göre tedavi rejimi belirlenir. İmmun yetersizliği olan hastalarda durum daha da hassastır ve tedavi seçenekleri dikkatli değerlendirilmelidir. Gansiklovir, ribavirin, sidofovir ve vidaribin gibi antiviraller tedavi için kullanılabilir. Özellikle son yıllarda immün yetersiz hastalarda sidofovir ve ribavirin üzerine yoğunlaşmıştır (Ganapathi L ve ark. 2016).

Pürin nükleozit analogu olan ribavirin; viral polimerazı ve RNA capping aktivitesini inhibe eder ve sentezlenen DNA'nın mutasyona uğramasına neden olur, fakat önemli bir yan etkisi vardır ve bu da anemidir (FDA Professional Drug Information). Asiklik nükleozit fosfat analogu olan sidofovir tüm adenovirus tiplerine karşı laboratuvar deneylerinde başarılı bulunmuştur. Ljungman P. ve ark 2003'te bu antiviralle yaptıkları bir çalışmada başarı oranını %69 olarak bildirmişlerdir. Nefrotoksisite gibi ciddi yan etkisi olmakla birlikte, transplantasyon sonrası adenovirüs enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanımda yer bulmuştur (Echavarria M. 2008).

2.1.9. Korunma

Birçok viral enfeksiyonda olduğu gibi Adenovirüs enfeksiyonları ve salgınlarından korunmak için de en önemli şart hijyen ve dezenfeksiyonun tam ve yeterince sağlanmasıdır. Özellikle kalabalık ortamların, ortak kullanılan alet, eşya ve cihazların temizliğinin özenle üstünde durulması gerekir. Aşılama virüs ile mücadelede etkili bir yöntemdir, fakat serotiplerinin çok olması ve ciddi hastalık tablosu oluşturmaması nedeniyle aşı çalışmalarının üzerinde fazla durulmamaktadır.

Fakat yine de Adenovirüs serotip 4 ve 7 için 1971 yılında canlı virüs aşısı üretilerek, salgınları önlemek amacıyla askeri birliklerde rutin aşı programına alınmıştır. 2011'de serotip 4 ve 7 içeren yeni bir canlı aşı Amerika'da onay almış olup, yine sadece askeri personele uygulanmaktadır (Koneman EW. 1997 pp. 1177–293; Evelyn M. 1999; Ruuskanen O. 2002; CDC 2017).

2.2. OBEZİTE

2.2.1. Obezite Tanımı

Obezite kelimesi Latince “yemekten dolayı” anlamına gelen “obeziteus” kelimesinden türemiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) obeziteyi, vücut

kompozisyonunda insan sağlığını olumsuz şekilde etkileyecek düzeyde yağ miktarının artışı olarak tanımlamıştır. Genel anlamda obezite, alınan kalori miktarının harcanan kalori miktarından fazla olması sonucunda yağ dokusunun yapısının değişmesi ve hacminin artması sonucunda oluşan ve bir çok faktöre bağlı olarak gelişen metabolik bir hastalık olarak ifade edilebilir (Donohoue P. 2004: 173- 177; WHO 2018)

DSÖ tarafından obezite için indeks bir hesaplama ile vücuttaki yağ fazlalığı, vücut ağarlığının (kg), boy uzunluğunun karesine (m²) oranıyla hesaplanan Vücut Kitle İndeksi (VKİ) şeklinde değerlendirilir. DSÖ'ye göre VKİ değeri ≥ 30 kg/m²'nin üzerinde olan kişiler obez olarak kabul edilmektedir. Tablo 2.4'de DSÖ tarafından yetişkinlerde belirlenen VKİ sınıflandırması verilmiştir.

Tablo 2.4: DSÖ'ye göre yetişkinlerde VKİ sınıflandırması

<i>SINIF</i>	<i>VKİ (kg/m²)</i>
<i>Zayıf kilolu</i>	<18,50
<i>Normal kilolu</i>	18,5-24,9
<i>Fazla kilolu</i>	≥ 25
<i>Preobez</i>	25-29,9
<i>I.Derece obez</i>	30-34,9
<i>II.Derece obez</i>	35-39,9
<i>III.Derece obez</i>	≥ 40

2.2.2. Dünyada ve Türkiye'de Obezite

Günümüzde obezite hem gelişmiş ve hem de gelişmekte olan ülkelerde önemli halk sağlığı sorunudur. Yaşam kalitesini düşürmenin yanı sıra, aslında yaşam süresini de kısaltabilen obezitenin düşük kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bildirilmiştir, (Hotamisligil GS. 2006; Hernández HR. ve ark, 2013; Saltiel AR. ve Olefsky JM. 2017). Son 40 yıl içerisinde obezite prevalansının tehlikeli bir şekilde arttığı belirtilmektedir. DSÖ'nün 2018'da yayınladığı verilere göre 2016 dünyada 600 milyondan fazla obez ve 1,9 milyar fazla kilolu birey bulunmaktadır. Yine DSÖ'nün

verilerine göre 2014 yılında ise yetişkinlerin %39'nun fazla kilolu, bunların da %13'ünün obez olduğu bildirilmiştir (WHO).

Obezite prevalansı, dünyada farklı coğrafyalarda toplumların beslenme alışkanlıklarına, genetik yapılarına göre farklılık göstermektedir. CDC'ye göre 2015-2016 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin 39,8'i gençlerin 18,5'i obezdir (CDC 2017).

Satman İ. ve ark 2010 yılında geniş çapta yaptıkları çalışmada ülkemizdeki obezite sıklığını %32 olarak saptamışlardır. Yine aynı çalışmada kadınlarda obezitenin, erkeklerde ise kilo fazlalığının yaygın olduğunu ifade etmişlerdir. Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2016 verilerine göre kadınların %30,1'i erkeklerin ise %15,2'si obezdir. Ülke nüfusunun obezite oranı %19.6 olarak bildirilmiştir.

2.2.3. Obezitenin Sınıflandırılması

Biriken Yağ Hücrelerinin Sayısı ve Büyüklüğüne Göre Obezite;

1. **Hiperplastik (hipersellüler) Obezite:** Genellikle çocukluk çağında ortaya çıkar. Bu obezite türünde yağ hücre sayısının artması söz konusudur.

2. **Hipertrofik Obezite:** Yağ hücrelerinde yağ birikimi sonucunda yağ hücrelerinin büyümesidir. Genelde erişkin bireylerde ve hamilelik döneminde gözlenen obezite tipidir.

Vücut Bölgelerindeki Yağ Birikimine Göre Obezite;

1. **Jinoid Tip Obezite:** Bu tip obezitede gluteal ve femur üzerinde yağ birikiminin yoğunlaştığı görülür. Bu tip obezite armut tip, periferik tip veya kadın tipi obezite adını da alır.

2. **Android Tip Obezite:** Karın bölgesinde aşırı yağ birikimi görülen obezite tipidir. Bu tip obezite viseral obezite, elma tipi veya erkek tipi obezite adını alır (Lukaski HC. 1987; Aronne LJ. ve ark 2009).

2.2.4. Etiyopatogenez

Obezite; yetersiz fiziksel aktivite yanı sıra aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları, yaş, eğitim düzeyi, sigara ve/veya alkol alışkanlığı, doğum sayısı, kullanılan bazı ilaçlar, genetik, fizyolojik, çevresel, psikolojik, sosyoekonomik düzey gibi çoklu faktörlere bağlı olarak gelişen bir hastalıktır. Obezitenin etyolojik nedenleri başlıca iki ana başlıkta verilmektedir.

Ekzojen Obezite (Basit obezite): Bu obezite tipinde alınan kalorinin harcanandan fazla olması söz konusudur. Bu durum birçok faktörden dolayı gelişebilir. Bu faktörler;

a. Genetik Faktörler: Clement K ve ark 2002'de tek ve çift yumurta ikizlerinin VKİ'si üzerinde yaptıkları bir araştırmada tek yumurta ikizlerinin VKİ'lerinin çift yumurta ikizlerinin VKİ'sine göre daha uyumlu olduğunu bildirmişlerdir. Bunun da tek yumurta ikizlerinde benzer genetik yapıya bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca Parlak A. ve Çetinkaya S. 2007 yılında yaptıkları bir çalışmada obez ebeveyne sahip çocukların obez olmayan ebeveyne sahip çocuklara göre obez olma olasılığını %80 olarak saptamışlardır.

Yapılan bir çalışmada farelerdeki obezite genleri ile homolog olan insan genleri bulunmuş ve obez bireylerde benzer yolla etkili olan mutasyonlar tanımlanmıştır. İnsan obezite genlerinin ürünlerinin leptin ve leptin reseptörü, proopiomelanocortin (POMC), melanocortin-4 reseptör (MC4R), ve prokonvertaz-1 enzimi (PC1) olduğu saptanmıştır (Montague CT. ve ark 1997; Mergen M. ve ark 2001; Kremler F ve ark 2002).

b. Cinsiyet: Dünyadaki veriler kadınlarda obezite görülme sıklığının erkeklerdekinden fazla olduğunu göstermektedir. Özellikle ergenlik döneminde artış gösteren yağ miktarının kadınlarda daha fazla olduğu bildirilmektedir (Rudolph AM. ve ark 2003). Ayrıca gebelik sırasında ve sonrasında alınan kilolar, menapoz sonrasında bozulan hormon dengesine bağlı olarak kadınlarda obezite prevalansını artmaktadır (Lawrence JM ve ark. 2008).

c. Yaş: Obezite tüm yaş gruplarında görülebilen bir hastalıktır. Vücuttaki yağ miktarının yaşa bağlı olarak arttığı dönemlerde obezitede de artış görülebilmektedir. Ergenlik döneminde büyüme için gerekli olan enerji, yağ miktarının artmasıyla sağlanır ve bu dönemde oluşan yağ hücreleri daha sonraki hayatta kaybolmaz (Parlak A. ve Çetinkaya S. 2007).

Bebeklik çağı obezitesi ileri yaşlarda kendiliğinden düzelebilirken çocukluk ve ergenlik çağında oluşan obezitenin yaş ile beraber düzelememe riski mevcuttur (Öztorra S. 2006).

d. Beslenme Alışkanlıkları: Obezitenin gelişmesinde beslenme alışkanlıkları önemli bir faktördür. Özellikle kalori miktarı yüksek yiyeceklerin aşırı tüketimi, aşırı, hızlı yemek yemek, gece uykudan uyanıp beslenme gibi alışkanlıklar obezitede beslenmenin rolünün önemini açıklar. Erken yaşta hazır gıdalar çocukluk çağı obezitesini tetikleyebilmektedir. Ergenlik döneminde ise yağ ve kalorisi yüksek yiyecek (fast-food) tüketimi, bu yaşlarda obezite riski oluşturmaktadır (Ersoy R. ve Çakır B. 2007).

e. Fiziksel Aktivite: Artan şehirleşme, modernleşme ve teknoloji günümüzde fiziksel aktivitelerde azalmaya yol açmıştır. Özellikle televizyon ve bilgisayar başında geçirilen zamanın artmış olması, harcanan kalori miktarının azalmasına yol açarak, az miktarda da olsa alınan kalorinin depolanmasına neden olur (Fox KR. ve Hillsdon M. 2007).

f. Sosyo-ekonomik Durum: Obezite gelişmiş ülkelerde sosyo-ekonomik durumu düşük bireylerde, gelişmekte olan ülkelerde ise sosyo-ekonomik durumu yüksek bireylerde daha çok görülmektedir (Ogden CL. ve ark 2010). Türkiye'deki obezite sıklığı ise gerek yüksek, gerekse orta sosyo-ekonomik düzeydeki insanlarda artış göstermektedir (Satman İ. ve ark. 2010).

g. Psikolojik Etkiler: Huzursuzluk, mutsuzluk veya rahatsız olduklarını hissettikleri anlarda bireyler, istem dışı bir davranışla yemek yeme sayı, süre ve hızlarını arttırmaktadır (Ersoy C. ve ark 2005).

Endojen Obezite (Sekonder obezite): Vücuttaki genetik veya hormonal bozukluklara bağlı olarak gelişen obezitedir. Obeziteye neden olan belli başlı genetik bozukluklar Turner sendromu, Bardet-Biedl sendromu, Down sendromu ve Carpenter sendromu olarak sıralanabilir. Obeziteye neden olan hormonal bozukluklar ise Cushing sendromu, hipotroidizm, büyüme hormonu eksikliği, insülinoma, polikistik over sendromu, Mauriac sendromu, psödohipoparatiroidizm ve hipogonadal sendromlar olarak sıralanabilir. Diğer bir endojen obezite faktörü ise bireyin kullandığı ilaçlardır. Bunlara örnek olarak glukokortikoidler, trisiklik antidepresanlar, antitiroid ilaçlar, östrojen, progesteron, lityum, fenotiyazin, siproheptadin verilebilir (Öztora S. 2005).

2.2.5. Obezitenin Ölçüm ve Belirlenme Yöntemleri

Doğrudan Yöntemler

Bu yöntemlerin başlıcaları dansitometre, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans (MR), biyoelektriksel impedans analizi (BIA), dual foton absorpsiyometre (DFA), toplam vücut sıvısı hesabı, toplam vücut potasyum ölçümü ve nötron aktivasyon analizi olarak sıralanabilir, fakat bu yöntemlerde klinik olarak uygulama zorluğu mevcuttur (Lukaski HC. 1987; Van Loan MD. ve Mayclin PL. 1992).

Dolaylı Yöntemler

a. Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Quetelet tarafından 1835 yılında tarifi yapılan VKİ, matematiksel olarak kilonun boyun karesine oranı (kg/m^2) olarak tarif edilmektedir ve günümüzde obezitenin belirlenmesinde oldukça sık kullanılmaktadır (Cole TJ. 2000).

VKİ ile vücut yağının yüzdesi hesaplanır, ancak bu durum cinsiyete göre değişiklik göstermektedir (Björntorp P. 2002 s 12-19). Bu durum;

$$\text{Erkeklerde; } [1.33 \times \text{VKİ (kg/m}^2)] + [0.236 \times \text{Yaş(yıl)}] - 20.2$$

$$\text{Kadınlarda; } [1.21 \times \text{VKİ (kg/m}^2)] + [0.262 \times \text{Yaş(yıl)}] - 6.7$$

formülleri ile hesaplanır.

b. Bel-Kalça Oranı: Yetişkin bireylerde vücuttaki yağ dağılımını belirlemede bu oran kullanılır. Çocuk ve ergen bireyler için standartları henüz belli değildir. Bu yöntemde belin en ince kısmıyla kalçanın en geniş kısmı ölçülür ve elde edilen oran yağ dağılımını verir (Taylor RW. ve ark. 2000).

2.2.6. Obezitenin Yol Açtığı Sağlık Sorunları

Obezite son derece önemli klinik ve psikolojik hastalıklara neden olmaktadır. Psikolojik olarak depresyondan başlayarak kendinden nefret etmeye kadar çok geniş bir dilimde hastalık oluşturabilmektedir. Morbid (ileri derece) obezlerde anksiyete ve somatik yakınmaların olduğu saptanmıştır. Ayrıca obezitede gün geçtikçe gelişen fiziksel hareket zorluğu bireyin sosyal yaşamının da zarar görmesine neden olmaktadır.

Obezitenin, hem kadın ve hem de erkek bireylerde Tip 2 diyabetle de (Diabetes Mellitus, DM) ilişkisi günümüzde bilimsel olarak kanıtlanmıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, obeziteyle orantılı olarak ilişkilidir. Obeziteyle ilişkili diğer önemli bir

hastalık da hipertansiyondur. VKİ'deki bu artış koroner arter riskini arttırmaktadır. Ayrıca kalp yetmezliği olan hastaların %10'unda obezitenin sorumlu olduğu bildirilmiştir.

Obezitenin aynı zamanda erkeklerde mide ve prostat kanserine; kadınlarda ise serviks, over, uterus ve meme kanserine de yol açabileceği ileri sürülmektedir. Her iki cinsde kemik iliği, yemek borusu, pankreas, safra kesesi, karaciğer, kolon, rektum kanserine ve non-hodgkins lenfomaya neden olduğu ileri sürülmektedir (Malnick SD ve Knobler H. 2006).

2.2.7. İnfektobezite

Yaklaşık son 40 yıldır dünya çapında prevalansı artmakta olan obezitenin çoklu nedenlere bağlı olarak geliştiği bilinmektedir. Son yıllarda yapılan deneysel hayvan modelli çalışmalar ve insan çalışmalarıyla obezitenin virüs, bakteri gibi bazı enfeksiyon etkenleriyle de ilişkili olabileceği yönünde kanıtlar ortaya atılmıştır. Tablo 2.5'te insan ve hayvanlarda obeziteye neden olabilen virüslerin dağılımı verilmiştir.

Tablo 2.5: İnsan ve hayvanlarda obeziteye neden olabilen virüsler

	Virüs
Hayvan virüsleri	Canine distemper virus (CDV)
	Rous-Associated virus-7 (RAV-7)
	Borna disease virus (BDV)
	Scrapie etkeni
	SMAM-1
İnsan virüsleri	Adenovirüs 36
	Adenovirüs 37
	Adenovirüs 5

a. Canine Distemper Virus (CDV): Paramyxoviridae'ye ait olan bu virüs, karnivor memelileri enfekte eder ve solunum yolu, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal sistemde ciddi enfeksiyonlara neden olur. Yapılan bir çalışmada fareler CDV ile enfekte edildikten sonra farelerde obezitenin geliştiği gözlenmiştir. İnfekte farelerdeki adiposit sayısının, enfekte olmayanlardan fazla olduğu da bu çalışmada gösterilmiştir. CDV'nin hedefi hipotalamus olup, burada oluşturduğu hasar serumdaki

kolestrol ve trigliserit seviyesinin artmasına bağlı olarak obezitenin gelişmesine neden olmaktadır (Lyons MJ ve ark 1982).

b. Rous-Associated Virus-7 (RAV-7): Bu retrovirüs, tavuklarda hiperkolesterolemi ve hiperlipidemi yaparak obeziteye neden olmaktadır. Bu virüs ile enfekte olan bir tavuğun karaciğerinin, normalden iki buçuk kat daha büyük olduğu tespit edilmiştir. RAV-7 virüsünün tiroid hormon seviyelerini azaltarak obeziteye sebep olduğu tahmin edilse de muhtemel mekanizma günümüzde halen tam olarak açıklıklanamamıştır (Carter JK. ve ark 1983).

c. Borna Disease Virus (BDV): Bu virus Bornaviridae'ye ait negatif polariteli tek iplikçikli bir RNA virüsüdür. At ve koyun başta olmak üzere kuş, yarasa ve primatlarda enfeksiyon oluşturur. Kemirgenlerde pankreas hiperplazisi, hipotalamusta lenfositik inflamasyon ve ayrıca serumdaki glukoz ve trigliserit oranının yükselmesiyle indüklenmiş obeziteye neden olur. Primer tutunma hedefi merkezi sinir sistemi olan BDV'nin, merkezi sinir sisteminde hasara neden olduktan sonra obeziteye neden olduğu düşünülmektedir (Narayan O. ve ark, 1983).

d. Scrapie etkeni: Scrapie, doğal ortamda koyun ve keçileri, laboratuvar ortamında ise fare, hamster, tarla faresi, sığır ve bazı maymun türlerini enfekte edebilen nörodejeneratif bir hastalık etkenidir (Detwiler LA. 1992). Scrapie etkeni inoküle edilmiş farelerin adrenal bezlerinde önemli derecede kilo artışı gözlenmiştir (Kim YS. ve ark, 1987).

e. SMAM-1: İlk kez 1970'li yıllarda Hindistan'da bir tavuk çiftliğindeki tavuklardan izole edilmiştir. SMAM-1 immün sistemi baskılayarak vücuttaki yağ miktarını artırır. Yapılan bir çalışmada fareler SMAM-1 virüsü ile enfekte edilmiş ve farelerde yağ miktarında artma ve serumlarında kolestrol düzeyinde azalma görülmüştür (Dhurandhar NV. 1990).

f. Adenovirüsler: Adenovirüslerin fare ve tavuklarda obeziteye neden olduğu bilinmektedir (Dhurandhar NV ve ark 1992) Günümüzde Ad-5, Ad-36 ve Ad-37 gibi bazı adenovirüslerin insanda da obeziteye neden olduğu bilinmektedir (Dhurandhar NV.

ve ark, 2000; Atkinson RL. ve ark 2005; So PW ve ark 2005; Whigham LD ve ark 2006; Ergin S ve ark2015; Karameşe M. ve ark 2015; Kocazeybek B ve ark 2015).

2.3. DİABETES MELLİTUS (DM)

2.3.1. Tanım

Diyabet, insülin sekresyonunun veya insülin etkisinin bozulmasıyla oluşan hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır. DM’de hiperglisemi belirtileri glukozuri, ketonüri, kilo kaybı, poliüri ve polidipsi olarak sıralanabilir. DM uzun dönemde retinopati, nefropati, nöropatiye neden olabilir. Bu komplikasyonlar da görme kaybına, böbrek bozukluklarına ve ayakda ülserle neden olabilir. Bunlar dışında hipertansiyon, damar hasarları, yağ metabolizmasında bozulmalar da DM’ye bağlı olarak gelişebilir (Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003; ADA 2014).

2.3.2. Sınıflandırma

Tedavi, klinik araştırma ve epidemiyolojik çalışmalarda DM’nin sınıflandırılması gereklidir. 1985 yılında DSÖ diyabeti, insüline bağlı DM (IDDM, Tip 1 DM) ve insüline bağlı olmayan DM (NIDD, Tip 2 DM) olmak üzere ikiye ayırmıştır (WHO 1999). American Diabetes Association (ADA) ise diyabeti klinik olarak dörde ayırmıştır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: Diyabetes Mellitus’un etiyolojik sınıflandırılması

<p>1) Tip 1 Diyabetes Mellitus - İmmün aracılıklı diyabet - İdiyopatik diyabet</p>
<p>2) Sekonder Diyabetes Mellitus -β hücrelerindeki genetik defektler sebebiyle diyabet -İnsülin ve insülin sinyalindeki bozukluklar sebebiyle diyabet -Pankreas hastalıkları sebebiyle diyabet -Endokrinopatiler sebebiyle diyabet -İlaç ve kimyasal maddeler sebebiyle diyabet -Enfeksiyonlar sebebiyle diyabet -İmmün aracılı farklı tip diyabet -Bazı genetik bozuklukların nadiren yol açtığı diyabet</p>
<p>3) Gastasyonel Diyabetes Mellitus</p>
<p>4) Tip 2 Diyabetes Mellitus</p>

(ADA 2017)

a. Tip 1 Diyabetes Mellitus:

Tip 1 DM'de hiperglisemi, polidipsi, poliüri, ağız kuruluğu, aniden ve genellikle 30 yaşın altında ortaya çıkar. Ancak son zamanlarda daha geç yaşlarda belirti veren Latent Otoimmün Diyabet (Latent autoimmune diabetes of adult, LADA) sıklığı artmaktadır. Hastalar genelde zayıf ya da normal kilolu kişilerdir.

İmmun Aracılıklı Diyabet (Tip 1A): Juvenil başlangıçlı diyabet, insüline bağımlı DM veya Tip 1A DM olarak da ifade edilen bu tür diyabette pankreas beta hücreleri otoimmünite sonucu yıkıma uğrar. Tüm diyabet hastalarının etiopatogenezinin yaklaşık %10'u bu şekilde gelişir (Atkinson MA. ve Maclaren NK. 1994). Beta hücre yıkım hızı çok değişkendir, çocuklarda ve bebeklerde hızlı iken, yetişkinlerde daha yavaştır (Zimmet PZ. ve ark 1994).

İdiyopatik Diyabet (Tip 1B): Bazı Tip 1 diyabet hastalarında otoimmün süreçlerin olmadığı, etiolojinin belirlenemediği durumlar ortaya çıkabilmektedir. Bu hastaların bir kısmında insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim vardır, insülin eksikliği ve ketoasidoza eğilim nöbetleri görülür. Hastaların tedavileri de bu belirtilere göre yapılır (ADA 2017).

b. Sekonder Diyabetes Mellitus

Bazı bireylerde insülin seviyesi normal seviyede olmasına rağmen vücut insülin yanıtı oluşturamaz. İnsülinin normal seviyede olmasıyla Tip 2 diyabetten ayrılır. Bazı bireylerde ise otozomal veya mitokondriyal DNA'daki mutasyonlar beta hücrelerinin salgılama işlevini bozabilmektedir. Kronik pankreatit ya da kistik fibrozis gibi pankreasta ileri derece bozulmalara yol açan hastalıklar da diyabetin sebebi olabilir (WHO 2018).

c. Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

Bu diyabet tipi hamileliğin herhangi bir döneminde yaşanan glukoz intolerans durumudur. Bu diyabet tipinde insülin salgılanması azdır ve insüline oluşan cevap yetersizdir, tedavi edilebilir bir durumdur ancak hamilelik boyunca düzenli olarak izlenmelidir. Tedavi edilmeyen olgularda makrozomi (yüksek doğum ağırlığı), doğuştan kalp veya santral sinir sistemi anormallikleri ve iskelet kasındaki bozuklukların görülme riski artar (ADA 2017). Lawrence JM ve ark 2008'de yaptıkları bir çalışmayla Amerika'daki kadınlarda GDM oranının arttığını göstermişlerdir.

d. Tip 2 Diyabetes Mellitus:

Tip 2 DM'de, insülin direnci, beta hücresi fonksiyon bozuklukları ve insülin salgılanmasının bozulması tipiktir. Temel olarak karbonhidrat metabolizması bozulur, ancak bununla birlikte protein ve yağ metabolizmasında da bozulmalar görülebilir. Tip 2 DM çoğu zaman uzun süreli teşhis koyduracak belirti vermez ve bu sürede bireyin metabolizmasındaki bozulma dokulara harabiyete neden olabilir (Charles FB, 2004 s 11-12; Yenigün M. 2001 s 51-243). Tip 2 DM patogenezi çalışmaları insülin direnci, insülinle ilişkili organlar ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmaktadır (ADA 2017).

İnsülin direnci ve obezitenin ilişkili olduğu günümüzde bilinmektedir. Tip 2 DM hastalarının büyük çoğunluğunda obezite hastalık öncesinde de vardır (Goldstein JB ve Müller-Wieland D. 2004 s 3-11). Adipositler salgılarıyla obezite ve DM'yi uyarır. (Baker ve ark. 2017)

2.3.3. Epidemiyoloji

Diyabet prevalansı son yıllarda dünya çapında belirgin olarak artmıştır. Ölüm neden olan hastalıklar sıralamasında birçok ülkede ilk beş içinde yer alır. DSÖ'nün yaptığı açıklamaya göre; dünyadaki diyabet olguları 1980 yılında 108 milyon iken, günümüze gelindiğinde bu sayı yaklaşık dört kat artıp 422 milyona ulaşmıştır. DSÖ, 2016 yılında diyabet, ölüm sebeplerinden 7.si olduğunu açıklamıştır (WHO 2018)

Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation, IDF), 2013 yılında altıncısını yayınladığı diyabet atlasında, dünyadaki diyabetin durumunu gözler önüne sermiştir. (IDF 2013) Bu atlas dünyayı yedi bölgeye ayırarak, bölgesel anlamda diyabet hakkında prevalans ve mortalite gibi bilgileri içermektedir. Bu atlasla göre dünyanın %8,3'ünde diyabet görülmektedir. Diyabetli bireylerin %20'si yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde yaşamaktadır ve bu bireylerin yaş ortalaması 65 yaş üzerindedir. Orta ve düşük gelirli ülkelerde ise %25'i 44 yaş altı, üçte biri ise 65 yaş altındadır. Bu atlasla göre 2035 yılında ülkemizin diyabetli nüfus sıralamasında ilk on ülke arasına gireceği öngörülmüştür (IDF 2013; Türkiye Halk Sağlığı Kurumu 2014).

Türkiye'de diyabetin durumunu araştırmak için Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması (TURDEP-I) 1997-1998 yılları arasında, (TURDEP- II) ise çok merkezli olarak 2010 yılında yapılmıştır. TURDEP II'den çıkan sonuçlara göre ülkemizde diyabet sıklığı %7,2'den

%13,7'ye yükselmiştir. Diyabetin kadınlarda görülme sıklığı, erkeklerdeki görülme sıklığından fazla bulunmuştur. Yaş gruplarında %10'u diyabetli olma 45-49 yaş aralığından 40 yaşa düşmüştür.

2.3.4. Etiyopatogenez

DM'nin farklı tiplerinde hiperglisemi birbirinden farklı fizyopatolojik değişimlerle kendini gösterir. Genetik olarak aktarılan DM, obezitenin tetiklediği insülin direnci sonrasında pankreastaki β hücrelerinin işlevini kaybetmesi sonucunda görülen hiperglisemik bir hastalıktır. Bunun yanısıra çevresel faktör değişiklikleri, kilo kaybı, düzenli spor gibi aktivitelerle DM gelişimi azalmış gibi görülmekteyse de bu olayın genetik faktörlerle daha ileri yaşlara taşınabileceği bildirilmektedir (WHO 2016).

2.3.4.1. Tip 1 Diabetes Mellitus

Fizyopatoloji/Etiyoloji:

Bu diyabet tipinde beta hücre yıkımına bağlı mutlak insülin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında da non-otoimmün (Tip 1B) β -hücre yıkımı söz konusudur.

Tip 1A diyabet: Genetik yatkınlığı (riskli doku grupları) bulunan kişilerde virüsler, toksinler, emosyonel stress gibi çevresel tetikleyici faktörlerin etkisiyle otoimmünite tetiklenir ve ilerleyici β hücre hasarı başlar. β hücre rezervi %80-90 oranında azaldığı zaman klinik diyabet semptomları ortaya çıkar. İmmün aracılıklı Tip 1A diyabette başlangıçta kanda adacık otoantikörleri pozitif bulunur.

Tip 1B diyabet: Otoimmünite dışındaki bazı nedenlere bağlı mutlak insülin eksikliği sonucu gelişir. Kanda adacık otoantikörleri bulunmaz.

2.3.4.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Fizyopatoloji / Etiyoloji:

A. İnsülin direnci: Hücredeki reseptör bozukluğuna bağlı olarak organizmanın salgıladığı insülinin kullanımında sorunlar ortaya çıkar ve bu sorunlar nedeniyle glukoz hücrede enerji olarak kullanılamaz. Özellikle kas ve yağ dokusu gibi periferik dokularda insülinin etkisi azalır; kas ve yağ hücresinde de glukoz tutulumu azalır.

B. İnsülin sekresyonunda azalma: Pankreas, kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. Karaciğerde aşırı derecede glukoz yapımı artmıştır.

Hepatik glukoz yapımı artışından insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin; Dawn fenomeni) sorumludur. Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hâkim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana geçmektedir.

2.3.4.3. Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM)

Fizyopatoloji / Etiyoloji:

Bu tip diyabette yine genetik yatkınlık yanı sıra gebeliğe bağlı insülin direnci de rol oynamaktadır.

2.3.5. Tanı

Diyabet tanısı; klinik diyabet belirtileriyle, açlık plazma glukoz testi veya oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile konulmaktadır. Bu tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

1. Diyabet belirtileriyle birlikte rastgele plazma konsantrasyonu ≥ 200 mg/dL olmalı
2. Açlık plazma glukozu ≥ 126 mg/dL olmalı
3. OGTT'de 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dL olmalıdır.

Bu kriterlerin herbiri tek başına diyabet tanısını koydurur. İlk kriterdeki diyabet belirtileri; poliüri, polidipsi ve açıklanamayan kilo kaybıdır. Rastgele plazma konsantrasyonu, en son yemek alım saati düşünülmeden günün herhangi bir saatinde yapılabilir. İkinci kriterdeki açlık; en az 8 saatlik gıda alınımının olmamasıdır. Son kriterde DSÖ'nün belirlediği standart olarak 3 gün yeterli karbonhidrat alınır ve sonraki açlık durumunda 200 mL miktardaki suda çözülmüş 75 g glukoz oral olarak kullanılır ve ölçülür (ADA 2017).

2.3.6. Tip 2 Diyabette İnsülin Salgılanmasının Bozulması ve İnsülin Direnci

İnsülinin tip 2 diyabet gelişimindeki rolü birçok çalışmayla ortaya konulmuştur (Chen KW ve ark, 1995; Weyer C. ve ark 1999; Matsumoto ve ark 2017). İngiltere'de 6500 kişi üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada ortalama 9,7 yılda 505 kişide diyabet geliştiği görülmüş ve diyabet gelişen kişiler ile diyabet olmayan kişiler karşılaştırıldığında insülin duyarlılığının düştüğü gözlemlenmiştir (Tabák AG. ve ark 2009). Ayrıca Meksika'da yapılan bir başka çalışmada insülin salgılanması ve direncinin tek başına birer diyabet riski olduğu ortaya konulmuştur (Haffner SM. ve ark

1995). Japonya’da obez olmayan ve karaciğer yağlanması olan hastalarda yapılan bir çalışmada insülin duyarlılığının, diyabet ve diyabetle bağlantılı metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Furakawa Y ve ark 2017).

İnsülin direnci tip 2 diyabet için en önemli belirtidir. Yaşlanma ve kilo alma ile daha problemlili hale gelen insülin direnci, zamanla telafi edilemez hale gelerek glukoz toleransını bozar. Sonuç olarak kişi hiperglisemik olur (Sigal RJ. ve ark 1997; Odeleye OE. ve ark, 1997). Hiperglisemi de β hücreleri üzerinde toksik etki göstererek insülin sentez gen ekspresyonunu bozar (Moran A. ve ark 1997).

İnsülin salgılanması “glucose transtporter 2” (GLUT 2) ile glukozun hücre içine taşınmasına ihtiyaç duyar. Farelerde yapılan bir çalışmada, GLUT 2 gen bölgesinde mutasyon gelişen farelerde glukoz intoleransı geliştiği gösterilmiştir ve bu değişim normal farelerin yüksek yağ oranlı beslenmesiyle oluşan etkinin aynısıdır. Bu da yüksek yağ diyeti ve diyabet gelişimi arasındaki muhtemel ilişkilerden biri olarak düşünülmektedir (Ohtsubo K. ve ark 2005; Thorens B. 2006).

İnsülin salınımının Abca 1 adlı kolesterol taşıyıcısının yokluğunda da olduğu gösterilmiştir. Abca 1 bozukluğu olan β hücrelerinin insülin salınımının bozuk olduğu ancak insülin duyarlılığının normal seviyede olduğu bildirilmiştir (Brunham LR.ve ark 2007).

İnsülin, son aşamada proinsülinin kesilmesiyle üretilir. Hatta salgılanan insülinin %10-15 arasındaki miktarı bu proinsülin ve proinsülinin kesimi için gerekli araçlardır. Tip 2 diyabette insülin ve proinsülin oranı %40’ı aşar. Proinsülin salgılanması obezitenin derecesine göre gizli kalabilir ve bu da sadece obezitede oluşan insülin direncinin bir yan ürünü olmadığını gösterir. Bu bulgular ışığında tip 2 diyabette ya proinsülininden insülin oluşum süreci bozulur ya da yeterli zaman bulamadığından proinsülin insülin olmadan salgılanır (Kahn SE ve Halban PA 1997).

2.3.6.1. Genetik Duyarlılık

Tip 2 diyabette birçok genetik ve çevresel faktör rol oynar. Monogenik sebepler hem sayısal olarak çok fazla değil, hem de risk dereceleri oldukça düşüktür. Tip 2 diyabetin genetik risk faktörlerinin çoğu poligeniktir. Tip 2 diyabet üzerinde yapılan gözlemler göstermiştir ki; tip 2 diyabet hastalarının %39’unun en az bir ebeveyni de tip 2 diyabetlidir (Klein BE. ve ark 1996). Tip 2 diyabetli hastaların birinci dereceden

akrabalarında sıklıkla non-okisidatif glukoz metabolizmasındaki defektler tip 2 diyabet gelişmeden çok önce de vardır. Birinci dereceden akrabalarında tip 2 diyabet bulunan kişilerin tip 2 diyabet olma riski akrabalarında tip 2 diyabet olmayan aynı yaş ve kilo aralığındaki kişilerden 5-10 kat daha fazladır (Bennett PH.1990).

Pankreatik gelişim ve β hücre fonksiyonu: Genom üzerine yapılan araştırmalar muhtemel gen lokuslarını keşfetmede çok önemli role sahiptir. Bu lokusların bir kısmı da pankreatik gelişimi ve insülin sentezini etkiler. Örnek olarak bunlardan SLC30A8, HHEX/IDE, ve KCNJ11 β hücre gelişimini ve insülin salgılanmasını etkileyerek tip 2 diyabet gelişimini tetikler (Saxena R. Ve ark, 2007; Scott LJ. ve ark 2007; Zeggini E. ve ark 2007; Steinthorsdottir V. ve ark 2007).

2.3.6.2. İnsülin Salgılanması:

İzlanda’da yapılan bir çalışmada, “transkripsiyon faktör 7 like 2” geni üzerinde tek nükleotid polimorfizmiyle oluşan 2 yeni varyant (rs7903146 ve rs12255372) tip 2 diyabet gelişiminde önemli risk faktörü olarak bildirilmiştir (Grant SF. ve ark 2006).

Maturity onset diabetes of the young (MODY), gençlerde görülen erişkin tipi diyabet olarak ifade edilebilen bu diyabet türü; genç bireylerde görülen insülin salgısının bozulması ve insülin direncinin beraber görülmesi olarak tanımlanır. Bunun alt türlerinden MODY 2 yedinci kromozomdaki glukokinaz genindeki mutasyon sonucu oluşmaktadır. Bu bölgedeki mutasyonlar Amerikalı siyahi ve bazı etnik grupları etkilerken, Amerikalı beyazları etkilemez. Glukokinaz, glukozu fosfatlayarak glukoz 6 fosfata dönüştürür. Glukoz 6 fosfat da pankreatik hücrelerde glukoz sensörü olarak çalışır. Sonuç olarak glukokinazdaki bozukluklar tip 2 diyabet gelişimini etkilemektedir (Chiu KC. ve ark 1992; Cook JT. ve ark 1992; Froguel P. ve ark 1993).

Başka bir form olan MODY 4 ise β hücrelerindeki transkripsiyon faktörlerinden insülin promotor faktör 1 (IPF1/PDX-1)’deki mutasyon sonucu ortaya çıkar. MODY 1,3 ve 5 ise hepatosit nükleer faktör 4 alfa, 1 alfa ve 1 beta’daki mutasyon sonucu ortaya çıkar (Stoffers DA. ve ark 1997; Macfarlane WM. ve ark, 1999; Hani EH. ve ark, 1999; Hart AW. ve ark 2000).

Amerika’da bir diyabet kliniğinde 97 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada MODY ilişkili mutasyona bağlı diyabet insidansı %21 olarak bulunmuştur (Chambers C ve ark 2016).

2.3.7. Obezite ve Diyabet

Günümüzde obezite, tip 2 diyabet ve bozulmuş insülin duyarlılığının arttığı DSÖ ve CDC tarafından bildirilmektedir. Tip 2 diyabetin, beslenmenin aşırıya kaçmasıyla ortaya çıkan obezite ile ciddi anlamda tetiklenen bir süreç olduğu ileri sürülmektedir (Sullivan PW ve ark 2005). Kanda glukoz miktarı arttığında pankreas β hücrelerinin glukozla olan duyarlılığı bozulmaktadır. Kilo kaybıyla kan glukoz dengesi normale döner ve direnç oluşumunu engeller ya da önemli ölçüde geciktirir (Henry RR. ve ark 1985; Montesi L. ve ark 2016). Kilo artışının bu duruma nasıl neden olduğu henüz anlaşılmamış olmasına rağmen, mutasyonlar ve yağ düzenlenme kalıplarının etkili olduğu ileri sürülmektedir. Bunlardan biri c-Jun amino terminal kinaz (JNK)dır ve miktarının artması durumunda insulini etkilediği ortaya konulmuştur (Hirosum J. ve ark 2002).

Günümüzdeki çalışmaların büyük çoğunluğu inflamasyon, obezite ve diyabet arasındaki ilişki durumunu açıklamaya odaklanmıştır (Vandanmagsar B. ve ark 2011; Hernández HR. ve ark, 2013). Adipokinler inflamasyonu uyarır ve insülin direnciyle uyumludur (Haffner S. ve ark, 2005; Nicholson T. ve ark 2018). Çalışmalar tip 2 diyabet insidansı ve inflamasyonun, artmış interlökin-6 (IL-6), TNF- α , C-reaktif protein, plazminogen aktivatör protein (PAI-1) ile uyumunu işaret etmektedir (Pradhan AD. ve ark, 2001; Vozarova B. ve ark 2002; Duncan BB. ve ark 2003; de Rekeneire N. ve ark 2006).

Adipoz dokudan salgılanan faktörler:

Leptin: Leptin adipositlerden salınan bir sitokindir ve insülin salgılanmasını engelleyici bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Zhang Y. ve ark 1994). Obezite durumunda atrofiye ve hipertrofiye olmuş adipositlerden leptin salınımı artar ve plazma leptin seviyesi yükselir (Enriori PJ. ve ark 2006). Metabolizma ile olan etkileşimi nedeniyle leptin salınımındaki bozukluğun obezite ve insülin direnci üzerinde etkili olduğu belirtilmiştir (Bates SH. ve ark 2002; Hamed EA. ve ark 2011). Serum leptin miktarının açlık insülin düzeyleri ile uyum gösterdiği, insülinin leptin üretimini ve salgılanmasını arttırdığı ileri sürülmektedir (Ahren B ve ark 1997). Leptin miktarının artışı tip 2 diyabetiklerde ve insülin direncinde gözlenmektedir (Seufert J. ve ark 1999). Obeziteye bağlı olarak leptin düzeyinin artmasının insülin sinyalizasyonu ile etkileştiği ve bu durumun da insülin direnci gelişimine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (Taylor S.I.

ve ark. 1996). Leptin insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe etmekte (Kennedy A. ve ark. 1997) ve tip 2 diyabetiklerde HbA1c yüzdesi ile leptin düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (Moriya M ve ark. 1999).

Adiponektin: Adipositlerden salgılanan adiponektinin, VKİ, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; HDL düzeyi ile doğru orantılı olduğu belirtilmiştir (Matsubara M. ve ark. 2002; Meier U. ve ark. 2004).

Atrofiye ve hipertrofiye olan adipositlerden salınan adiponektin miktarının azalması kandaki serbest yağ asidi (Free Fatty Acid; FFA) seviyesini ve yağ profilini düzenler, insülin direncini artırır, inflamasyonu azaltır, kaslardaki glukoz alımı ve lipit yıkılmasını artırır (Rabe K. ve ark 2008). Adiponektin düzeyinin tip 2 diyabette düşük olduğu bildirilmiştir. (Kadowak T. ve ark 2006; Balsan GA. ve ark 2015). Deneysel çalışmalarda adiponektin verilen obez farelerde insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir (Arita Y. ve ark 1999; Yamauch T. ve ark 2001; Liu Y. ve ark 2015).

TNF- α : Kronik düşük düzeyde bir inflamasyona neden olduğu bildirilen obezite ve insülin direnci ile arttığı görülmüştür (Warne JP ve ark. 2003). TNF- α , atrofiye ve hipertrofiye olmuş adipositler yanı sıra nötrofil, bazofil, eozinofil ve nöron gibi bir çok hücreden de salınabilir. Obez ve tip 2 diyabetli hastalarda periferik dokuların insülin direnci geliştirmesinde ciddi rol oynar (Hotamisligil GS. ve ark 1993; 1995; Tangvarasittichai S. ve ark 2016). Obez ve tip 2 diyabetli kişiler ve deneysel olarak araştırılan farelerde TNF- α üretimi fazladır (Hotamisligil GS. ve ark, 1994; Kern P. ve ark 1995; Marti A. ve ark 2018). TNF- α 'nın insülin reseptörünü ve insülin reseptör substratının (IRS) fosfatlanmasını inhibe ederek ve fosfoinositol-3 kinaz aktivite bozukluğuna neden olarak direnci oluşturduğu ileri sürülmektedir (Kanety H. ve ark 1995; Swaroop JJ ve ark, 2012).

IL-6: T hücreleri ve makrofajlar yanı sıra, diğer hücrelerden de salınan IL-6'nın tip 2 diyabet için önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (Fischer CP. ve ark 2006; Spranger J. ve ark, 2003). IL-6'nın obezitede atrofiye ve hipertrofiye olmuş adipositlerden salgılanmasının arttığı ve insülin direncini de arttırdığı düşünülmektedir (Zulet M.A. ve ark. 2007). Deneysel çalışmalarda insülin ve IL-6'nın birlikte verilmesi durumunda fare ve sağlıklı insanlarda glukoz alımının arttığı gözlenmiştir (Carey AL.

ve ark 2006; Yuen DY. ve ark 2009). Egzersizler sırasında IL-6 alındığında glukoz yıkımını arttırdığı belirtilmiştir (Febbraio MA. ve ark 2004; Darko SN. ve ark, 2015).

Yağ asitleri ve yağ düzenlenme kalıbı: Plazma serbest yağ asitleri, obez bireylerde yüksektir ve tip 2 diyabet için risk faktörüdür. Yüksek FFA düzeyi insülin salgılanmasını ve insülinle uyarılma ile glukoz alımını negatif anlamda etkileyebilir. Ayrıca adiposit membranında fazla miktarda lipoprotein lipaz (LPL) bulunmaktadır ve dolaşımdan yağ asitlerini alarak hücre içine girmesini kolaylaştırır (Mohammed-Ali V. ve ark. 1997). Dolayısıyla obez bireylerde yağ hücresi LPL aktivitesi, obez olmayanlardan daha yüksektir ve yağ asitlerinin trigliserid şeklinde depolanması artar (Kayaalp S.O. ve ark. 1998; Frühbeck G. ve ark. 2001).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA ALANI ve TASARIMI

Çalışma Şubat 2017- Mart 2017 tarihleri arasında, kesitsel ve olgu-kontrol temelli olarak planlanmıştır. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyabet Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üzeri erişkin hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma hasta grubu, hasta kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu üzerinden yürütülmüştür. Hasta grubu olarak; obez ve Tip 2 diyabet tanısı almış 80 kişiden, hasta kontrol grubu olarak; Tip 2 diyabet tanısı almış ve başka herhangi bir metabolik rahatsızlığı bulunmayan 40 kişiden ve sağlıklı kontrol grubu olarak da obez ve Tip 1 veya tip 2 diyabet olmayan ve herhangi bir metabolik rahatsızlığı olmayan 40 kişiden kan örnekleri alındı. Her 3 grubun serum örneklerinde Ad-36 nötralizan antikor varlığı, leptin, adiponektin, TNF α ve IL-6 düzeyleri araştırılmıştır. Çalışmamız, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10.08.2016 tarihli 83045809-604.01.02 no'lu kararı ile etik kurul onayı almış ve İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Birimi tarafından 09.02.2017 tarihli TYL-2017-23558 no'lu, tez projesi kapsamında desteklenmiştir.

Çalışmada Ad-36 serum nötralizasyon deneyi, İ.Ü. Veteriner Fakültesi, Viroloji Bilim Dalı, Hücre Kültürü Laboratuvarı'nda; leptin, adiponektin, TNF α ve IL-6 düzeylerinin ELISA yöntemi ile araştırılması İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Seroloji/ELISA Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI

Çalışma hasta grubu, hasta kontrol grubu ve sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grup üzerinde gerçekleştirilmiştir.

3.2.1. Hasta Grubu (HG):

Şubat 2017- Mart 2017 tarihleri arasında İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Diyabet Polikliniği'ne başvuran, hem obez ($VKİ \geq 30 \text{kg/m}^2$) ve hem de ADA kriterlerine (ADA 2017) göre tip 2 diyabet tanısı almış 33-97 yaş aralığında (yaş ortalaması; $62,74 \pm 12,34$) 80 hasta alındı. Bu hastaların 22'si erkek (%27.5), 58'i kadın (%72.5) idi.

3.2.2. Hasta Kontrol Grubu (HKG):

Aynı çalışma döneminde, aynı polikliniğe başvuran; obez olmayan, fakat ADA kriterlerine (ADA 2017) göre tip 2 diyabet tanısı almış 34-85 yaş aralığında (yaş ortalaması; $58,8 \pm 7,09$) 40 hasta hasta kontrol grubu olarak alındı. Bunların 21'i erkek (%52,5), 19'u kadın (%47,5) idi.

3.2.3. Sağlıklı Kontrol grubu (SKG):

Yine aynı çalışma döneminde, aynı polikliniğe başvurmuş olan obez ve diyabet olmayan ve herhangi bir metabolik rahatsızlığı bulunmayan 19-91 yaş aralığında (yaş ortalaması; $45,3 \pm 8,1$) 40 hasta sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Bu grubun 15'i erkek (%37,5), 25'i kadın (%62,5) idi.

3.3. ÇALIŞMA PLANI ve SÜRECİ

Her üç grup için 18 yaş üstü kişilerden rutin tetkikler amacıyla alınan kan örnekleri usulüne uygun olarak saklanarak bu çalışma amacıyla da kullanıldı. Rutin biyokimyasal testler için; steril, vakumlu ve antikoagülan içermeyen (sarı kapaklı, jelli) tüplere alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda biyokimyasal testler (HDL; High Density Lipoprotein, LDL; Low Density Lipoprotein, TC; Total Kolesterol, TG; Trigliserid) yapıldıktan sonra serum örnekleri $+4^{\circ}\text{C}$ 'yi sağlamak üzere buz aküsü ilave edilen kan örneği taşıma çantalarında en kısa sürede Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na getirildi. Serum örnekleri ELISA ve serum nötralizasyon testlerinde kullanılmak üzere $0,5 \mu\text{L}$ 'lik eppendorflara bölüştürülerek çalışma gününe kadar -70°C 'de muhafaza edildi.

3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN TESTLER

3.4.1. Leptin Testi

Serum örneklerinde leptin miktarını kantitatif olarak hesaplayabilmek için Sandwich Enzyme-Linked Immün Sorbent Assay (Sandwich ELISA) yöntemine dayalı ticari bir kit (Leptin (Sandwich) ELISA, DRG Diagnostics, Germany) kullanıldı. Kit, üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı.

3.4.1.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

$0,5 \mu\text{L}$ 'lik eppendorflara bölünerek -70°C 'de saklanan serum örnekleri test çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi.

3.4.1.2. Reaktiflerin Hazırlanması

Standart Hazırlanması: Kit içeriğindeki 0,5mL'lik 6 şişe liyofilize edilmiş standart solüsyonun herbiri 500 µL dH₂O kullanılarak sulandırıldı. Tamamen karışması için yaklaşık 10 dk. bekletildi. Kullanılmadan önce köpürtmeden hafifçe çalkalandı.

Kontrol Hazırlama: Kit içeriğindeki 0,5 mL'lik 2 şişe liyofize edilmiş kontrol solüsyonun herbiri 500 µL dH₂O kullanılarak sulandırıldı. Tamamen karışması için yaklaşık 10 dk bekletildi. Kullanılmadan önce köpürtmeden hafifçe çalkalandı.

Yıkama Solüsyonu: Kit içeriğindeki 40 kat yoğunlaştırılmış 1 adet 30 mL'lik yıkama solüsyon şişesi 1170 mL dH₂O eklenerek seyreltildi ve son hacim olarak 1200 mL'ye ulaşıldı.

Diğer reaktifler: 1 adet 11 mL test tamponu, 1 adet 11 mL Anti-serum, 1 adet 11 mL enzim kompleksi, 1 adet 14 mL substrat solüsyonu ve 1 adet 14 mL stop solüsyonu kit içerisinde kullanıma hazır olarak bulunmaktaydı.

3.4.1.3. Örnek Dilüsyonu

Kit içeriğindeki test solüsyonu kullanarak serum örneklerinin kuyucuklar içerisinde seyreltilmesi sağlandı.

3.4.1.4. Test Prosedürü

Teste başlanmadan önce bütün test solüsyonları ve serum örnekleri oda sıcaklığına getirildi. Test solüsyonları köpürtülmeden hafifçe karıştırıldı.

1. Standart, kontrol ve serum örnekleri 15 µL kuyucuklara konuldu. Her kuyucuğa 100 µL test tamponu eklendi. Kitin kendi prosedürlerine göre üzeri örtülmeden oda sıcaklığında 120 dk inkübasyona bırakıldı.
2. İnkübasyon süresi sonunda 300 µL yıkama solüsyonu eklenerek 3'er kez kuyucuklar yıkandı.
3. Yıkama sonrasında kuyucuklara 100 µL anti-serum konarak, oda sıcaklığında 30 dk inkübasyona bırakıldı.
4. İnkübasyon sonrasında 300 µL yıkama solüsyonu eklenerek 3'er kez kuyucuklar yıkandı.
5. Daha sonra kuyucuklara 100 µL enzim kompleksi eklenerek oda sıcaklığında 30 dk inkübasyona bırakıldı.
6. İnkübasyon bittikten sonra 300 µL yıkama solüsyonu eklenerek 3'er kez kuyucuklar yıkandı.

7. Kuyucuklara 100 µL substrat solüsyonu (tetrametilbenzidin-TMB) eklenerek, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona bırakıldı.
8. Enzim reaksiyonunu durdurmak için her kuyucuğa 50 µL stop solüsyonu (0,5M H₂SO₄) eklendi.

3.4.1.5. Optik Densite Değerlerinin Hesaplanması

Hesaplama yapılırken;

1. (Relatif OD₄₅₀) = (her kuyucuğun OD₄₅₀) - (kontrol kuyucuğunun OD₄₅₀).
2. Standart eğri; her bir standart solüsyonun relatif OD₄₅₀ değerine(Y), standart solüsyonların ayrı ayrı konsantrasyonları (X) olarak çizildi.
3. Serum örneklerinin leptin konsantrasyonları standart eğriden eklendi.
4. Sonuçlar kantitatif olarak ng/mL cinsinden değerlendirildi.
5. Leptin Aralık Değeri: Erkeklerde 3,84±1,79 ng/mL, kadınlarda 7,36±3,73 ng/mL olarak kabul edildi.

3.4.2. Adiponektin Testi

Serum örneklerinde adiponektin miktarını kantitatif olarak hesaplayabilmek için Sandwich Enzyme-Linked Immün Sorbent Assay (Sandwich ELISA) yöntemine dayalı ticari bir kit (Human Adiponectin Platinum ELISA, affymetrix eBioscience, Santa Clara, USA) kullanıldı. Kit, üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı.

3.4.2.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

0,5 µL'lik eppendorflara bölünerek -70°C'de saklanan serum örnekleri test çalışmaya başlamadan önce oda sıcaklığına getirildi.

3.4.2.2. Reaktiflerin Hazırlanması

Yıkama Tampon Solüsyonu: Kit içerisinde bulunan 1 şişe 50 mL yıkama solüsyonu (20x), 1000 mL'lik temiz mezura döküldü. Final hacim dH₂O ile 1000 mL'e tamamlandı.

Assay Buffer: 5 mL dilüent solüsyonunu (20x) 100 mL'lik mezura döküldü. Son hacim dH₂O ile 100 mL'ye tamamlandı.

Biyotin konjugat: Kit içerisinde bulunan biyotin konjugat solüsyonu, Assay Buffer (1x) ile 1:100 oranında sulandırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

Streptavidin-HRP: Kit içeriğindeki Straptavidin-HRP solüsyonu Assay Buffer (1x) ile 1:400 oranında sulandırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

Human Adiponectin Standard: Kit içeriğindeki 30 ng/mL Human Adiponectin Standard 2,5 mL dH₂O ile sulandırıldı.

Kit içeriğindeki 15 mL TMB substrat ve 15 mL stop solüsyonu kullanıma hazır olarak kitte bulunmaktaydı.

3.4.2.3. Örnek Dilüsyonu:

Örnek dilüsyonu kit içeriğinde bulunan ve önceden Assay Buffer (1x) ile 1:2500 oranında sulandırıldı. Bunun için örnekler 2 aşamada seyreltildi. Önce 10 µL örneğin üzerine 490 µL Assay Buffer (1x) ile eklendi. Bu karışımdan yine 10 µL alınarak, üzerine 490 µL Assay Buffer (1x) ile eklendi.

3.4.2.4. Test Prosedürü

Üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışma başlamadan önce tüm serum örnekleri ve kit solüsyonları oda sıcaklığına getirildi. Kullanılmadan önce köpürtmeden hafifçe çalkalandı.

Serum örnekleri Assay Buffer (1x) ile 1:2500 oranında ön seyreltme işlemi gerçekleştirildi.

1. Kuyucuklar 400 µL yıkama solüsyonuyla 2 kez yıkandı ve yıkama solüsyonu eklenerek 10-15 saniye bekletilerek, döküldü.
2. Standart dilüsyonu yapıldı. Buna için, ilk kuyudaki 100 µL standart üzerine 100 µL Assay Buffer (1x) eklendi. İkinci kuyuya ilk kuyudan 100 µL çekilip eklendi. Kalan kuyucuklarda da aynı işlen tekrarlandı son kuyuya gelindiğinde 100 µL çekilip dışarı atıldı.
3. Blank kuyucuklarına 100 µL, serum örneği kuyucuklarına 50 µL Assay Buffer (1x) eklendi.
4. Serum örneği kuyucuklarına, daha önceden seyreltilmiş 50 µL serum örneği eklendi.
5. Bütün kuyucuklara 50 µL biyotin konjugatı eklendi.
6. Plağın üzerine sızdırmaz bant örtülüp, 400 rpm'de çalkalanarak, oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı.
7. İnkübasyon sonunda kuyucuklar 6 kez 400 µL yıkama solüsyonuyla yıkandı.
8. Yine bütün kuyucuklara 100 µL Streptavidin-HRP eklendi.
9. Plakların üzeri sızdırmaz bantla örtülüp, 400 rpm'de çalkalanarak, oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.

10. İnkübasyon sonunda kuyucuklar 6 kez 400 µL yıkama solüsyonuyla yıkandı.
11. Tüm kuyucuklara 100 µL TMP substrat solüsyonu eklendi.
12. Oda sıcaklığında 30 dk, direk ışık almayan bir dolapda inkübasyona bırakıldı.
13. İnkübasyon bitince 100 µL stop solüsyonu eklendi.
14. Her kuyucuğun absorbans değeri 450 nm de ölçüldü.

3.4.2.5. Optik Densite Değerlerin Hesaplanması

1. (Relatif OD450) = (her kuyucuğun OD450)- (kontrol kuyucuğunun OD450).
2. Standart eğri; her bir standart solüsyonun relatif OD450 değerine(Y), standart solüsyonların ayrı ayrı konsantrasyonları (X) olarak çizildi.
3. Serum örneklerinin adiponektin konsantrasyonları standart eğriden eklendi.
4. Sonuçlar kantitatif olarak ng/mL cinsinden değerlendirildi.
5. Adiponektin Aralık Değeri: 1309 ng/mL ve 13929 ng/mL arası kabul edildi.

3.4.3. TNF α Testi

Serum örneklerinde TNF-α miktarını kantitatif olarak hesaplayabilmek için Sandwich Enzyme-Linked Immün Sorbent Assay (Sandwich ELISA) yöntemine dayalı ticari bir kit (Human TNF-α Platinum ELISA, affymetrix eBioscience, Santa Clara, USA) kullanıldı. Kit, üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı.

3.4.3.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

5000 rpm'de 5 dk. santrifüj edilen serum örnekleri 0,5 µL'lik porsiyonlara bölünerek -70°C'de saklandı. Testi çalışmaya başlamadan önce serumlar ve kullanılacak reaktifler oda sıcaklığına getirildi.

3.4.3.2. Reaktiflerin Hazırlanması

Yıkama Tampon Solüsyonu: Kit içeriğindeki 50 mL (20x) yıkama solüsyonu 1000 mL'lik temiz mezüre dökülerek, son hacim 1000 mL oluncaya kadar dH₂O eklendi ve köpürtmeden yavaşça çalkalandı.

Assay Buffer: 5 mL dilüent solüsyonunu (20x) 100 mL'lik mezura döküldü ve son hacim 100 mL'ye dH₂O ile tamamlandı.

Biyotin Konjugat: Kit içeriğindeki biyotin konjugat solüsyonu Assay buffer (1x) ile 1:100 oranında seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildi.

Streptavidin-HRP: Kit içeriğindeki Straptavidin-HRP dH₂O (1x) ile 1:200 oranında sulandırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

Human TNF- α Standard: Kit ierğindeki 1000 pg/mL human TNF- α standard 2,5 mL Assay buffer ile sulandırıldı.

Kit içeriğindeki 15 mL TMB substrat ve 15 mL stop solüsyonu kullanıma hazır olarak kitte bulunmaktaydı.

3.4.3.3. Örnek Dilüsyonu

Serum örnekleri plaka kuyucukları içerisinde Assay buffer kullanılarak seyreltildi.

3.4.3.4. Test Prosedürü

1. Plaka kuyucukları 400 μ L yıkama solüsyonuyla 2 kez yıkandı. Ve yıkama solüsyonu eklenip dökülmeden önce 10-15 saniye bekletildi.
2. Standart dilüsyonu yapıldı. Buna göre ilk kuyudaki 100 μ L standart üzerine 100 μ L Assay buffer (1x) eklendi. İkinci kuyuya ilk kuyudan 100 μ L çekilip eklendi. Kalan kuyucuklarda da aynı işlen tekrarlandı son kuyuya geldiğinde 100 μ L çekilip atıldı.
3. Blank kuyucuklarına 100 μ L, serum örneği kuyucuklarına 50 μ L Assay buffer (1x) eklendi.
4. Serum örneği kuyucuklarına 50 μ L serum örneği eklendi.
5. Bütün kuyucuklara 50 μ L biyotin konjugatı eklendi.
6. Plakanın üzeri sızdırmaz bant örtölüp, 400 rpm'de çalkalanarak oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı.
7. İnkübasyon sonunda kuyucuklar 4 kez 400 μ L yıkama solüsyonuyla yıkandı.
8. Yine bütün kuyucuklara 100 μ L Streptavidin-HRP eklendi.
9. Plakanın üzeri sızdırmaz bant örtölüp, 400 rpm'de çalkalanarak ve oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
10. İnkübasyon sonunda kuyucuklar 4 kez 400 μ L yıkama solüsyonuyla yıkandı
11. Tüm kuyucuklara 100 μ L TMP substrat solüsyonu eklendi.
12. Oda sıcaklığında 10 dk direkt olarak ışığın gelmeyeceği şekilde inkübasyona bırakıldı.
13. İnkübasyon bitince 100 μ L stop solüsyonu eklendi.
14. Her kuyucuğun absorbans değeri 450nmde ölçüldü.

3.4.3.5. Optik Dansite Değerlerin Hesaplanması

1. (Relatif OD450) = (her kuyucuğun OD450)- (kontrol kuyucuğunun OD450).
2. Standart eğri; her bir standart solüsyonun relatif OD450 değerine (Y), standart solüsyonların ayrı ayrı konsantrasyonları (X) olarak çizildi.
3. Serum örneklerinin TNF- α konsantrasyonları standart eğriden eklendi.
4. Sonuçlar kantitatif olarak ng/mL cinsinden değerlendirildi.

3.4.4. IL-6 Testi

Serum örneklerinde IL-6 miktarını kantitatif olarak hesaplayabilmek için Sandwich Enzyme-Linked Immün Sorbent Assay (Sandwich ELISA) yöntemine dayalı ticari bir kit (Human IL-6 Platinum ELISA, affymetrix eBioscience, Santa Clara, USA) kullanıldı. Kit, üretici firmanın önerdiği şekilde çalışıldı.

3.4.4.1. Örneklerin Hazırlanması ve Saklanması

5000 rpm'de 5 dk. santrifüj edilen serum örnekleri 0,5 μ L'lik porsiyonlara bölünerek -70°C'de saklandı. Testi çalışmaya başlamadan önde serumlar oda sıcaklığına getirildi.

3.4.4.2. Reaktiflerin Hazırlanması

Yıkama Tampon Solüsyonu: Kit içeriğindeki 50 mL 20x yıkama solüsyonu 1000 mL'lik mezüre dökülüp son hacim 1000 mL oluncaya kadar dH₂O eklendi. Köpürtmeden yavaşça çalkalandı.

Assay Buffer: 5mL dilüent solüsyonunu (20x) 100 mL'lik mezura döküldü. Son hacim 100 mL'ye dH₂O ile tamamlandı.

Biyotin Konjugat: Kit içeriğindeki biyotin konjugat solüsyonu Assay buffer (1x) ile 1:100 oranında seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildi.

Streptavidin-HRP: Kit içeriğindeki Streptavidin-HRP solüsyonu Assay buffer (1x) ile 1:200 oranında sulandırılarak kullanıma hazır hale getirildi.

Human IL-6 Standard: Kit içeriğindeki 200 pg/mL human IL-6 standard 2,5 mL dH₂O ile sulandırıldı.

Kit içeriğindeki 15 mL TMB substrat ve 15mL stop solüsyonu kullanıma hazır olarak kitte bulunmaktaydı.

3.4.4.3. Örnek Dilüsyonu

Serum örnekleri plaka kuyucukları içerisinde Assay buffer kullanılarak seyreltildi.

3.4.4.4. Test Prosedürü

Plaka kuyucukları 400 µL yıkama solüsyonuyla 2 kez yıkandı ve yıkama solüsyonu eklenip dökülmeden önce 10-15 saniye bekletildi.

1. Standart dilüsyonu yapıldı. Buna göre ilk kuyudaki 100 µL standart üzerine 100 µL Assay buffer (1x) eklendi. İkinci kuyuya ilk kuyudan 100 µL çekilip eklendi. Kalan kuyucuklarda da aynı işlen tekrarlandı son kuyuya geldiğinde 100 µL çekilip atıldı.
2. Blank kuyucuklarına 100 µL, serum örneği kuyucuklarına 50 µL Assay buffer (1x) eklendi.
3. Serum örneği kuyucuklarına 50 µL serum örneği eklendi.
4. Bütün kuyucuklara 50 µL biyotin konjugatı eklendi.
5. Plakanın üzeri sızdırmaz bant örtülüp, 400 rpm'de çalkalanarak oda sıcaklığında 2 saat inkübasyona bırakıldı.
6. İnkübasyon sonunda kuyucuklar 4 kez 400 µL yıkama solüsyonuyla yıkandı.
7. Yine bütün kuyucuklara 100 µL Streptavidin-HRP eklendi.
8. Plakanın üzeri sızdırmaz bant örtülüp, 400 rpm'de çalkalanarak ve oda sıcaklığında 1 saat inkübasyona bırakıldı.
9. İnkübasyon sonunda kuyucuklar 4 kez 400 µL yıkama solüsyonuyla yıkandı
10. Tüm kuyucuklara 100 µL TMP substrat solüsyonu eklendi.
11. Oda sıcaklığında 10 dk, direk olarak ışığın gelmeyeceği şekilde inkübasyona bırakıldı.
12. İnkübasyon bitince 100 µL stop solüsyonu eklendi.
13. Her kuyucuğun absorbans değeri 450 nm de ölçüldü.

3.4.4.5. Optik Dansite Değerlerin Hesaplanması

1. (Relatif OD450) = (her kuyucuğun OD450)- (kontrol kuyucuğunun OD450).
2. Standart eğri; her bir standart solüsyonun relatif OD450 değerine (Y), standart solüsyonların ayrı ayrı konsantrasyonları (X) olarak çizildi.
3. Serum örneklerinin IL-6 konsantrasyonları standart eğriden eklendi.
4. Sonuçlar kantitatif olarak ng/mL cinsinden değerlendirildi.

3.4.5. Ad-36 Serum Nötralizasyon Antikor Testi

Hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol gruplarının serum örneklerinde Ad-36'ya karşı gelişen nötralizan antikor varlığını saptamak amacıyla, altın standart olarak kabul edilen mikro-nötralizasyon testi yapıldı. Mikro-nötralizasyon testi, sabit virüs miktarına karşı azalan serum miktarı şeklinde çalışıldı. Serum örnekleri önceden endorf tüplere ayrılarak -70°C 'ye kaldırıldı ve daha önceden hiçbir amaçla çözülmedi.

3.4.5.1. Referans Virusun Üretimi ve Stoklanması

Ticari olarak satılan Ad-36 standardı (ATCC VR-1610) A549 hücreleri içeren flasklara ekildi. Virüsün penetre olabilmesi için flasklar 37°C 'de %5 CO_2 'li ortamda 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda flasklara F-12K Medium (Kaighn's Modification of Ham's F-12 Medium), 10 mL fetal bovine serum (FCS), 2 mL L-glutamin (200 nm), 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 karışımdan 5 mL eklenerek 37°C 'de %5 CO_2 'li ortamda 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sürecinde flasklardaki pH değişimi ve varsa kontaminasyon durumu, hücrelerde ise sitopatik etki (SPE) oluşumu kontrol edildi. Hücrelerde %8-90 oranında SPE gözlemlendiğinde flasklar -70°C 'ye kaldırıldı. Ertesi gün flasklar çözülmeye bırakılarak, hücrelerin parçalanması ve virüs partiküllerinin ortamda kalması sağlandı. Bu dondurup çözme işlemi 2 kez tekrarlandı. Flasklardaki hücre solüsyonu pipetleme ile homojen hale getirilip 50 mL'lik falkon tüplere aktarıldı ve bu tüpler içinde 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi. Santrifüjden sonra süpernatant, 1 mL endorflara alındı. Endorfların üzerine hücre tipi, virüs suşu ve tarih yazılarak -70°C 'ye kaldırıldı.

3.4.5.2. Virus Titrasyonu

Enfektif titre; virusun canlı hücrelerde oluşturduğu %50 pozitifliğin görüldüğü dilüsyondur. Doku Kültürü Enfektif Doz 50 değeri hesaplanarak virüs mikro-titrasyon testine tabi tutuldu. Virüs \log_{10} 'a göre seyreltilmiş miktarları hazırlandı. 96 kuyucuklu mikrolakalara bu seyreltilmiş virüsler ve üzerlerine 100 μL A549 hücreleri eklenerek, 37°C 'de %5 CO_2 'li ortamda 7 gün inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda oluşan SPE iki uzman tarafından değerlendirilerek, enfektif virus titresi Spearman-Kärber metoduna göre hesaplandı (Thrusfield M. 1986).

3.4.5.3. A549 Hücrelerinin Hazırlanması

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Veteriner Fakültesi, Viroloji Anabilim Dalı'ndan temin edilen A549 hücre kültürü kullanıldı. Kullanılacak olan besiyeri ve solüsyonlar 37°C'ye getirildi. Flasklarda tabaka halindeki A549 hücreleri üzerindeki besiyeri boşaltıldı ve pH 7.2 olan PBS ile flasklar yıkanarak, besiyeri tamamen uzaklaştırıldı. Hücreleri monolayer olarak üretmek için tripsinle 3 defa yıkandı. Flasklar 37°C'de %5 CO₂'li ortamda 5 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında hücre süspansiyonu falkonlara alındı. 100 µL MEM eklenerek 3000 rpm'de 15dk santrifüj edildi. Üstte kalan besiyeri atılarak, mL'de 300.000 hücre olacak şekilde süspanse edildi.

3.4.5.4. Serum Örneklerinin Hazırlanması

Serum örnekleri -70°C'den çıkarılarak, çözülmesi beklendi. Çözöldükten sonra benmaride 56°C'de 30 dk serumun inaktive olması sağlandı. İnaktive serumlar MEM ile ¼ oranında (100 µL serum, 300 µL MEM) seyreltilerek kullanıldı.

3.4.5.5. Mikro-Nötralizasyon Yöntemi

Mikro-nötralizasyon testinde 96 kuyucuklu mikrolakalar kullanıldı. Her serum örneği için 4 kuyu kullanılarak, ayrıca her plaka için pozitif ve negatif controller çalışmaya ilave edildi. İlk aşamada her kuyucuğa 100 µL MEM konuldu, daha sonra ilk sıraya ¼ oranında seyreltilmiş serum örneğinden 100 µL ilave edildi. Bir sonraki aşamada üst kuyucuktan 100 µL alınarak alttaki kuyucuğa homojen olacak şekilde konuldu ve 100 µL çekilerek alttaki kuyucuğa eklendi. En alt sıraya gelindiğinde ise çekilen son 100 µL atıldı. 1/4'ten 1/512'ye kadar olan serum dilüsyonlarına 100 µL virüs eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklara A549 hücrelerinden 100 µL eklendi. Son olarak plakalar 37°C'de %5 CO₂'li ortamda 8-10 gün inkübe edildikten sonra hücrelerde SPE varlığı değerlendirildi. (Üzüm şeklinde küme oluşumu pozitif olarak kabul edildi).

3.4.6. Biyokimyasal Testler

Çalışmamızda kullanacağımız serumların rutin biyokimyasal testleri İÜC. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı tarafından yapıldı. Laboratuvar bilgileri İSHOP veri tabanından elde edildi. HDL, LDL, total kolesterol ve trigliserid

düzeylelerini belirlemek için yapılan testler Roche HITACHI Cobas c501 cihazı ile çalışıldı. Yapılan testlerin referans değeri Tablo 3-1’de gösterildi.

Tablo 3.1. Biyokimyasal testlerin referans değeri

Düzeyle Bakılan Kimyasal	Referans Aralığı
HDL	30-75 mg/dL
LDL	63-130 mg/dL
Total Kolesterol	114-200 mg/dL
Trigliserid	30-135 mg/dL

3.4.7. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi için (İstanbul Üniversitesi’nden Lisanslı) SPSS 21.0 programından yararlandı. Veri analizinde anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı. Çalışılan hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grublarındaki frekans ve yüzdeleri mukayese amacıyla Fischer’in kesin olasılık testi, aynı şekilde yine üç grupta kesintisiz veri ve normal dağılımının uygun kriterlerini mukayese amacıyla Mann-Whitney U testinden yararlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamızdaki hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol gruplarındaki olguların yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 4.1’de görülmektedir.

Tablo 4.1: Hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları.

	CİNSİYET				YAŞ	
	Kadın		Erkek		Kadın	Erkek
	n	(%)	n	(%)	(Mean±sd)	(Mean±sd)
HG	58	(72,5)	22	(27,5)	63,91±11,20	59,63 ± 15,75
HKG	19	(47,5)	21	(52,5)	52,43±11,99	56,83±13,0
SKG	25	(62,5)	15	(37,5)	45,32±20,4	38,53±2,09
HG: Hasta Gurubu, HKG: Hasta Kontrol Gurubu, SKG: Sağlıklı Kontrol Gurubu						
Cinsiyet için; Kadın: HGxHKG p>0,05; HGxSKG p>0,05; SKGxHKG p>0,05						
Erkek: HGxHKG p>0,05; HGxSKG p>0,05; SKGxHKG p>0,05						
Yaş için; Kadın: HGxHKG p>0,05; HGxSKG p>0,05; SKGxHKG p>0,05						
Erkek: HGxHKG p>0,05; HGxSKG p>0,05; SKG x HKG p>0,05						

Hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubuna ait olguların demografik verileri, leptin, adiponektin, IL-6 gibi sitokin ve HDL, LDL, TG gibi biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ve serum nötralizasyon sonuçları Tablo 4.5, Tablo 4.6 ve Tablo 4.7’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2: Hasta grubunun demografik verileri, biyokimyasal, serolojik ve adipokin test sonuçları

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
1	M.U.	K	71	31,60	56	182	136	256	negatif	19,49	10,03	6,31	6,27
2	M.A.	K	76	30,49	70	153	166	233	negatif	16,54	8,67	8,52	6,09
3	S.A.	K	81	32,72	56	114	64	191	negatif	69,52	18,70	5,87	4,77
4	A.S.	E	37	30,48	40	198	117	252	negatif	12,90	17,87	8,08	4,86
5	N.Ö.	K	71	33,12	42	96	70	144	negatif	22,34	6,78	6,31	9,86
6	N.Ç.	K	64	30,86	55	131	283	215	POZİTİF	2,66	6,06	7,64	19,59
7	A.İ.	K	60	33,30	54	187	164	266	negatif	4,12	16,60	8,74	8,64
8	H.T.	K	66	30,12	41	122	274	184	negatif	17,15	17,89	7,42	5,68
9	G.Ç.	K	59	34,77	51	121	144	187	negatif	24,46	598,08	8,08	10,43
10	F.B.	K	52	37,28	63	56	33	240	POZİTİF	31,83	13,17	7,42	9,55
11	C.K.	K	53	39,34	52	144	209	218	POZİTİF	28,14	7,93	18,14	5,95
12	A.A.	K	58	30,49	78	152	95	233	POZİTİF	10,22	395,73	6,75	5,68
13	M.S.	K	72	31,22	50	153	123	223	negatif	16,10	30,19	3,68	6,04
14	H.M.	K	65	31,22	42	183	223	259	negatif	4,74	44,34	7,64	17,78
15	N.B.	K	61	30,39	62	78	81	146	negatif	1,82	9,82	10,96	11,44
16	N.E.	K	59	31,24	49	114	180	181	negatif	11,25	7,28	5,43	5,73
17	A.A.	E	51	30,08	35	174	147	221	negatif	9,35	16,31	6,09	5,12
18	M.K.	K	72	30,12	32	92	155	162	negatif	11,05	10,29	5,00	20,25

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
19	M.G.	K	59	31,64	57	168	148	234	POZİTİF	0,44	3,72	7,20	6,04
20	B.K.	K	77	34,05	27	107	147	155	negatif	14,05	16,73	6,31	5,86
21	A.S.	K	69	43,29	43	190	225	282	negatif	6,22	23,27	6,53	11,23
22	M.G.	K	61	33,33	46	142	115	192	negatif	29,41	427,62	5,22	5,64
23	H.A.	K	74	31,87	42	131	206	199	negatif	16,41	18,42	9,63	7,48
24	H.G.	E	43	30,35	32	95	199	157	negatif	5,22	22,81	5,87	7,62
25	H.A.	E	62	41,23	37	137	189	206	negatif	33,34	17,38	6,97	6,13
26	A.D.	E	47	34,34	44	76	45	125	negatif	3,88	13,66	8,96	5,95
27	A.K.	K	52	31,99	40	114	190	177	negatif	19,81	594,19	5,65	4,77
28	V.A.	E	50	34,29	40	117	139	185	negatif	9,23	13,17	5,22	5,60
29	E.Ş.	K	54	31,64	42	172	160	228	negatif	17,36	322,32	3,90	7,24
30	F.İ.	K	51	30,80	66	168	152	250	POZİTİF	15,22	19,09	4,56	5,55
31	F.N.	K	54	34,52	48	125	232	194	negatif	17,14	8,58	8,96	5,73
32	M.K.	K	83	32,89	83	106	82	191	negatif	20,69	6,72	6,09	9,96
33	A.O.	E	58	32,91	51	114	175	171	negatif	8,23	28,06	6,31	5,33
34	H.C.	K	53	31,55	40	156	199	219	negatif	12,71	9,11	4,56	4,86
35	L.C.	K	69	35,49	48	223	241	298	negatif	8,32	15,75	5,00	5,12
36	A.B.	K	55	44,63	42	92	159	155	negatif	32,22	16,83	6,75	5,03
37	S.K.	E	33	30,45	32	157	237	220	POZİTİF	15,56	5,38	5,87	11,34

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
38	H.A.	K	51	45,20	55	118	121	222	negatif	41,16	5,46	4,12	5,29
39	A.Z.	K	80	39,74	61	134	152	198	POZİTİF	7,85	14,20	7,20	5,07
40	İ.B.	K	57	30,49	49	125	161	190	POZİTİF	2,98	10,98	5,22	4,48
41	H.B.	E	57	30,08	49	188	342	225	POZİTİF	48,00	7,33	6,97	7,05
42	F.T.	K	62	35,80	55	90	131	167	POZİTİF	9,05	273,34	4,34	5,03
43	M.Ö.	K	76	32,89	55	206	101	286	POZİTİF	40,05	36,29	4,34	4,94
44	M.B.	E	62	49,61	47	77	62	134	POZİTİF	18,39	675,88	4,56	4,77
45	H.B.	K	59	30,80	39	117	174	174	POZİTİF	28,60	22,42	4,12	5,68
46	İ.Ş.	K	50	30,44	53	132	77	184	POZİTİF	31,36	147,72	6,53	6,50
47	B.G.	K	71	40,44	50	74	140	146	POZİTİF	15,00	12,39	5,65	5,03
48	N.D.	K	57	33,20	54	172	150	240	POZİTİF	11,48	27,84	5,22	5,33
49	E.G.	K	85	30,67	90	141	103	226	POZİTİF	7,93	1,87	8,52	6,00
50	A.A.	E	45	39,79	26	108	617	227	POZİTİF	4,67	16,53	4,34	4,44
51	O.A.	E	67	30,56	45	42	85	98	POZİTİF	18,18	10,78	5,87	5,07
52	S.S.	K	59	33,87	38	118	89	167	POZİTİF	2,75	1235,34	5,65	29,68
53	Ç.Y.	E	73	30,12	32	104	151	178	POZİTİF	12,62	863,68	5,87	6,04
54	S.I.	K	77	30,08	31	93	213	153	POZİTİF	18,34	54,85	3,90	4,82
55	R.V.	E	65	34,38	51	96	71	157	POZİTİF	34,89	32,66	10,07	6,00
56	İ.A.	K	67	46,88	58	113	74	190	POZİTİF	21,41	583,91	6,53	6,04

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
57	H.Ö.	K	72	32,47	63	127	93	200	POZİTİF	13,46	57,68	7,42	5,33
58	H.Ç.	K	65	30,41	12	111	157	187	POZİTİF	9,77	9,88	7,64	5,46
59	Ü.Y.	K	65	31,25	34	101	189	158	POZİTİF	7,93	29,27	5,87	4,48
60	N.Y.	E	68	30,49	58	161	75	232	POZİTİF	3,53	15,85	5,22	18,61
61	Ö.A.	E	81	31,93	38	110	141	179	POZİTİF	12,30	25,23	3,90	9,75
62	N.E.	K	83	31,64	41	90	165	195	POZİTİF	21,66	13,71	5,43	5,77
63	S.A.	K	83	30,83	64	132	121	211	POZİTİF	8,59	5,44	7,20	5,25
64	M.K.S.	K	65	36,79	45	184	194	259	POZİTİF	18,74	17,17	8,52	5,12
65	F.Ş.	E	75	30,45	33	141	224	213	POZİTİF	64,27	15,38	5,43	9,04
66	H.B.	K	43	30,08	39	191	136	254	POZİTİF	9,51	2,76	15,44	6,04
67	A.E.	K	55	31,65	72	146	99	231	POZİTİF	25,52	8,05	5,00	5,25
68	R.K.	E	97	30,48	29	97	112	140	POZİTİF	1,98	8,02	6,75	5,68
69	D.B.	K	39	30,86	30	136	163	201	POZİTİF	17,98	10,70	3,24	6,77
70	A.Y.	E	70	30,07	40	111	210	172	POZİTİF	7,29	6,06	3,90	6,91
71	K.K.	K	61	32,05	39	121	164	212	POZİTİF	13,65	27,50	6,53	5,55
72	H.K.	E	46	34,34	40	179	486	277	POZİTİF	37,29	8,82	5,00	6,22
73	B.B.	K	78	30,84	84	125	60	213	POZİTİF	13,73	9,47	7,42	5,86
74	L.D.	K	67	35,94	30	70	148	120	POZİTİF	13,40	4,65	9,18	4,52
75	C.T.	E	48	30,59	54	124	152	175	POZİTİF	6,23	2,27	7,20	5,60

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
76	G.Ö.	K	37	30,12	41	108	91	161	negatif	2,96	3,91	8,52	15,44
77	E.A.	K	74	31,64	76	126	131	215	POZİTİF	4,76	18,27	4,56	5,20
78	F.G.B.	K	65	30,85	68	113	97	192	POZİTİF	20,13	15,20	4,56	5,33
79	S.K.	K	53	34,67	40	160	160	300	POZİTİF	4,71	21,50	6,09	6,13
80	B.K.	E	77	30,84	39	191	113	244	POZİTİF	8,65	16,81	5,00	13,68

Tablo 4.3: Hasta kontrol grubunun demografik verileri, biyokimyasal, serolojik ve adipokin test sonuçları

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
1	H.B.	E	47	24,39	42	130	1066	192	negatif	1,64	8,41	17,34	5,26
2	A.K.	E	82	24,77	31	110	200	159	negatif	1,18	4,94	15,00	66,88
3	Z.A.	K	36	26,57	46	159	125	229	negatif	6,04	4,58	15,00	4,18
4	Ş.C.	K	67	24,98	58	91	89	156	POZİTİF	1,36	5,18	13,54	5,90
5	H.Ç.	K	65	24,86	68	93	120	172	negatif	7,33	17,49	12,96	5,51
6	Ş.K.	E	60	24,46	35	20	85	92	negatif	1,43	2,37	13,84	7,33
7	R.Ş.	E	61	24,22	45	104	110	154	POZİTİF	66,12	4,57	14,42	14,31
8	N.M.	K	60	24,74	13	88	321	178	negatif	3,43	5,37	15,29	16,98
9	H.S.	E	81	24,09	31	113	211	175	negatif	1,18	4,02	15,58	5,45
10	Z.T.	K	50	24,39	48	141	245	231	negatif	7,90	4,34	13,84	4,11
11	A.D.Ü.	E	63	24,16	39	130	62	186	negatif	2,32	8,80	12,96	5,90
12	M.E.A.	E	60	24,49	33	132	79	197	negatif	1,24	1,87	14,71	8,99
13	A.A.	E	59	24,80	48	166	261	243	POZİTİF	2,08	18,91	13,54	4,43
14	A.U.	E	44	23,89	49	135	274	210	negatif	2,6	4,48	19,39	4,36

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
15	A.D.	E	48	24,22	33	102	131	148	negatif	1,64	9,27	14,71	9,87
16	D.D.	E	78	24,73	65	118	211	215	negatif	4,14	6,60	15,00	7,86
17	L.T.	K	44	24,16	72	186	107	268	negatif	11,70	2,69	14,13	3,86
18	M.U.	K	57	23,03	50	161	262	235	negatif	40,5	10,54	13,84	5,38
19	H.A.	K	70	24,61	74	157	98	244	negatif	1,96	10,51	13,84	4,43
20	Ş.G.	E	41	24,90	39	123	118	178	negatif	6,31	3,59	19,10	4,87
21	O.Ş.	E	58	23,94	50	109	64	160	negatif	1,20	7,47	14,42	4,43
22	Z.T.	E	54	24,74	45	118	99	175	negatif	9,43	2,03	15,58	5,45
23	Z.S.	K	67	24,98	60	113	206	210	negatif	1,28	85,81	14,42	8,66
24	M.Ş.	E	53	23,84	49	99	55	159	POZİTİF	19,67	6,77	15,58	4,75
25	Y.O.	E	72	21,86	51	114	58	170	POZİTİF	11,83	14,76	13,54	5,77
26	F.U.	K	43	22,68	42	106	130	159	POZİTİF	11,65	8,34	15,00	6,29
27	İ.E.	K	54	24,61	56	123	136	190	POZİTİF	1,24	5,05	13,54	5,26
28	İ.T.	K	54	24,61	56	131	111	212	POZİTİF	76,35	9,04	15,58	6,29
29	H.Ö.	K	34	24,52	62	120	151	212	POZİTİF	1,18	8,84	14,42	6,22
30	Ö.A.K.	K	46	24,14	71	119	137	204	POZİTİF	1,19	11,57	17,04	5,00
31	A.D.	E	48	22,86	33	102	131	148	POZİTİF	12,52	14,68	14,42	29,75
32	A.B.	E	69	24,68	45	124	182	190	POZİTİF	10,84	3,81	15,29	4,75
33	M.S.	E	51	24,91	36	126	89	173	POZİTİF	14,11	5,68	15,29	5,38
34	Z.P.	K	53	24,97	59	130	119	200	POZİTİF	1,22	5,07	16,75	5,06
35	A.Y.	K	60	24,39	42	183	223	259	POZİTİF	1,98	9,59	17,04	4,49
36	S.M.	K	67	24,45	43	165	220	233	POZİTİF	17,99	5,49	14,71	5,06
37	Ç.Ö.	K	76	24,98	57	203	252	284	POZİTİF	7,92	2,46	26,51	4,68
38	H.Ö.	K	69	23,05	60	109	140	184	POZİTİF	5,31	9,91	16,46	3,99

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
39	M.A.	E	85	24,77	47	130	129	184	POZİTİF	5,78	5,73	15,58	4,18
40	M.A.	E	67	24,86	37	202	236	264	POZİTİF	6,02	13,60	15,29	4,36

Tablo 4.4: Sağlıklı Kontrol grubunun demografik verileri, biyokimyasal, serolojik ve adipokin test sonuçları

No	Adı	Cinsiyet	VKİ	Yaş	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
1	Ş.A.	K	21,51	48	33	102	131	148	negatif	3,93	6,622	15,87	5,06
2	G.D.	K	22,94	43	33	102	131	148	negatif	2,19	12,307	13,84	6,22
3	A.N.Ç.	K	20,20	23	51	102	131	148	negatif	2,11	20,674	14,71	3,99
4	M.K.	E	23,36	47	53	114	175	171	negatif	9,20	18,088	15,87	7,27
5	İ.U.	E	22,04	25	49	136	206	177	negatif	1,21	20,434	15,29	4,49
6	M.E.	K	24,61	81	26	135	274	210	negatif	1,99	32,43	15,58	6,61
7	Ç.B.	K	19,03	25	82	115	73	209	negatif	4,25	85,297	13,84	3,23
8	E.D.	K	20,83	43	52	124	182	190	negatif	2,76	11,952	14,71	6,35
9	N.S.	K	21,71	38	80	136	97	218	negatif	2,11	32,55	15,87	3,61
10	H.K.	E	22,34	52	31	136	49	168	negatif	9,90	17,472	13,54	11,71
11	S.Ö.	K	24,61	77	76	163	53	238	negatif	30,46	8,342	13,84	6,87
12	K.Y.	E	22,91	45	54	148	147	218	negatif	3,89	8,287	15,00	4,24
13	K.C.	K	24,30	59	69	123	74	147	negatif	7,82	23,021	13,25	3,55
14	B.B.	E	24,28	56	48	127	64	175	negatif	1,51	9,311	101,61	515,69
15	G.B.	K	24,98	57	72	130	104	209	POZİTİF	21,97	16,248	14,42	4,75

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
16	A.T.	E	24,69	68	58	138	85	214	POZİTİF	4,20	12,267	15,58	4,81
17	A.T.	K	20,81	74	58	138	85	214	negatif	3,33	25,799	19,39	12,55
18	H.Ö.	K	24,74	36	62	165	130	231	negatif	23,04	32,47	15,87	3,67
19	Y.K.	E	23,88	56	60	128	171	221	negatif	3,73	4,423	13,54	4,87
20	E.D.	E	23,67	38	48	166	261	243	negatif	2,84	8,177	14,13	4,24
21	F.G.G.	K	22,04	40	44	76	45	125	negatif	24,14	24,778	13,84	4,43
22	E.Ç.	K	21,56	33	42	92	159	155	negatif	3,47	14,561	15,00	7,33
23	A.K.	E	20,20	22	65	164	136	251	negatif	2,30	26,557	14,71	4,05
24	S.Ş.B.	K	23,38	30	40	111	210	172	negatif	12,96	22,837	15,29	5,00
25	İ.İ.	E	21,80	56	34	131	81	180	negatif	1,52	2,981	16,17	4,05
26	F.İ.	K	23,23	52	68	99	206	185	negatif	8,62	14,132	15,29	6,16
27	Z.B.	K	24,17	91	79	137	72	218	negatif	1,64	73,436	14,13	6,35
28	S.G.	K	22,23	41	44	200	146	264	negatif	1,34	11,052	15,00	5,64
29	F.G.	E	19,59	19	48	53	81	108	negatif	1,20	13,868	14,42	4,24
30	S.K.	E	21,26	70	61	166	154	243	negatif	2,67	20,844	13,54	10,27
31	Ç.C.	K	21,51	33	53	117	74	177	negatif	1,51	12,287	15,29	4,05
32	K.Ö.	E	22,53	66	35	117	202	182	negatif	1,27	11,834	15,29	9,66
33	M.C.	E	21,22	35	39	89	108	135	negatif	2,43	14,849	16,75	5,38
34	N.Ö.	K	24,46	42	85	96	59	179	negatif	12,55	26,619	14,42	4,62
35	A.K.	K	20,94	28	47	110	144	209	negatif	4,25	1,165	13,84	3,55

No	Adı	Cinsiyet	Yaş	VKİ	HDL	LDL	Trigliserit	Total Kolesterol	Ad-36	Leptin	Adiponektin	TNF- α	IL-6
36	A.I.	K	21,30	35	46	116	89	166	negatif	5,36	57,731	14,13	3,92
37	S.D.	K	19,53	32	64	65	43	134	negatif	2,56	22,784	13,25	3,80
38	E.K.	K	18,42	21	51	108	71	160	negatif	1,32	13,929	14,13	3,92
39	M.Ç.	K	29,41	51	58	173	93	249	negatif	17,60	21,137	14,71	5,06
40	M.C.	E	24,91	26	35	151	217	200	negatif	1,74	3,939	15,58	4,18

Hasta, hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubunda serum nötralizasyon yöntemiyle Ad-36 antikor varlığı incelendiğinde; hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında Ad-36 antikor pozitifliği yönünden ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p<0,0001$) (Tablo 4.5). Hasta kontrol ve sağlıklı kontrol grubu arasında da Ad-36 antikor pozitifliği yönünden anlamlı olarak fark bulunurken ($p<0,0001$) (Tablo 4.6), hasta grubu ve hasta kontrol grubu arasında Ad-36 antikor pozitifliği yönünden anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.5: Ad-36 antikor pozitifliğinin hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda karşılaştırılması

Çalışma Grubu Ad-36 antikor	Hasta grubu		Sağlıklı kontrol grubu		OR	%95 CI (Min-Maks)	İstatiksel değer
	n	%	n	%			
Pozitif	48	60,0	2	5,0	28,50	1,655-2,289	$p<0,0001$
Negatif	32	40,0	38	95,0			
Toplam	80		40				
OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval							

Tablo 4.6: Ad-36 antikor pozitifliğinin sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grubunda karşılaştırılması

Çalışma Grubu Ad-36 antikor	Sağlıklı kontrol grubu		Hasta kontrol grubu		OR	%95 CI (Min-Maks)	İstatiksel değer
	n	%	n	%			
Pozitif	2	5,0	20	50,0	19,0	1,815-3,918	$p<0,0001$
Negatif	38	95,0	20	50,0			
Toplam	40		40				
OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval							

Tablo 4.7: Ad-36 antikor pozitifliğinin hasta grubu ve hasta kontrol grubunda karşılaştırılması

Çalışma Grubu Ad-36 antikor	Hasta grubu		Hasta kontrol grubu		OR	%95 CI (Min-Maks)	İstatiksel değer
	n	%	n	%			
Pozitif	48	60,0	20	50,0	1.5	0,8877-1,522	p>0,05
Negatif	32	40,0	20	50,0			
Toplam	80		40				

OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Hasta grubu, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; hasta grubunda VKİ, serum leptin, adiponektin ve trigliserit düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,05$). TNF- α ve IL-6 düzeyi hasta grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,0001$). İki grup karşılaştırıldığında HG'unda total kolesterol, LDL ortalama düzeyleri anlamlı olmasada yüksek bulundu ($p>0,05$) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubunda adipokin, sitokin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	Hasta Grubu	Sağlıklı Kontrol Grubu	İstatiksel değer
VKİ (kg/m²)	33,05±4,52	22,66±2,41	p<0,0001
Total Kolesterol (mg/dL)	201,9 ±42,31	189,72 ±38,34	p>0,05
HDL (mg/dL)	47,94 ± 14,33	53,33 ±15,21	p>0,05
LDL (mg/dL)	130,5 ±37,21	125,0 ±30,34	p>0,05
Trigliserit(mg/dL)	157,48 ±86,27	125,32 ±60,66	p<0,05
Leptin (ng/mL)	16,52 ±13,12	6,32 ±7,35	p<0,0001
Adiponektin (µg/mL)	90,07 ±16,32	20,44 ±17,25	p<0,0001
TNF-α (ng/mL)	6,52 ±2,33	17,01 ±13,77	p<0,0001
IL-6 (ng/mL)	7,38 ±4,30	18,24 ±80,70	p<0,0001

VKİ; Vücut Kitle İndeksi, HDL; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, LDL; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, TNF; Tümör Nekroz Faktör, IL; İnterlökin

Hasta grubu ve hasta kontrol grubu karşılaştırıldığında; hasta grubunda VKİ, serum leptin ve adiponektin düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,0001$). TNF- α ve IL-6 düzeyi ise hasta kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,0001$). İki grup karşılaştırıldığında HG’unda total kolesterol ve LDL düzeyleri yüksek olduğu halde, trigliserit düzeyi ise düşük olduğu halde iki grup arasında bun parametreler açısından fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9: Hasta grubu ve hasta kontrol grubunda adipokin, sitokin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	Hasta Grubu	Hasta Kontrol Grubu	İstatiksel değer
VKİ (kg/m²)	33,05±4,52	26,32±2,11	$p<0,0001$
Total Kolesterol (mg/dL)	201,9 ±42,31	195,8 ±39,40	$p>0,05$
HDL (mg/dL)	47,93 ± 14,33	48 ±13,05	$p>0,05$
LDL (mg/dL)	130,5 ±37,21	127,12 ±33,83	$p>0,05$
Trigliserit(mg/dL)	157,48 ±86,27	176,07 ±59,93	$p>0,05$
Leptin (ng/mL)	16,52 ±13,12	9,77 ±16,12	$p<0,0001$
Adiponektin (µg/mL)	90,07 ±16,32	9,36 ±13,08	$p<0,0001$
TNF-α (ng/mL)	6,52 ±2,33	15,36 ±2,31	$p<0,0001$
IL-6 (ng/mL)	7,38 ±4,30	8,14 ±10,57	$p<0,05$

VKİ; Vücut Kitle İndeksi, **HDL**; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **LDL**; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, **TNF**; Tümör Nekroz Faktör, **IL**; İnterlökin

Sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grupları karşılaştırıldığında; sadece VKİ ve serum adiponektin düzeyi sağlıklı kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,0001$)(Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grubunda adipokin, sitokin ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	Sağlıklı Kontrol Grubu	Hasta Kontrol Grubu	İstatistiksel değer
VKİ (kg/m²)	22,66±2,41	26,32±2,11	p<0,0001
Total Kolestrol (mg/dl)	189,72 ±38,33	195,8 ±39,40	p>0,05
HDL (mg/dl)	53,33 ±15,21	48 ±13,05	p>0,05
LDL (mg/dl)	125,0 ±30,34	127,12 ±33,83	p>0,05
Trigliserit(mg/dl)	125,32 ±60,66	176,07 ±59,93	p>0,05
Leptin (ng/mL)	6,32 ±7,35	9,77 ±16,12	p>0,05
Adiponektin (µg/mL)	20,43 ±17,24	9,36 ±13,08	p<0,0001
TNF-α (ng/mL)	17,01 ±13,76	15,36 ±2,31	p>0,05
IL-6 (ng/mL)	18,24 ±80,70	8,14 ±10,57	p>0,05

VKİ; Vücut Kitle İndeksi, **HDL**; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **LDL**; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, **TNF**; Tümör Nekroz Faktör, **IL**; İnterlökin

Hasta grubunda Ad-36 antikoruna pozitif saptanan olguların ortalama serum adiponektin, HDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri Ad-36 antikoruna negatif olanlara göre yüksek bulunduğu halde, bu iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05). Ad-36 antikor pozitif olan olgularda ortalama leptin, LDL, TNF-α ve IL-6 düzeyi, Ad-36 antikoruna negatif olan olgulara göre düşük bulundu ve aralarında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4-11).

Tablo 4.11: Hasta grubundaki Ad-36 antikor (+) ve Ad-36 antikor (-) olguların demografik veriler, adipokin ve diğer biyokimyasal parametreler yönünden karşılaştırılması

	Ad-36 (pozitif)	Ad-36 (-)	İstatiksel değer
Yaş	63,93±13,10	60,93±11,87	p>0,05
VKİ	33,09±4,31	33,57±4,16	p>0,05
Leptin(ng/mL)	16,30±12,92	16,84±13,55	p>0,05
Adiponektin(µg/mL)	100,59±248,74	74,27±161,37	p>0,05
LDL(mg/dL)	128,18±35,71	134,06±39,77	p>0,05
HDL(mg/dL)	49,04±16,16	46,28±11,37	p>0,05
Total Kolesterol (mg/dL)	202,70±42,48	200,68±42,71	p>0,05
Trigliserid (mg/dL)	159,16±101,69	154,96±58,67	p>0,05
TNF-α (ng/mL)	6,43±2,68	6,64±1,73	p>0,05
IL-6 (ng/mL)	7,15±4,62	7,72±3,72	p>0,05

VKİ; Vücut Kitle Endeksi, **LDL**; Düşük Yoğunluklu Lipoprotein, **HDL**; Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein, **TNF**; Tümör Nekroz Faktör, **IL**; İnterlökin

5. TARTIŞMA

Tip 2 diyabet prevalansının yaklaşık son otuz yıldır ciddi artış gösterdiği ve artış nedenlerinin başında da tüm dünyada gün geçtikçe yaygınlaşan kronik, düşük düzeyde bir inflamasyon olan obezitenin geldiği ileri sürülmektedir. Dolayısıyla tip 2 diyabet gelişiminin aşırı beslenme ve obezite ile gelişen inflamatuvar bir süreç olduğu düşünülmektedir (Hotamisligil GS. 2006).

Obezitenin gelişiminde değişmiş immün yanıtın, enflamasyonun olduğu ve bunun temelinde adipoz doku ile immün sistem arasındaki yakın ilişkiden kaynaklandığı bildirilmektedir. Pozitif feed-back mekanizması aracılığı ile sinerjik etkileşimdeki moleküllerin rol aldığı adiposit ve makrofaj ilişkisinde birçok faktörün birlikteliği bilinmektedir. Adipokin sekresyon değişiklikleri, enflamasyon, oksidatif ve endoplazmik retikulum stresi ve adiposit hipoksisi gibi faktörlerin bu süreçte rol aldığı belirtilmektedir (Ozcan U. ve ark. 2004; Gregor MF ve ark. 2007; Heredia FP ve ark. 2012).

Endoplazmik retikulum C-Jun N-terminal kinazı (JNK) aktive ederek, insulin sinyal iletimini bozmaktadır (Ozcan U. ve ark. 2004). Obezitede adipositlerden salgılanan TNF- α , JNK'yı aktifleştirir, JNK insülin reseptör substrat-1(IRS-1)'in serin fosforilasyonuna neden olur ve tirozin fosforilasyonunun oluşumunu engeller ve sonuçta sinyal iletimi bozulurken, karaciğer ve adipoz dokuda da bu aktivite artar. Deneysel çalışmalarda JNK eksikliğinin insulin direncini, yağlanmayı ve diyabet gelişimini engellediği gösterilmiştir (Hirosumi J. ve ark. 2002).

Adiposit, hepatosit gibi metabolik hücreler; kupfer hücreleri, makrofajlar gibi immune yanıtın etkin hücreleri ile devamlı etkileşim halindedir. Bu etkileşim devam ederken, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkların oluşumunda ve ilerlemesinde rol alan pankreas, kas dokusu gibi organlar da ayrıca sürece iştirak etmektedir.

Obezite bu süreçte pankreasta yağlanmaya neden olmak suretiyle pankreas hücrelerinde insulin yapımında azalmaya ve dolayısıyla dolaşımdaki insülinin azalmasına neden olmaktadır.

Obezitede yağ dokusundan salınan IL-6'nın VKİ ile orantılı olduğu belirtilmektedir. IL-6 düzeyinin artmasının insülin direncinde rol oynayabileceğini

düşündürmektedir. Kern ve ark. çalışmalarında obezlerde, obez olmayanlara göre IL-6 düzeyini yüksek olarak saptamışlardır (Kern PA. ve ark. 2001).

Adipositler atrofiye ve hipertrofiye olurken adiponektinin miktarının azaldığı, bu azalmanın da insulin direncinin artışı ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Goossens GH ve ark. 2007; McGregor RA ve ark. 2013).

Son yıllarda bu mekanizmanın özellikle infeksiyonlara bağlı olabileceği üzerinde durulmasıyla enfektobezite kavramı ortaya atılmış ve kavrama dayalı mekanizmada Ad-36'nın rolüne ilişkin hayvan deneyleri ve seroepidemiyolojik çalışmalar yapılmış ve halen yapılmaya devam etmektedir.

Ad-36 ve yağ hücresi arasındaki ilişkiye yönelik ilk bulgular Dhurandhar ve ark. larının hayvan çalışmalarına dayanmaktadır (Dhurandhar NV. ve ark. 1992; 2000; 2002). Bu ilk çalışmalar ile Ad-36'nın fare, tavuk ve maymun preadiposit ve adipositleri yanı sıra, stem/stromal hücrelerden derivate olan primer insan adipositlerine de girebildiği ileri sürülmektedir (Dhurandhar NV. ve ark. 1992; 2000; 2002; Pasarica M. ve ark. 2008). Ad-36'nın henüz kesin anlamda anlaşılmamış olmasına rağmen hücreye giriş mekanizması moleküler temelli modellerde, Ad-36'da bulunan fiber protein ile hücreye yöneldiği ve adipositlerdeki tetikleyici mekanizmanın konak hücre nükleusunu infekte eden E4 (ORF1) viral geniyle olduğu ve bunun sonucunda adipositte proliferasyon ve farklılaşma ile adipogenezin hızlandığı ve hücresel sinyal yollarının etkilendiği ileri sürülmektedir (Vangiparum SD. ve ark. 2004; Rogers PM. ve ark 2008; Arnold JJ. ve ark. 2010). Adipogenez ile alakalı c/EBP β , PPAR γ genleri ve RNA ekspresyonunun arttığı ve cAMP aktivitesinin upregüle olmasının önemli olduğu belirtilmektedir (Pasarica M. ve ark. 2008; Rogers PM. ve ark. 2008; Na HN. ve ark 2011).

Ad-36 ve obezite arasındaki ilişkide leptinin ekspresyonu ile ilişkili olarak yapılan deneysel çalışmalarda leptin ve MCP-I düzeylerindeki artış ile adipositlere infiltrate olan ve indüklenen M₁ tipi makrofajlar aracılığı ile gelişen enflamatuvar süreçte MCP-I, TNF- α ve IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin reproduktif yağ yastıkçıklarını arttırdığı ve yağ metabolizmasını değişikliğe uğrattığı belirtilmektedir (Hotamisligil GS. ve ark. 1993; Dhurandhar NV. ve ark. 2000; Dhurandhar NV. ve ark. 2001; Bouwman JJ ve ark. 2008; Na HN. ve ark. 2011; Na HN. ve ark. 2012). Ha-Na ve ark. yaptıkları fare modeli çalışmada Ad-36'nın viral parçacıklarının enfeksiyon sonrasında farede 3 günde MCP-1 ve TNF- α düzeylerinin

arttığı ve adipositlerdeki yağ yastıkçığı kapasitesinin de 90 gün sonrasında arttığını gözlemişlerdir.

Yapılan çalışmalar hiperplazi ve hipertrofi görülen adipositlerden salınan enflamatuvar sitokin ve kemokin düzeyinin arttığını bildirmektedir. MCP-I nakavt farelerde reproduktif yağ yastığı boyutlarında bir artış saptanmadığı ve proinflamatuvar sitokinlerde düşme olduğu ve makrofajların adipositleri infiltrate etmedikleri bildirilmiştir (Na HN. ve ark. 2012).

Ad-36- obezite ilişkisini araştıran serolojik ve moleküler temelli çalışmalarda yapılmakta ve bunlar arasından serum nötralizasyon testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğüyle altın standart test olarak kabul görmektedir (Atkinson RL. ve ark. 2005; Gabbert C. ve ark 2010). Birçok çalışma kullanılan bu deney ile Ad-36 antikoları ve obezite arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Bu testte Ad-36 diğer adenoviruslardan farklı antijenik yapıya sahip olduğundan çapraz reaksiyon görülmediği belirtilmektedir (Atkinson RL. ve ark. 2005; Van Ginneken V. ve ark 2009; Arnold JJ. ve ark. 2010; Na HN. ve ark. 2011). Atkinson ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada serum nötralizasyon testiyle Ad-36 antikoları obez erişkinlerde %30, non-obez erişkinlerde %11 oranında saptanmış ve Ad-36- obezite arasında kuvvetli bir ilişki olduğu, bunun yanısıra obezlerde serum kolesterol, trigliserit düzeylerinin ise paradoksal olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir (Atkinson ve ark. 2005).

Aynı şekilde yine serum nötralizasyon testi ile Atkinson RL ve ark, Trovato GM ve ark. Gabbert C ve ark. nın çalışmalarında benzer bulgular saptanmıştır (Atkinson RL. ve ark. 2007; Trovato GM. ve ark. 2009; Gabbert C. ve ark. 2010). Bu çalışmalara karşın 2012 yılında Na ve ark. serum nötralizasyon testi Ad-36 antikolarlarını obezlerde %30, kilolu kişilerde %40 ve normal kilolu kişilerde %32.8 oranında saptanmış ve aralarında istatistiki anlamlılığın olmadığını ve üç grupta da trigliserit düzeyini düşük, obez kişilerde ise total kolesterol düzeyini yüksek belirlemişlerdir (Na HN. ve ark. 2012). ABD'den askeri birlikte yapılan başka bir çalışmada obezlerin %34'ünde, non-obezlerin %39'unda Ad-36 antikoru saptanmış ve obezlerde kolesterolün ve trigliseritin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu saptamışlardır (Broderick MP ve ark. 2010). Goossens ve ark. ise 509 kişiyi kapsayan çapraz kesitsel temelli çalışmalarında serum nötralizasyon testiyle Ad-36 antikolarlarını obez bireylerde %5.7, non-obezlerde %3.9 şeklinde saptamış, obezite ile Ad-36 arasında ilişki olmadığını ileri sürmüşlerdir (Goossens VJ. ve ark. 2011).

Deneysel olarak yürütülen hayvan modelli çalışmalardan birinde ratlara Ad-36'nin intraperitoneal inokülasyonu sonucunda sadece vücut yağının artışına değil, aynı zamanda insulin hassasiyetinin gelişimine de neden olmuştur (Pasarica M ve ark 2006). Almgren M ve ark 2014'te İsveç'te yaptıkları bir çalışmada Ad-36 antikoru ve tip 2 diyabet ilişkisini düşük bulmuş; Ad-36'yı yüksek insülin direnciyle daha ilişkili bulmuştur.

Ülkemizden ilk kez erişkin, obez, tip 2 diyabetli olguların serumunda Ad-36 antikoru varlığının belirlenmesine dönük yapılan bu çalışmada; obez, tip 2 diyabetli hasta grubu ile non-obez, tip 2 diyabeti olmayan sağlıklı grup arasında serum nötralizasyon testi ile Ad-36 antikoru varlığı açısından ileri derecede anlamlı olarak bir fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Obez, tip 2 diyabetli hasta grubu ile hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilen obez olmayan, tip 2 diyabetli olgular arasında ise Ad-36 antikoru varlığının varlığı açısından istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Çalışmamızda Ad-36 antikoru varlığı göz önüne alınmadan SKG ile karşılaştırıldığında HG'unda, VKİ, leptin, adiponektin ve trigliserit düzey ortalaması anlamlı olarak yüksek ($p < 0,0001$) bulunurken, TNF- α , IL-6 düzey ortalamaları anlamlı olarak düşük ($p < 0,0001$) saptandı.

Aynı şekilde yine Ad-36 antikoru varlığı göz önüne alınmadan HG ve HKG karşılaştırıldığında HG'unda VKİ, leptin ve adiponektin düzey ortalaması anlamlı olarak yüksek saptanırken ($p < 0,0001$), total kolesterol anlamlı olmadığı halde yüksek, trigliserit düzeyi anlamlı olmadığı halde düşük ($p > 0.05$), TNF- α düzey ortalaması anlamlı olarak düşük ($p < 0,0001$), IL-6 düzey ortalaması ise düşük olarak saptandı ($p > 0.05$).

Obez, tip 2 diyabetli grupta anlamlı olarak yüksek olarak saptadığımız leptin, adiponektin düzeyi, Özçam H ve ark (2009)'nın tip 2 diyabet hastalarında yaptığı çalışma ile paralellik göstermiştir.

Obez gruplarda yapılan birçok çalışmada (Dhurandhar ve ark. 2000, 2001, 2002; Atkinson ve ark.'nın, Ergin ve ark 2015), adiponektin düzeylerinin obezite ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilirken çalışmamızda hasta grubunda adiponektin pozitifliğinin yüksek saptanması ile farklı bulunmuştur (Dhurandhar NV. ve ark. 2000;2001;2002; Atkinson RL ve ark. 2005; Ergin S. ve ark. 2015). Bu durum iyi glisemik kontrol yapılan hastalarda saptanan yüksek adiponektin düzeyi ile açıklanmaktadır (Stejskal D. ve ark. 2003).

Hasta grubunda saptadığımız total kolesterol, trigliserit, LDL ortalama düzeylerinin yüksekliği Jaleel F ve ark. ve Özçam ve ark. çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bu durum obez kişilerde kolesterol ve trigliserit açısından paradoksallığın olduğunu ileri süren Atkinson ve ark. çalışmasından farklılık göstermektedir (Atkinson RL ve ark 2005; Jaleel F. ve ark. 2006; Özçam H. 2009).

Çalışmamızda obez, tip 2 diyabetli, Ad-36 antikoru (+) olguların, obez, tip 2 diyabetli, Ad-36 antikoru (-) olgulara göre adiponektin, serum kolesterol ve trigliserit düzey ortalamaları anlamlı olmasa da yüksek düşük düzeyde saptanmıştır ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, obez ve tip 2 diyabetli hastalar ile Ad-36 ile arasında ilişkiyi araştırdığımız bu çalışmada Ad-36'nın obez ve tip 2 diyabetli bireylerde bir risk faktörü olduğunu düşünmekteyiz. Ancak bu yönde daha detaylı veriler elde edebilmek ve bu verilerin analizini net olarak yapabilmek için moleküler ve serolojik temelli geniş serili hasta grubu içeren kohort çalışma tipinde yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tip çalışma verileri obezite ve metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiyi ve dolayısıyla obezitenin etiyopatogenezini ve olası yolakları açıklayacaktır. Dolayısıyla toplumda önemli morbidite ve mortalite nedeni olabilen metabolik hastalıkların oluşum sürecinde obezitenin, obezite nedenlerinin ve tedavi stratejilerinin açıklığa kavuşturulmasının mümkün olacağı kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

ADA American Diabetes Association Erişim tarihi: 17.03.2019

http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/37/Supplement_1/S14.full.pdf

Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine* 1997; 7(1): 1-8.

Almgren M, Atkinson RL, Hilding A, He J, Brismar K, Schalling M, et al. Human adenovirus-36 is uncommon in type 2 diabetes and is associated with increased insulin sensitivity in adults in Sweden. *Ann Med* 2014; 46(7):539-46.

Arita Y, Kihara S, Ouchi N, et al. Paradoxical decrease of an adipospecific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 257(1):79-83.

Arnold JJ, Janoska M, Kajon AE, Metzgar D, Hudson NR, Torres S, et al. Genomic characterization of human adenovirus 36, a putative obesity agent. *Virus Res* 2010; 149(2):152-161.

Aronne LJ, Nelinson DS, Lillo JL. Obesity as a disease state: a new paradigm for diagnosis and treatment. *Clinical Cornerstone* 2009; 9(4): 9-25.

Atkinson MA, and Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent Diabetes. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1428-1436.

Atkinson RL, Dhurandhar NV., Allison DH., Israel BA., Albu JR et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(3): 281-286.

Atkinson RL, Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(10): 1192-1198.

Baker PR, Patinkin Z, Shapiro ALB, De La BA, Woontner M, Boyle KE. et al. Maternal obesity and increased neonatal adiposity correspond with altered infant mesenchymal stem cell metabolism. *JCI Insight* 2017; 2(21): 2.

Balsan GA, da Costa Vieira JL, de Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras* 2015; 61(1):72-80

Bates sH, Gardiner JV, Jones RB, Bloom SR, Bailey CJ. Acute stimulation of glucose uptake by leptin in I6 muscle cells. *Horm Metab Res* 2002; 34(3):111-115.

- Bennett, PH.** Epidemiology of diabetes mellitus. In: Ellenberg and Rifkin's Diabetes Mellitus, Rifkin, H, Porte, D Jr (Eds), Elsevier, New York 1990. p.363.
- Bicer S,** Sahin GT, Koncay B, Gemici H, Siraneci R, Ozturk NY, Sevetoglu E. Incidence assessment of rotavirus and adenovirus associated acute gastroenteritis cases in early childhood. *Infez Med* 2011; 19(2): 113-119.
- Brunham LR,** Kruit JK, Pape TD, et al. Beta cell ABCA1 Influences insulin secretion, glucose homeostasis and response to thiazolidinedione treatment. *Nat Med* 2007; 13(3):340-347.
- Bodur E,** Yapar M, Şener K. Üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları olan ilköğretim çağı çocuklarında PZR 70 yöntemi kullanılarak adenovirus araştırılması. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009; 51: 162-7.
- Bouwman JJ,** Visseren FL, Bouter KP, Diepersloot RJ. Infection-induced inflammatory response of adipocytes in vitro. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 34(6): 1355-1364.
- Bozkaya E ve Us AD.** Viral solunum yolu enfeksiyonları. Moleküler Kinik ve Tanısal Viroloji, 1. Basım, Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2012; 177-215.
- Broderick MP,** Hansen CJ, Irvine M, Metzgar D, Campbell K, Baker C et al. Adenovirus 36 seropositivity is strongly associated with race and gender, but not obesity, among US military personnel. *Int J Obes*. 2010; 34 (2):302-308.
- Cakmaklıoğulları EK,** Sanlıdag T, Ersoy B, Akcalı S, Var A, Cicek C. Are human adenovirus-5 and 36 associated with obesity in children? *J Investig Med* 2014; 62(5):821-824.
- Carey AL,** Steinberg GR, Macaulay SL, Thomas WG, Holmes AG, Ramm G, Prelovsek O. et al. Interleukin-6 increases insulin stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes* 2006; 55(10): 2688–2697.
- Carter JK,** Ow CL, Smith RE. Rous-associated virus type 7 induces a syndrome in chickens characterized by stunting and obesity. *Infect Immun* 1983; 39(1): 410-422.
- CDC Vaccine Information Statements Adenovirus VIS** Erişim tarihi: 17.03.2019
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/adenovirus.html>
- CDC Centers for Disease Control and Prevention** Erişim tarihi: 17.03.2019
<https://www.cdc.gov/adenovirus/about/prevention-treatment.html>

- Chambers C**, Fouts A, Dong F, Colclough K, Wang Z, Batish SD. et al. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center. *Pediatric Diabetes* 2016; 17: 360–367.
- Charles FB**. (Ed.) Tip 2 Diyabetin Tıbbi Tedavisi. (Çev. Ed: Özata M) 5.baskı, İstanbul, *Amerikan Diyabet Cemiyeti* 2004;11-2.
- Chen KW**, Boyko EJ, Bergstrom RW, Leonetti DL, Newell-Morris L, Wahl PW, Fujimoto WY. Earlier appearance of impaired insulin secretion than of visceral adiposity in the pathogenesis of NIDDM. 5 Year followup of initially nondiabetic Japanese American men. *Diabetes Care* 1995; 18:747.
- Chen M**, Zhu Z, Huang F, Liu D, Zhang T, Ying D, Wu J, Xu W. Adenoviruses associated with acute respiratory diseases reported in Beijing from 2011 to 2013. *PLoS ONE* 2015; 10(3)
- Chiu KC**, Province MA, Permutt MA. Glucokinase gene is genetic marker for NIDDM in American blacks. *Diabetes* 1992; 41:843.
- Clement K**, Boutin P, Froguel P. Genetics of obesity. *American Journal of Pharmacogenomics* 2002; 2: 177-187.
- Clemmons NS**, McCormic ZD, Gaydos JC, Hawksworth AW, and Jordan NN. Acute respiratory disease in US Army trainees 3 years after reintroduction of adenovirus vaccine. *Emerg Infect Dis* 2017; 23(1): 95–98.
- Cole TJ**, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *British Medical Journal* 2000; 320: 1240-1243.
- Cook JT**, Hattersley AT, Christopher P, et al. Linkage analysis of glucokinase gene with NIDDM in Caucasian pedigrees. *Diabetes* 1992; 41:1496.
- Darko SN**, Yar DD, Owusu-Dabo E, Awuah AA, Dapaah W, Addofoh N, Samson P. et al. Variations in levels of IL-6 and TNF- α in type 2 diabetes mellitus between rural and urban Ashanti region of Ghana. *BMC Endocrine Disorders* 2015; 15:50.
- Detwiler LA** Scrapie *Off Int Epizoot* 1992. 11 (2): 491–537.
- Dhurandhar NV**, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA. Avian adenovirus leading to pathognomic obesity in chickens. *Bombay Veterinary College* 1990; 2: 131-132.
- Dhurandhar NV**, Kulkarni P, Ajinkya SM, Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Veterinary Microbiology* 1992; 31(2–3): 101–107.

- Dhurandhar NV**, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew GF, Cook ME, Atkinson RL. Increased adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24 (8): 989-996.
- Dhurandhar NV**. Infectobesity: obesity of infectious origin. *J Nutr* 2001; 131(10): 2794-2797.
- Dhurandhar NV**, Whigham LD, Abbott DH, Schultz-Darken NJ, Israel BA, Bradley SM et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr* 2002;132(10): 3155-3160.
- Donohoue P**. Obesity. 17 Bask1. Philadelphia, WB Saunders, 2004: 173- 177.
- Duncan BB**, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Lowgrade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003; 52:1799.
- Ebner K**, Suda M, Watzinger F, Lion T. Molecular detection and quantitative analysis of the entire spectrum of human adenoviruses by real-time PCR assay. *J Clin Microbiol* 2005; 3049-3053.
- Echavarría MS**, Ray SC, Ambinder R, Dumler JS, Charache P. PCR detection of adenovirus in a bone marrow transplant recipient: hemorrhagic cystitis as a presenting manifestation of disseminated disease. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 686–689.
- Echavarría M**. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(4): 704.
- Enriori PJ**, Evans Ae, Sinnayah P, Cowley mA. Leptin resistance and obesity. *Obesity* 2006; 5:254-258.
- Ergin S**, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U. et al. The role of adenovirus 36 as a risk factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microb Pathog* 2015; 80: 57-62.
- Ersoy C**, Imamoglu S, Tuncel E, Erturk E, Ercan I. Comparison of the factors that influence obesity prevalence in three district municipalities of the same city with different socioeconomical status: a survey analysis in an urban Turkish population. *Preventive Medicine* 2005; 40: 181-188.
- Ersoy R**, Çakır B. Obezite. *Turkish Medical Journal* 2007; 1: 109-111.
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus**, 2003
Erişim tarihi: 17.03.2019

<https://pdfs.semanticscholar.org/8ce4/4619ac14072980dc21902e2151b67cdb578b.pdf>

Evelyn M, Sharon L, Ludwig J. Reemergence of adenovirus type 4 acute respiratory disease in military trainees: Report of an outbreak during a lapse in vaccination. *J Infect Dis* 1999; 179: 1531–1533.

FDA Professional Drug Information Erişim tarihi: 17.03.2019

<https://www.drugs.com/cdi/ribavirin.html>

Febbraio MA, Hiscock N, Sacchetti M, Fischer CP, Pedersen BK. Interleukin-6 is a novel factor mediating glucose homeostasis during skeletal muscle contraction. *Diabetes* 2004; 53: 1643–1648.

Fischer CP. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 2006;12: 6–33.

Fox KR, Hillsdon M. Physical activity and obesity. *Obesity Reviews* 2007; 8: 115-121.

Froguel P, Zoual H, Vionnet N, Velho G, Vaxillaire M, Sun F. et al. Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 328:697.

Frühbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrel MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signalling in energy metabolism regulation. *Am J Physical Endocrine Metab* 2001; 280: 827-847.

Fujimoto T, Okafuji T, Okafuji T, Ito M, Nukuzuma S, Chikahira M, Nishio O. 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* 2004; 42: 5489–5492.

Furukawa Y, Tamura Y, Takeno K, Funayama T, Kaga H, Suzuki R, Watanabe T, Takehi S, Kanazawa A, Kawamori R, Watada H. Impaired peripheral insulin sensitivity in non-obese Japanese with type 2 diabetes mellitus and fatty liver. *J Diabetes Investig* 2017; 9(3): 529–535.

Gabbert C, Donohue M, Arnold J, Schwimmer JB. Adenovirus-36 and obesity in children and adolescents. *Pediatrics* 2010; 126(4): 721-726.

Ganapathi L, Arnold A, Jones S, Patterson A, Graham G, Harper M, Levy O. Use of cidofovir in pediatric patients with adenovirus infection. *F1000 Research* 2016; 5:758.

Goldstein JB ve Müller-Wieland D. Tip 2 Diyabet. (Çev. ed: Akman C) A. Martin Dunitz London and New York, 1. baskı, 2004; 3-11.

- Goossens GH**, Blaak EE, Arner P, Saris WH, van Baak MA. An-giotensin II: a hormone that affects lipid metabolism in adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31:382-384.
- Goossens VJ**, De Jager SA, Grauls GE, Gielen M, Vlietinck RF, Derom CA et al. Lack of evidence for the role of human adenovirus-36 in obesity in a European cohort. *Obesity* 2011; 19(1): 220–221.
- Grant SF**, Thorleifsson G, ReynisdottiriI, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7 like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2006; 38:320.
- Gregor MF** and Hotamisligil GS. Thematic review series: Adipocyte biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J Lipid Res* 2007; 48(9): 1905-1914
- Haffner S**, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005; 54:1566.
- Haffner SM**, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to the 7 year risk of NIDDM in Mexican Americans. *Diabetes* 1995; 44:1386.
- Hamed EA**, Zakary MM, Ahmed NS, Gamal RM. Circulating leptin and insulin in obese patients with and without type 2 diabetes mellitus: relation to ghrelin and oxidative stress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):434-441.
- Hammond GW**, Hazelton PR, Chuang I, Klisko B. Improved detection of viruses by electron microscopy after direct ultracentrifuge preparation of specimens. *J Clin Microbiol* 1981; 14:210-21.
- Hani EH**, Stoffers DA, Chèvre JC, Durand E, Stanojevic V, Dina C, Habener JF, Froguel P. Defective mutations in the insulin promoter factor-1 (IPF-1) gene in late onset type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104.
- Haque E**, Banik U, Monwar T, Anthony, Adhikary AK. Worldwide increased prevalence of human adenovirus type 3 (HAdV-3) respiratory infections is well correlated with heterogeneous hypervariable regions (HVRs) of hexon. *PLoS ONE* 2018; 13(3).
- Hart AW**, Baeza N, Apelqvist A, Edlund H. Attenuation of FGF signalling in mouse beta cells leads to diabetes. *Nature* 2000; 408:864.

- Henry RR**, Scheaffer L, Olefsky JM. Glycemic effects of intensive caloric restriction and socaloric refeeding in noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:91.
- Heredia FP**, Martinez SG, Marcos A. Chronic and degenerative diseases Obesity, inflammation and the immune system. *Proc Nutr Soc* 2012; 71(2): 332-338.
- Hernández HR**, Simental-Mendía LE, Ramírez GR and Reyes-Romero MA. Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation. *Int J Endocrinology* 2013; 2013.
- Hirosumi J**, Tuncman G, Chang L, Görgün CZ, Uysal KT, Maeda K, et al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance. *Nature* 2002; 420:333.
- Hotamisligil GS**, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993; 259(5091): 87-91.
- Hotamisligil GS**, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor α : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271 – 1278.
- Hotamisligil GS**, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 1995; 95: 2409 – 2415.
- Hotamisligil GS**. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
- Huang YC**, Huang SL, Chen SP, Huang YL, Huang CG, Tsao KC, Lin TY. Adenovirus infection associated with central nervous system dysfunction in children. *J Clin Virol* 2013;57(4):300-304.
- IDF** International Diabetes Federation IDF Diabetes Atlas 2013 Erişim tarihi: 17.03.2019 <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>
- Jaleel F**, Jaleel A, Aftab J, Rahman MA. Relationship between adiponectin, glycemic control and blood lipids in diabetic type 2 postmenopausal women with and without complication of ischemic heart disease. *Clin Chim Acta* 2006;370(1-2):76-81.
- Jung UJ** and Choi MS. 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* 2014; 15: 6184-6223.

- Kadowak T**, Yamauch T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116:1784.
- Kahn SE** and Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:1725.
- Kanety H**, Feinstein R, Papa MZ, Hemi R, Karasik A. Tumor necrosis factor alpha-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Possible mechanism for suppression of insulin stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *J Biol Chem* 1995; 270: 23780 – 23784.
- Kant JA**. DNA restriction enzymes and RFLPs in medicine. *Met Biochem Anal* 1992 36: 129-149.
- Karamese M**, Altoparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect* 2015;143: 3550-3556.
- Kayaalp SO**. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 2. Cilt, 8. Baskı, Hacettepe-Taş Kitabevi, Ankara, 1998; 1241.
- Kennedy A**, Gettys TW, Watson P, Wallace P, Ganaway Q, Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *J Clin Endocrinol and Metab* 1997; 82: 1293-1300.
- Kern PA**, Saghizadeh M, Ong J, Bosch R, Deem R, Simsolo R. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995; 95: 2111 – 2119.
- Kern PA**, Subramanian R, Chunling LI, Linda W, and Gouri R. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280:745-51.
- Kim YS**, Carp RI, Callahan SM, Wisniewski HM. Scrapie-induced obesity in mice. *J Infect Dis* 1987;156(2):402-405.
- Klein BE**, Klein R, Moss SE, Cruickshanks KJ. Parental history of diabetes in a population based study. *Diabetes Care* 1996; 19:827.
- Kocazeybek B**, Saribas S, Ergin S. The role of Ad-36 as a risk factor in males with gynecomastia. *Med Hypotheses* 2015; 85(6): 992-996.

- Koneman EW**, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color atlas and textbook of diagnostic microbiology, 5th ed, Philadelphia, Lippincott 1997; 1177–1293.
- Krempler F**, Esterbauer H, Weitgasser R, Ebenbichler C, Patsch JR, Miller K. et al. A functional polymorphism in the promoter of UCP2 enhances obesity risk but reduces type 2 diabetes risk in obese middle-aged humans. *Diabetes* 2002; 51: 3331-3335.
- Langley JM**. Adenoviruses. *Pediatr Rev* 2005; 26: 244-249.
- Lawrence JM**, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008;31(5):899-904.
- Lin YJ**, Shaw TG, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Wang LY, et al. Chronic hepatitis C virus infection and the risk for diabetes: a community-based prospective study. *Liver Int* 2016; 92:279–82.
- Liu Y**, Palanivel R, Rai E, Park M, Gabor TV, Xu A. Sweeney G. Adiponectin Stimulates Autophagy and Reduces Oxidative Stress to Enhance Insulin Sensitivity During High-Fat Diet Feeding in Mice. *Diabetes* 2015; 64(1): 36-48.
- Ljungman P**, Ribaud P, Eyrich M, Matthes-Martin S, Einsele H, Bleakley M, et al. Cidofovir for adenovirus infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a survey by the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 481–486.
- Lukaski HC**. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987; 46: 537-556.
- Lundstrom K**. and Boulikas T. Viral and non-viral vectors in gene therapy: technology development and clinical trials. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2(5):471-86.
- Lyons MJ**, Faust IM, Hemmes RB, Buskirk DR, Hirsch J, Zabriskie JB. A virally induced obesity syndrome in mice. *Science* 1982; 216(4541):82-85.
- Malnick SD**, Knobler H. The medical complications of obesity. *Quarterly Journal of Medicine* 2006, 99: 565-579.
- Marti A**, Morell- Azanza L, Rendo- Urteaga T, García- Calzón S, Ojeda- Rodríguez A Martín- Calvo N, et al. Serum and gene expression levels of CT- 1, IL- 6,

- and TNF- α after a lifestyle intervention in obese children. *Pediatric Diabetes* 2018;1–6.
- Matsubara M**, Maruoka S, Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration normal-weight and obese women. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 173-180.
- Matsumoto Y**, Yamada H, Funazaki S, Suzuki D, Kakei M, Hara K. Effect of Liraglutide on Type B Insulin Resistance Syndrome and insulin allergy in Type 2 Diabetes: A case report. *Diabetes Ther* 2017; 8(5):1191-1194.
- McFarlane WM**, Frayling TM, Ellard S, Evans JC, Allen LI, Bulman MP et al. Missense mutations in the insulin promoter factor 1 gene predispose to type 2 diabetes. *J Clin Invest* 1999; 104: 33.
- McGregor RA**, Kwon EY, Shin SK, Jung UJ, Kim E, Park JH. Time-course microarrays reveal modulation of developmental, lipid metabolism and immune gene networks in intrascapular brown adipose tissue during the development of diet-induced obesity. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:1524-1531.
- McLaughlin-Drubin ME** and Munger K. Viruses Associated with Human Cancer. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1782(3): 127–150.
- Mehta S** ve Farmer JA. Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007; 9: 134-138.
- Meier U** and Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Reivew Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chermistry* 2004; 50(9) 1511-1525.
- Mergen M**, Mergen H, Ozata M, Oner R, Oner C. A novel melanocortin 4 receptor (MC4R) gene mutation associated with morbid obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3448-3451.
- Mohammed-Ali V**, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yutkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6 but not tumour necrosis factor- α , in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4196-4200.
- Montague CT**, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.

- Montesi L**, El Ghoch M, Brodosi L, Calugi S, Marchesini G and Grave RD. Long-term weight loss maintenance for obesity: a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016; 9: 37–46.
- Moran A**, Zhang HJ, Olson LK, Harmon JS, Poitout V, Robertson RP. Differentiation of glucose toxicity from beta cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT T15. *J Clin Invest* 1997; 99:534.
- Moriya M**, Okumara T, Takahashi N, Yamagata K, Motomura W, Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1999; 43: 187-191.
- Murray PR**, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology*. 5th ed: Philadelphia; Elsevier Inc 2005; 533-539.
- Na HN** and Nam JH. Infectobesity: a new area for microbiological and virological research. *J Bacteriol Virol* 2011; 41(2): 65-76.
- Na HN** and Nam JH. Adenovirus 36 as an obesity agent maintains the obesity state by increasing MCP-1 and inducing inflammation. *J Infect Dis* 2012; 205(6):914-922.
- Narayan O**, Herzog S, Frese K, Scheefers H, Rott R. Behavioral disease in rats caused by immunopathological responses to persistent borna virus in the brain. *Science* 1983; 220 (4604): 1401-1403.
- Nicholson T**, Church C, Baker DJ and Jones SW. The role of adipokines in skeletal muscle inflammation and insulin sensitivity. *Int J Inflamm* 2018; 15:9.
- Odeleye OE**, de Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes* 1997; 46:1341.
- Ohtsubo K**, Takamatsu S, Minowa MT, et al. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell* 2005; 123:1307.
- Ogden CL**, Lamb MM, Carroll MD, Flegal KM. Obesity and socioeconomic status in adults: United States, 2005-2008. *National Center for Health Statistics Data Brief* 2010: 1-8.

- Ozcan U**, Cao Q, Yılmaz E, Lee AH, Iwakoshi NN, Ozdelen E et al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action and type 2 diabetes. *Science* 2004; 306(5695): 457- 461.
- Öztoran S**. İlköğretim Çağındaki Çocuklarda Obezite Prevalansının Belirlenmesi ve Risk Faktörlerinin Araştırılması. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006; 2: 11-14.
- Özçam H**. Tip 2 diyabetli obez ve obez olmayanlarda leptin ve adiponektin düzeylerinin insülin direnci ile ilişkisi. Uzmanlık tezi. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi. İstanbul 2009.
- Parlak A** ve Çetinkaya S. Çocuklarda Obezitenin Oluşumunu Etkileyen Faktörler. *Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi* 2007; 2: 27-33.
- Pasarica M**, Shin AC, Yu M, Yang HMU, Rathod M, Jen C. Human adenovirus 36 induces adiposity increases insulin sensitivity and alters hypothalamic monoamines in rats. *Obesity* 2006; 14 (11): 1905-1913.
- Pasarica M**, Mashtalir N, Mc Allister EJ, Kilroy GE, Koska J, Permana P. et al. Adipogenic human adenovirus Ad-36 induces commitment differentiation and lipid accumulation in human adipose derived stem cells. *Stem Cells* 2008; 26(4): 969-978.
- Pehler-Harrington K**, Khanna M, Waters CR, Henrickson KJ. Rapid detection and identification of human adenovirus species by adenoplex, a multiplex PCR-enzyme hybridization assay. *J Clin Microbiol* 2004; 42(9): 4072-4076.
- Pradhan AD**, Manson JE, Rifkin N, Buring JE, Ridker PM. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286:327.
- Rabe K**, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14:741-751.
- Ramakrishnan MA**. Determination of 50% endpoint titer using a simple formula. *World J Virol* 2016; 5(2): 85-86
- de Rekeneire N**, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2006; 29:1902.
- Rivera S**, Wellehan JF, McManamon R, Innis CJ, Garner MM, Raphael BL. et al. Systemic adenovirus infection in Sulawesi tortoises (*Indotestudo forsteni*) caused by a novel siadenovirus. *J Vet Diagn Invest* 2009; 21(4): 415-26.

- Roba LA**, Kowalski RP, Gordon AT, Romanowski EG, Gordon YJ. Adenoviral ocular isolates demonstrate serotype-dependent differences in in vitro infectivity titers and clinical course. *Cornea* 1995;14(4):388-93.
- Robinson C** ve Echavarria M. Adenoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*, 9th ed. Washington: ASM Press 2007; 1589-600.
- Robinson CM**, Singh G, Henquell C, Walsh MP, Peigue-Lafeuille H, Seto D et al. Computational analysis and identification of an emergent human adenovirus pathogen implicated in a respiratory fatality. *Virology* 2011; 409(2): 141–147.
- Rocholl C**, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. *Pediatrics* 2004; 113: 51-56.
- Rogers PM**, Fusinski KA, Rathod MA, Loiler SA, Pasarica M, Shaw MA et al. Human adenovirus Ad-36 induces adipogenesis via its E4 orf-1 gene. *Int J Obes* 2008; 32(3): 397-406.
- Rowe WP**, Huebner RJ, Gilmore LK, Parrott RH, Ward TG. Isolation of a Cytopathogenic Agent from Human Adenoids Undergoing Spontaneous Degeneration in Tissue Culture. *Exp Biol Med (Maywood)* 1953; 84(3): 570-573
- Rudolph AM**, Kamei KR, Overby JK. Rudolph's Fundamentals of Pediatrics Çeviri: Yurdakök M. 1 th ed. Ankara, Öncü Basımevi, 2003: 12-71.
- Russell WC**. Update on adenovirus and its vectors. *J Gen Virol* 2000; 81(11): 2573-2604.
- Russell WC**. Adenoviruses: update on structure and function. *J Gen Virol* 2009; 90(1): 1-20.
- Ruuskanen O**, Meurman O, Akusjärvi G. Adenoviruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editors. *Clinical Virology*, 2th ed. Washington: ASM Press 2002; 515–535.
- Rutala WA**, Peacock JE, Gergen MF, Sobsey MD, Weber DJ. Efficacy of hospital germicides against adenovirus 8, a common cause of epidemic keratoconjunctivitis in health care facilities *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50(4): 1419-1424.
- Saltiel AR**. and Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2017; 27(1), 1-4.
- Satman İ**, Alagöl F, Ömer B, Kalaca S, Tütüncü Y, Çolak N. ve ark. Türkiye

Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması-II (TURDEP-II). Erişim tarihi: 17.03.2019

<https://docplayer.biz.tr/6823167-Turkiye-diyabet-prevalans-calismalari-turdep-i-ve-turdep-ii.html>

- Saxena R**, Voight BF, Lyssenko V, Burt NP, de Bakker PI, Chen H et al. Genome wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science* 2007; 316:1331.
- Scott LJ**, Mohlke KL, Bonnycastle LL, Willer CJ, Li Y, Duren WL. et al. A genome wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316:1341.
- Seufert J**, Kieffer TJ, Leech CA, Holz GG, Moritz W, Ricordi C, Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 670-676.
- Sigal RJ**, El-Hashimy M, Martin BC, Soeldner JS, Krolewski AS, Warram JH. Acute postchallenge hyperinsulinemia predicts weight gain: a prospective study. *Diabetes* 1997; 46:1025
- So PW**, Herlihy AH, Bell JD. Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(6):603–606.
- Spranger J**, Kroke A, Mohlig M, Hoffmann K, Bergmann MM, Ristow M. et al. Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)- Potsdam Study. *Diabetes* 2003; 52:812–817.
- Steinthorsdottir V**, Thorleifsson G, Reynisdottiri I, Benediktsson R, Jonsdottir T, Walters GB et al. A variant in CDKAL1 influences insulin response and risk of type 2 diabetes. *Nat Genet* 2007; 39:770.
- Stejskal D**, Ruzicka V, Adamovska S, Jurakavo R. Adiponectin concentrations as a criterion of metabolic control in persons with type 2 diabetes mellitus? *Biomed Papers* 2003; 147(2), 167-172.
- Stoffers DA**, Ferrer J, Clarke WL, Habener JF. Early on settype II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet* 1997; 17:138.

- Sullivan PW**, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes related cardiovascular comorbidities in the U.S, 2000-2002. *Diabetes Care* 2005; 28:1599-1603.
- Swaroop JJ**, Rajarajeswari D and Naidu JN. Association of TNF- α with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Med Res* 2012; 135(1): 127-130.
- Swenson PD**, Lowens MS, Celum CL, Hierholzer JC. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 1995 Oct; 33(10): 2728–2731.
- Tabák AG**, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009; 373:(9682) 2215-2221.
- Tangvarasittichai S.** and Pongthaisong S. Tumor Necrosis Factor-A, Interleukin-6, C-Reactive Protein Levels and Insulin Resistance Associated with Type 2 Diabetes in Abdominal Obesity Women. *Indian J Clin Biochem* 2016;31(1) 68–74.
- Taylor SI.** Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science* 1996; 274: 1151-1152.
- Taylor RW**, Jones IE, Williams SM, Goulding A. Evaluation of waist circumference, waist-to-hip ratio, and the conicity index as screening tools for high trunk fat mass, as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, in children aged 3-19 y. *Am J Clin Nutr* 2000;72: 490-495.
- T.C. Sağlık Bakanlığı.** Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı 2010-2014. Erişim tarihi: 17.03.2019
<http://dosyahsm.saglik.gov.tr/Eklenti/1507,turkiye-saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-programipdf.pdf?0>
- Thorens B.** A toggle for type 2 diabetes? *N Engl J Med* 2006; 354:1636.
- Thrusfield, M.** Veterinary epidemiology First edition 1986 by Butterworth & Co. (Publishers) Ltd.
- Tiemessen CT.** and Kidd AH. Adenovirus Type 40 and 41 Growth In Vitro: Host Range Diversity Reflected by Differences in Patterns of DNA Replication *J Virol* 1994; 68(2) 1239-1244.
- Tsutsumi H**, Ouchi K, Ohsaki M, Yamanaka T, Kuniya Y, Takeuchi Y. et al. Immunochromatographic test for rapid diagnosis of adenovirus respiratory tract

- infections: comparison with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol* 1999; 37(6): 2007-2009.
- Trovato GM**, Castro A, Tanzuso A, Garozzo A, Martines GF, Pirri C et al. Human obesity relationship with Ad36 adenovirus and insulin resistance. *Int J Obes* 2009; 33(12):1402-1409.
- TÜİK** Türkiye İstatistik Kurumu Türkiye Sağlık Araştırması, 2016 Erişim tarihi: 15.04.2019 <http://www.tuik.gov.tr/PdfGetir.do?id=24573>
- T.C. Sağlık Bakanlığı** Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Türkiye Sağlıklı Beslenme Ve Hareketli Hayat Programı 2014 Erişim tarihi: 15.04.2019
<https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-hareketli-hayat-db/Fiziksel-Aktivite/Politika-ve-Stratejiler/turkiye-saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-programi-2014-2017.pdf>
- Valdes O**, Acosta B, Savon C, Piñón A, GoyenecheaA, Palerm L. et al. P1552 Myocarditis heart failure associated with Adenovirus infection. *Int J Antimic Agen* 2007; 29(2) 435.
- Van Doornum GJ.** and De Jong JC. Rapid Shell Vial Culture Technique for Detection of Enteroviruses and Adenoviruses in Fecal Specimens: Comparison with Conventional Virus Isolation Method. *J Clin Microbiol* 1998 36(10): 2865–2868.
- Van Ginneken V**, Sitnyakowsky L, Jeffery JE. Infectobesity: viral infections (especially with human adenovirus-36: Ad-36) may be a cause of obesity. *Medical Hypotheses* 2009; 72: 383-388.
- Van Loan MD** ve Mayclin PL. Body composition assessment: dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) compared to reference methods. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46: 125-130.
- Vandanmagsar B**, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL. et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med* 2011; 17:179.
- Vangiparum SD**, Sheele J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res* 2004; 12(5): 770-777.
- Virus Taxonomy:** 2018 Release EC 48, Budapest, Hungary 15.04.2019
https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report

- Vozarova B**, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High white blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:455.
- Walsh PM**, Seto J, Liu EB, Dehghan S, Hudson NR, Lukashov AN, Ivanova O, Chodosh J, Dyer DW, Jones MS, Seto D. Computational Analysis of Two Species C Human Adenoviruses Provides Evidence of a Novel Virus. *J Clin Microbiol* 2011; 49(10): 3482–3490
- Wang J**, Yuan Y, Cai R, Huang R, Tian S, Lin H, Guo D and Wang S. Association between plasma levels of PAI-1, tPA/PAI-1 molar ratio, and mild cognitive impairment in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Alzheimers Dis* 2018; 63(2) 835-845.
- Warne JP**. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003; 177:351-355.
- Weyer C**, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1999; 104:787.
- Whigham LD**, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses in vivo and in vitro in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290(1): 190–194.
- WHO** Definition, Diagnosis and Classification Of Diabetes Mellitus and its Complications, Report of WHO Consultation 1999 Erişim Tarihi: 17.03.2019 https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf;jsessionid=1F1F37349036B927104BFB505FD78D55?sequence=1
- WHO** Obesity and Overweight Fact Sheet July 2018, WHO Fact Sheets, Erişim: 11.03.2009 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- WHO** World Health Statistics: 2018 Monitoring Health For The Sdgs. Erişim: 11.03.2009 https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2018/en/
- Willke Topçu A**, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri 2008; 1696-700.
- Yamauch T**, Kamon J, Wak H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K. et al. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med* 2001; 7:941.

- Yapar M**, Aydogan H, Pahsa A, Besirbellioglu BA, Bodur H, Basustaoglu AC et al. Rapid and quantitative detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by one-step real-time reverse transcriptase PCR. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58(6):358-362.
- Yenigün M**. Her yönüyle Diyabetes Mellitus. Nobel Tıp Kitabevi 2001 (2. Baskı); 51-61, 63-67, 69-81, 215-217, 237-43, 382-389.
- Yuen DY**, Dwyer RM, Matthews VB, Zhang L, Drew BG, Neill B, Kingwell BA. et al. Interleukin-6 attenuates insulin-mediated increases in endothelial cell signaling but augments skeletal muscle insulin action via differential effects on tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes* 2009; 58: 1086–1095.
- Zeggini E**, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H. et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science* 2007; 316(5829):1336-41.
- Zimmet PZ**, Tuomi T, Mackay R, Rowlwy MJ, Knowles W, Cohen M, Lang DA. Latent autoimmune diabetes mellitus in adults (LADA): the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulin dependency. *Diabet Med* 1994; 11(3):299-303.
- Zhang Y**, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372:425-432.
- Zulet MA**, Puchau B, Navarro C et al. Inflammatory biomarkers: The link between obesity and associated pathologies. *Nutr Hosp* 2007; 22: 511-527.

FORMLAR

ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

1. Bu çalışma ulusal bir araştırma konusudur.
2. Araştırmamızda obez tanısı alan diyabetik erişkinlerde **Adenovirus 36'ya karşı gelişen nötralizan antikorların varlığını, leptin, adiponektin, IL-6 ve TNF- α 'nın kandaki seviyesini belirlemeye** yönelik serolojik testleri (sırasıyla serum nötralizasyon testi, ELISA) yapmayı hedefliyoruz.
3. Araştırmamız kapsamında, araştırma öncesinde, araştırma sürecinde veya sonrasında size aldığınız tedavi dışında herhangi bir tedavi veya cerrahi bir müdahale uygulanmayacaktır.
4. Rutin biyokimyasal tetkikleriniz sırasında sizden kan örnekleri alımı dışında size hiçbir invazif işlem uygulanmayacaktır. Zaten rahatsızlığınızdan dolayı başvurduğunuzda, kesin tanı alabilmeniz için yapılması gerekli olan bu rutin biyokimyasal işlemler sırasında sizden alınan kan örneklerinde klinik değerlendirmeniz yapıp, tanınız konulduktan sonra, şayet artarsa, kan örneğinizin çöpe gidecek olan yani artan kısmını araştırmamızda incelemek üzere talep ediyoruz.
5. Araştırmamız sırasında sizin üsteleneceğiniz herhangi bir maddi veya manevi sorumluluğunuz olmayacaktır.
6. Araştırmamızda, sizden rutin biyokimyasal tetkikleriniz sırasında alınacak olan kan örneğinizde obeziteye neden olduğu ileri sürülen Adenovirus 36 isimli virusa karşı oluşan antikorları saptamak ve yine obez kişilerde saptanan leptin, adiponektin, IL-6 ve TNF- α 'nın durumunu incelemek üzere serolojik test yöntemlerinden yararlanacağız. Kan örneğiniz çalışıldıktan sonra kesinlikle başka hiçbir amaçla kullanılmayacaktır. Kan örneğiniz araştırmanın hemen sonrasında imha edilecektir.

7. Kendi rahatsızlığınız sırasında yapılacak olan rutin biyokimyasal tetkikleri için kullanıldıktan sonra eğer artarsa çöpe atılmak üzere olan kan örneğiniz “OBEZİTE - METABOLİK HASTALIK İLİŞKİSİ: OBEZİTEYE BAĞLI TİP 2 DİYABET GELİŞEN ERİŞKİNLERDE ADENOVİRUS 36’NİN ROLÜ” adlı çalışmamızda kullanılacaktır. Zaten rutin tetkikleriniz için alınacak olan bu alınan kan örneği sizin sağlığınıza tehdit edecek miktarda olmayacak; günlük işlerinizi, gebelik ya da emzirme durumlarında fetüs ve süt çocuklarını etkilenmeyecektir.

8. Yapacağımız bir araştırma çalışması olacağından, size herhangi bir klinik yansıması olmayacaktır.

9. Rutin biyokimyasal tetkikleriniz için alınacak olan kan örneğinizin çöpe atılmak üzere olan kısmı araştırma için saklandıktan sonra size herhangi bir alternatif yöntem ya da ilaç tedavisi uygulaması yapılmayacaktır.

10. Araştırma için sizden hiçbir ücret talep edilmeyecektir. Size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kurumundan (SGK’dan) herhangi bir ücret alınmayacaktır.

11. Araştırmaya katılmanız tamamen sizin isteğinize bağlıdır ve istediğiniz zaman herhangi bir cezaya ya da yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkınızı kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

12. Araştırmaya katılmanız halinde İzleyiciler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer sağlık otoriteleri size ait orijinal tıbbi kayıtlara doğrudan erişebilecektir, bununla birlikte kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır, araştırmaya katılıp bu formu imzalamanız durumunda siz ya da yasal temsilciniz söz konusu erişime izin vermiş olacaksınız.

13. Kimliğinizi ortaya çıkaracak tüm kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak ve araştırma sonuçlarının yayınlanması durumunda dahi kimliğiniz gizli tutulacaktır.

14. Araştırma konusu kapsamında, araştırmaya katılmaya devam isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde size ya da yasal temsilcinize en kısa sũrede, zamanında bilgi verilecek ve çalışmadan ıkabileceksiniz.

15. Araştırma hakkında veya araştırmayla ilgili herhangi bir advers olay hakkında daha ayrıntılı bilgi edinebilmeniz için araştırmacılara; sorumlu araştırmacı Doç. Dr. Sevgi ERGİN'e 0533 332 18 77, Uzm. Dr. Mahir CENGİZ'e 0541 632 44 02 numaralı telefonlardan gũnũn 24 saati erişebileceksiniz.

16. Araştırmaya katılmanız durumunda sizden tedaviniz dışında gerekli olacak bir ek sũre talebimiz yoktur.

17. Araştırmaya katılması beklenen tahmini gũnũllũ sayısı 180 olarak belirlenmiştir.

18. Sizden aldığımız biyolojik materyalin (kan ۆrneęinizin) analizi İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakũltesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı ve İ.Ü. Veteriner Fakũltesi, Viroloji Anabilim Dalı'nda çalışılacak ve kan ۆrneęiniz ile yurtdışında herhangi bir çalışma yapılmayacaktır.

19. Bilgilendirilmiş Gũnũllũ Olur Formundaki bũtũn açıklamaları okudum. Bana yukarıda konusu ve açıklaması verilen araştırma ile ilgili yazılı ve sۆzlũ açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı. Araştırmaya gũnũllũ olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

- Evet
- Hayır

20. Sۆz konusu araştırmaya hiçbir baskı olmaksızın kendi arzumuyla katıldığımı beyan ederim.

- Evet
- Hayır

21. Araştırmaya katılan gönüllünün;

Adı-soyadı ve imzası:

Tarih:

Telefon numarası:

22. Araştırma ekibindeki sorumlu hekimin;

Adı-soyadı ve imzası: Uzm. Dr. Mahir CENGİZ

Tarih:

Telefon numarası: 0541 632 44 02

23. Gönüllünün yasal temsilcisinin;

Adı-soyadı ve imzası:

Tarih:

Telefon numarası:

24. “OBEZİTE - METABOLİK HASTALIK İLİŞKİSİ : OBEZİTEYE BAĞLI TIP 2 DİYABET GELİŞEN ERİŞKİNLERDE ADENOVİRUS 36’NİN ROLÜ” adlı araştırmanızda kullanılacak biyolojik örneğimin (kan örneğimin);

- Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

ETİK KURUL KARARI

Tarih ve Sayı: 07/09/2016-327745



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :83045809-604.01.02-
Konu :Yüks.lis.Öğr. Halit Tokman'nın
etik kurul kararı

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi :10.08.2016 tarih, 64414572-604.01.01-290951 sayılı yazı

Anabilim Dalınız öğretim üyesi **Doç.Dr.Sevgi ERGİN**'in danışmanlığında **Yüksek Lisans öğrencisi Halit TOKMAN**'ın yürütücülüğünde **Prof.Dr.Bekir S.KOCAZEYBEK**, **Prof.Dr.Hüseyin YILMAZ** ve **Uzm.Dr.Mahir CENGİZ**'in yardımcılıklarında "**Obezite-Metabolik Hastalık İlişkisi: Obeziteye Bağlı Tip 2 Diyabet Gelişen Erişkinlerde Adenovirus 36'nın Rolü**" başlıklı Yüksek Lisans Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri **06 Eylül 2016** tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup; Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) desteği alınması koşuluyla etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalı
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

e-İmzalı
Prof. Dr. Mehmet Yakup TUNA
Bölüm Başkanı

EK :
1 dosya elden teslim edilecektir.

Doğrulamak İçin:<http://194.27.128.66/envision.Sorgula/belgedogrulama.aspx?V=BEZEL44K9>

Ayrıntılı bilgi için irtibat : Güler SOYDANER Dahili : 22300

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/ İSTANBUL
Tel : 0 (212) 414 30 00 21107- 21108 Fax : 0 (212) 632 00 33
e-posta : ctfpersonel@istanbul.edu.tr Elektronik Ağ : www.istanbul.edu.tr

GİRİŞİMSSEL OLMAYAN İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ETİK KURUL DEĞERLENDİRME FORMU

ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, 34303 Kocamustafapaşa Fatih İstanbul
TELEFON	+90 (212) 414 32 52; 414 30 00/22300
FAKS	+90 (212) 632 00 40
E-POSTA	ctfetik@istanbul.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	OBEZİTE - METABOLİK HASTALIK İLİŞKİSİ : OBEZİTEYE BAĞLI TİP 2 DİYABET GELİŞEN ERİŞKİNLERDE ADENOVİRUS 36'NİN ROLÜ			
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI				
	SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI				
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Sevgi ERGIN			
	KOORDİNATÖRÜN UZMANLIK ALANI	Mikrobiyoloji			
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi			
	ARAŞTIRMA MERKEZİNİN AÇIK ADRESİ				
	BAŞVURULAN ETİK KURULUN ADI	Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	İ.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri			
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/>	DOKTORA TEZİ <input type="checkbox"/>	YÜKSEK LİSANS TEZİ <input type="checkbox"/>	AKADEMİK AMAÇLI <input checked="" type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	<input type="checkbox"/> Anket çalışması <input type="checkbox"/> Retrospektif (geriye dönük) araştırma <input checked="" type="checkbox"/> Girişimsel (invaziv) olmayan klinik araştırma <input type="checkbox"/> Rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyallerle (kan, idrar, gayta, doku, görüntü gibi) yapılan çalışma <input type="checkbox"/> Hemşirelik faaliyetlerinin sınırı içerisinde yapılan araştırma <input type="checkbox"/> Vücut fizyolojisi çalışması <input type="checkbox"/> Antropometrik ölçümlere dayalı çalışma <input type="checkbox"/> Yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi çalışması DİĞER <input type="checkbox"/> Diğer ise belirtiniz:			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	DİĞER			Açıklama:

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: A-17	Tarih: 06 Eylül 2016
	Doç.Dr.Sevgi ERGİN'in danışmanlığında Yüksek Lisans öğrencisi Halit TOKMAN'ın yürütücülüğünde Prof.Dr.Bekir S.KOCAZEYBEK, Prof.Dr.Hüseyin YILMAZ ve Uzm.Dr.Mahir CENGİZ'in yardımcılıklarında yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

ÇALIŞMA ESASI	İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI: Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR	

ETİK KURUL ÜYELERİ						
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *	Katılım **	İmza
Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR (Başkan)	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mehmet Faik ÖZÇELİK (Başkan Yard.)	Genel Cerrahi	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Muhlis Cem AR (Raportör)	İç Hastalıkları Hematoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Zeki ÖNGEN	Kardiyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Öner SÜZER	Farmakoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nurten Uzun ADATEPE	Nöroloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ertan YURDAKOŞ	Fizyoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Ayşe Pervin Sutaş BOZKURT	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Kongrede
Prof. Dr. Gülten DİNÇ	Deontoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	Kongrede
Doç. Dr. Suphi VEHİD	Halk Sağlığı	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Zeynep Hande TURNA	İç Hastalıkları Medikal Onkoloji	İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mutlu NİYAZOĞLU	İç Hastalıkları	İst. Eğitim ve Araştırma Hast.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Ayfer DİKMEN	Ticaret ve Sağlık Hukuku	Serbest Hukuk Bürosu	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Zümrüt GAMLİ	Emekli Öğretmen	Sivil Üye	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* :Araştırma ile İlişki

** :Toplantıda Bulunma

PATENT HAKKI İZİNİ

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

OBEZİTEYE BAĞLI TİP 2 DİYABET GELİŞEN ERİŞKİNLERDE ADENOVİRUS 36'NİN ROLÜ

ORIJINALLIK RAPORU

%8	%6	%3	%3
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.turkendokrin.org İnternet Kaynağı	%1
2	acikerisim.deu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
3	"Poster Özetleri / Poster Abstracts", Turkish Journal of Biochemistry, 2015 Yayın	<%1
4	acikerisim.pau.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
5	i.npust.edu.tw İnternet Kaynağı	<%1
6	Submitted to Trakya University Öğrenci Ödevi	<%1
7	Submitted to TechKnowledge Turkey Öğrenci Ödevi	<%1
8	dogrusunuogren.com İnternet Kaynağı	<%1

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Halit	Soyadı	TOKMAN
Doğ.Yeri	Zeytinburnu	Doğ.Tar.	06.08.1992
Uyruğu	T.C	TC Kim No	62473158220
Email	halit.tokman@gmail.com	Tel	05432624637

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.	İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü	2019
Lisans	Gebze Yüksek Teknoloji Enstitüsü	2014
Lise	Küçükçekmece Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.			-
2.			-
3.			-

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	KPDS/ÜDS Puanı	(YDS) Puanı
İngilizce	iyi	iyi	iyi		68,75

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82,19	82,04	70,43
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	Çok iyi

Yayımları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

- Sadi Sun yoğun Bakım Ünitesinde Karbapenem Dirençli Enterik Bakterilerin Kolonizasyonu ile Bakteriyemisi arasındaki ilişkinin Araştırılması (KLİMİK 2017, Antalya)
- Pediyatrik Yoğun Bakım Ünitesinde Karbapenem Dirençli enterik Bakterilerin Kolonizasyonu ile Bakteriyemisi Arasındaki İlişkinin Araştırılması (KLİMİK 2017, Antalya)

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

- Bilgi ve iletişim teknolojileri