

AdV-36 Seropozitif Olan Obez Hastalarda Önemli Bir Sorun: Leptin Direnci

An Important Problem in AdV-36 Seropositive Obesity Patients: Leptin Resistance

Özge ALTINOK¹(ID), Turan Onur BAYAZIT²(ID), Süleyman BÜYÜKAŞIK³(ID), Ali AĞAÇFİDAN⁴(ID), Halil ALIŞ³(ID)

¹ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Türkiye.

² İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji & Biyofizik Anabilim Dalı, İstanbul.

² İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Department of Physiology & Biophysics, İstanbul, Türkiye.

³ İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medical Park Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul.

³ İstanbul Aydın University Faculty of Medicine, Medical Park Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Türkiye.

⁴ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

⁴ İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, İstanbul, Türkiye.

*Bu çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2021/08).

**Bu çalışmanın bir kısmı, birinci yazarın İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Programı doktora tez çalışmasıdır.

Makale Atfı: Altınok Ö, Bayazit TO, Büyükaşık S, Ağaçağdan A, Alış H. AdV-36 seropozitif olan obez hastalarda önemli bir sorun: Leptin direnci. Mikrobiyol Bul 2023;57(4):568-579.

ÖZ

Adenovirüsler; doğrusal çift iplikli DNA içeren, zarfsız, ikozahedral simetrik olup 30-40 adet protein kodlayan 36 kb büyüklüğünde genoma sahip virüslerdir. Latince'de "obeziteus" kelimesi, "yemekten dolayı" anlamına gelmektedir. Obezite kavramı, sağlığı bozabilecek düzeyde aşırı yağ birikimiyle fiziksel ve psikolojik sorunlara zemin hazırlayan bir enerji metabolizması patolojisidir. Cinsiyet ve yaştan etkilenmeyen vücut kitle indeksi (VKİ), popülasyon düzeyinde aşırı kilo ve obezitenin en yararlı göstergesidir. Enfektobezite kavramı, ilk olarak 1978 yılında obezite vakalarında virüslerin de rol alabileceğini gösteren verilerden sonra ortaya atılmıştır. Aynı yıl, enterit yakınmasıyla hastaneye başvuran diyabet hastası altı yaşında bir kız çocuğunun gaitasından adenovirüs 36 (AdV-36) izole edilmiştir. Obezite açısından önemli olan adipokinlerden biri de leptindir. Leptin, hipotalamus üzerine negatif "feedback" etki göstererek gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenler. Açlık ve tokluk sinyallerinin oluşturulması ile enerji metabolizmasını akut olarak düzenleyen bir sensör görevi gören leptin, aynı zamanda beslenme durumuna göre plazmadaki kendi konsantrasyonunu ayarlayarak vücut yağ miktarı ve kişinin olması gereken ağırlığını düzenlemektedir. Bireyin vücut ağırlığındaki ve metabolik durumundaki değişiklikler sıklıkla akut veya kronik enflamatuvar süreçlerle ilişkilidir. AdV-36 ile enfekte olmuş insan hücrelerinde, enfekte olmayan kontrol hücrelerine göre daha fazla farklılaşma ve daha yüksek lipid birikimi gösterilmiştir. Bu durum obezite prevalansını artırmaktadır. Serum leptininin, proteine bağlı ve serbest form olmak üzere iki fraksiyonu bulunur. Bu iki fraksiyon arasındaki denge, serum leptin ve VKİ'den ters yönde etkilenen çözünür leptin reseptör (sLR) plazma konsantrasyonuna bağlıdır. AdV-36 enfeksiyonu, norepinefrin ve leptin düzeylerini azaltır. Bu iki etki iştahı

İletişim (Correspondence): Dr. Öğr. Üyesi Özge Altınok, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. Tel (Phone): +90 (212) 444 1 428-52054, E-posta (E-mail): ozgealtinok85@gmail.com

ve gıda alımını artırarak obeziteye katkıda bulunur. Bu çalışmada VKİ'si 30'un üzerinde olan ve obezite teşhisi konulan hastalar ile $18.5 \leq \text{VKİ} \leq 25$ olan sağlıklı kiloluların kan serumlarında AdV-36'ya karşı oluşmuş immünglobülin G varlığının, aynı zamanda bu kişilerin leptin ve çözünür leptin reseptör seviyelerinin belirlenip karşılaştırması amaçlanmıştır. Bu çalışmada, 18-55 yaş arası $\text{VKİ} \geq 30$ olan obez bireyler ($n=101$) ve $18.5 \leq \text{VKİ} \leq 25$ olan sağlıklı bireylerden ($n=96$) aç karnına 10 ml kan alınmıştır. Çalışma grupları herhangi bir ilaç kullanmayan, immünsuprese olmayan bireylerden oluşturulmuştur. Serumlarına ayrılan kan örnekleri AdV-36 IgG, leptin ve çözünür leptin reseptör düzeyleri açısından değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel analizlerle ortalama, standart sapma ve yüzde değerleri hesaplanmıştır. Dağılımı normal olan veriler eşleştirilmiş ve bağımsız örneklem t testi, dağılımı normal olmayan veriler eşleştirilmiş ve bağımsız örneklem Mann-Whitney U testiyle değerlendirilmiştir. p değeri 0.05'den küçük olan bulgular istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edilmiştir. Hasta grubunun VKİ ($42.09 \pm 8.08 \text{ kg/m}^2$)'si, kontrol grubundan ($22.04 \pm 1.83 \text{ kg/m}^2$) yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). Hasta grubunda 30 (%29.7) birey, kontrol grubunda 22 (%22.4) birey AdV-36 IgG antikor pozitif olarak saptanmıştır ($p < 0.01$). Hasta grubunun leptin düzeyleri ($2.87 \text{ ng/dl} \pm 2.00$), kontrol grubundan ($3.53 \text{ ng/dl} \pm 2.13$) düşük değerde bulunmuştur ($p < 0.05$). Hasta ve kontrol grubu sLR açısından karşılaştırıldığında, hasta grubun reseptör düzeyi ortalaması ($2.36 \pm 1.86 \text{ ng/dl}$) kontrol grubundan yüksek olarak saptanmıştır ($1.17 \pm 0.68 \text{ ng/dl}$) ($p < 0.001$). Sonuç olarak, AdV-36 ile enfekte olmamış obez bireylerde leptin seviyeleri, "obezitenin patofizyolojisinde yetersiz leptin sentezinin yeri vardır" ilkesi ile uyumlu olarak düşük düzeyde saptanmıştır. Obezite tablosuna AdV-36 enfeksiyonu eklenmesi, hastalarda leptin sentezini artırmakta ve bu artan leptin düzeyine yanıt olarak çözünür leptin reseptörü düzeyi de artmaktadır. Bu durum, AdV-36'nın leptin molekülünün kendi reseptörüne bağlanmasını baskılaması ve böylece leptin direncine yol açması ile açıklanabilir.

Anahtar kelimeler: Adenovirüs 36; obezite; leptin; leptin reseptörü; enfektobezite.

ABSTRACT

Adenoviruses are naked viruses with an icosahedral nucleocapsid containing a 36 kb linear double-stranded DNA genome that encodes 30-40 proteins. The word "obesity" in Latin means "because of feeding". Obesity is an energy metabolism pathology that paves the way for physical and psychological problems with excessive fat accumulation that can impair health. Body mass index (BMI), unaffected by gender and age, is the most useful indicator of overweight and obesity at the population level. The concept of infectobesity was first introduced in 1978 after the data showed that viruses might also play a role in obesity cases. In the same year, adenovirus 36 (AdV-36) was isolated from the stool of a six-year-old girl with diabetes who was admitted to the hospital with the complaint of enteritis. One of the adipokines important for obesity is leptin. Leptin regulates food intake and energy metabolism by having a "negative feedback" effect on the hypothalamus. Leptin acts as a sensor that acutely regulates energy metabolism by creating hunger and satiety signals and it also regulates the amount of body fat and the required weight of the person by adjusting its concentration in the plasma according to the nutritional status. Changes in body weight and metabolic status are often associated with acute or chronic inflammatory processes. Human cells infected by AdV-36 showed greater differentiation and higher lipid accumulation than uninfected control cells, which increases the prevalence of obesity. There are two fractions of serum leptin, protein-bound and free form. The balance between these two fractions depends on serum leptin and soluble leptin receptor (sLR) plasma concentration, which is adversely affected by BMI. AdV-36 infection reduces norepinephrine and leptin levels. These two effects contribute to obesity by increasing appetite and food intake. In this study, it was aimed to determine the presence of immunoglobulin G against AdV-36 in the blood serum of obesity patients ($\text{BMI} \geq 30$) and healthy weight individuals ($18.5 \leq \text{BMI} \leq 25$), and also aimed to determine and compare the leptin and soluble leptin receptor levels of these individuals. In this study, 10 ml of blood was collected on an empty stomach from obese individuals ($n=101$; $\text{BMI} \geq 30$) and healthy individuals ($n=96$; $18.5 \leq \text{BMI} \leq 25$) between the ages of 18-55. All participants consisted of who were not taking any medication and were not immunosuppressed. Blood samples separated into their serum were analyzed for AdV-36 IgG, leptin, and soluble leptin receptor levels. Mean, standard deviation, and percentage values were calculated by descriptive statistical analysis. The data with normal distribution were evaluated with the paired and independent sample t-test and data with abnormal distribution were evaluated with the paired and independent sample Mann-Whitney U test.

Findings with a p-value less than 0.05 were considered statistically significant. In conclusion, leptin levels in obese individuals who were not infected with Adv-36 were found to be low, in line with the principle that "insufficient leptin synthesis has a role in the pathophysiology of obesity". When Adv-36 infection is added to the obesity picture, it may be due to the fact that it increases leptin synthesis in patients and the level of soluble leptin receptors increases in response to the increased leptin level, that Adv-36 suppresses the binding of the leptin molecule to its receptor, which leads to leptin resistance.

Keywords: Adenovirus 36; obesity; leptin; leptin receptor; infectobesity.

GİRİŞ

Adenovirüsler, ilk olarak 1953 yılında adenoid dokudan saflaştırılmıştır. Bunu takip eden araştırmalarla beş farklı adenovirüs cinsi tanımlanmıştır¹. Çıplak ve ikozahedral simetrik olan adenovirüslerin genetik materyali doğrusal çift iplikli ve 36 kb büyüklüğünde DNA olup, bu genom 30-40 adet protein kodlamaktadır².

"Obeziteus" kelimesi, Latince'de "yemekten dolayı" anlamına gelmektedir. Bu kelimenin köken alan obezite kavramı, sağlığı bozabilecek düzeyde anormal yağ birikimiyle birlikte hem fiziksel hem psikolojik sorunlara yol açan bir enerji metabolizması patolojisidir. Bu patolojik tabloda, alınan ile harcanan kalori arasındaki denge, kalori alımı lehine bozulmaktadır³. Bunun yanında genetik karakteristikler, metabolizma ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimi de içeren obezite çok faktörlü bir hastalıktır^{3,4}.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), aşırı kiloyu vücut kitle indeksinin (VKİ) 25 ile 30 arasında olmasıyla ve obeziteyi de VKİ'nin 30 ve üzerinde olması ile tarifler. VKİ, yaş ve cinsiyetten etkilenmemesinin sağladığı avantajla hala aşırı kilo ve obezitenin ideal göstergesi olmaya devam etmektedir⁴.

İlk olarak 1978 yılında enterit tablosuyla hastaneye getirilen diyabetik bir kız çocuğunun dışkıсында adenovirüs 36 (Adv-36) saptanmış ve sınıf D insan adenovirüs (D-HAdv) üyesi olarak sınıflandırılmıştır. Obezite vakalarında virüslerin de rol alabileceğini gösteren çalışmalarla birlikte enfektobezite kavramı ortaya atılmıştır^{5,6}. Araştırmalar, üçü insan ve diğerleri hayvan patojeni olmak üzere toplam sekiz adet virüsün obeziteye neden olabileceğini göstermektedir⁶.

Adipoz dokunun sadece termogenez ve trigliserit depolamasıyla ilişkili olduğu düşünülürken günümüzde adipoz doku, aktif endokrin bez olarak kabul edilmektedir⁷. Beyaz yağ dokusundan salgılanan mediyatörler "adipökin" olarak isimlendirilir. Leptin ve adiponektin obezite açısından önemli adipökinlerdir^{7,8}.

Leptin, hipotalamus üzerinde negatif "feedback" etki gösterir. Bu şekilde gıda alımı ve enerji metabolizmasını düzenleyerek sağlıklı kilonun korunmasına katkıda bulunur⁹. Besin tüketimini artıran nöropeptit-Y'nin ekspresyonunu baskılar. Ayrıca, otonom sinir sistemi aktivasyonu ile enerji tüketimini artırır⁷. Leptin, açlık ve tokluk sinyallerinin oluşturulması ile enerji metabolizmasını düzenleyen bir sensör görevi görür. Bu etkisine ilave olarak kendi plazma konsantrasyon düzeyini beslenme durumuna göre ayarlar ve böylece vücut yağ miktarı ile kişinin olması gereken ağırlığını düzenler¹⁰.

Enflamasyon, enfeksiyona karşı bölgesel koruyucu bir yanıt oluşturur. Vücut ağırlığı ve metabolizma değişiklikleri, akut veya kronik enflamasyonla ilişkilidir¹¹. AdV-36 enfeksiyonunun neden olduğu leptin gen ifadesinin baskılanması lipid depolanmasını artırabilir. Yapılan bir çalışmada, AdV-36 ile enfekte edilen insan hücrelerinde, kontrol grubuna göre artmış farklılaşma ve yüksek lipid birikimi saptanmıştır. Bu durum obezite prevalansını artırmaktadır¹².

Serum leptininin, proteine bağlı (BL) ve serbest (FL) form olmak üzere iki fraksiyonu vardır. Biyolojik olarak aktif olan FL, merkezi reseptörlerle doğrudan etkileşime girebilen formdur¹³. BL ve FL arasındaki denge, serum leptin ve VKİ'den ters yönde etkilenen çözümlü leptin reseptör (sLR) plazma konsantrasyonuna bağlıdır^{13,14}. AdV-36 enfeksiyonu, norepinefrin düzeylerini ve leptini azaltır. Bu iki etki, iştahı ve gıda alımını artırarak obezite prevalansını yükseltir¹⁵.

Bu çalışmada, VKİ'si 30'dan yüksek olan ve obezite tanısı alan hastalar ile VKİ'si 18.5-25 arasında olan sağlıklı kilolu bireylerin serum örneklerinde AdV-36 IgG varlığının, aynı zamanda bu kişilerin leptin ve çözümlü leptin reseptör seviyelerinin belirlenip karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklem ve Çalışma Kanlarının Alınması

Bu bilimsel araştırma, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 13.02.2021 tarih ve 2021/385 sayılı izni ile İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütüldü.

Araştırmanın hasta gönüllüleri İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Medical Park Hastanesi Genel Cerrahi Polikliniğine gelen, obezite tanılı bireylerden oluşturuldu. Sağlıklı gönüllü grubu, aynı hastanenin herhangi bir kliniğine başvuran hastaların yakınları ile üniversite öğrencilerinden oluşturuldu. Herhangi bir ilaç kullanmayan ve immünsuprese olmayan, hasta ve sağlıklı gönüllüler bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu okuyup anladıktan sonra çalışmaya kendi rızalarıyla katıldılar. Katılımcılar herhangi bir kronik hastalığa sahip olmadıklarını belirttiler. Bu çalışmada, 18-55 yaş arası, VKİ \geq 30 olan obez bireylerden (n= 101) ve aynı yaş aralığında, VKİ 18.5 ile 25 arasında olan sağlıklı kilolu bireylerden (n= 96) aç karnına 10 ml kan örneği alındı. Bu esnada, çalışmaya dahil edilen gönüllülerden boy ve kilo ölçülerinin yanı sıra yaş ve cinsiyet gibi demografik veriler alındı. Alınan kan örnekleri, +4 °C'de 10 dakika ve 3000 rpm'de santrifüjlenip elde edilen kan serumları 5 ml hacimli konik polipropilen tüplere (Eppendorf, Almanya) aktarıldıktan sonra -20 °C'de serolojik analizler yapılabilecek kadar saklandı.

Kan Serumlarının Çalışılması

Hasta ve sağlıklı gönüllü gruba ait kan serumları, AdV-36 IgG, leptin ve çözümlü leptin reseptör (sLR) düzeyleri açısından analiz edildi.

Kan Serum Örneklerinde Adenovirüs IgG Antikorlarının Saptanması

Analiz yapılmaya kadar +4 °C'de saklanan ELISA kitleri (BT Lab, Çin Halk Cumhuriyeti), biyolojik sıvılarda IgG cinsi AdV-36 antikorlarını tespit edebilmekteydi. Her serum örneği üç kez çalışılarak çıkan sonuçların ortalaması alındı. Sonuçlar nicel olarak hesaplandı. Daha sonra analiz sonuçları, hesaplanan sınır değer (cut-off) ile karşılaştırılarak AdV-36 IgG antikoruna açısından pozitif veya negatif olarak belirlendi.

Kan Serum Örneklerinde Leptin ve Çözünür Leptin Reseptör Seviyelerinin Ölçümü

Serum örneklerinde leptin ve sLR seviyelerini nicel olarak belirlemek amacıyla direkt ELISA yöntemine dayanan ticari bir kit (BT Lab, Çin Halk Cumhuriyeti), üretici firmanın önerilerine göre kullanıldı. Her serum örneği üç kez çalışılarak çıkan sonuçların ortalaması alındı. Sonuçlar nicel olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

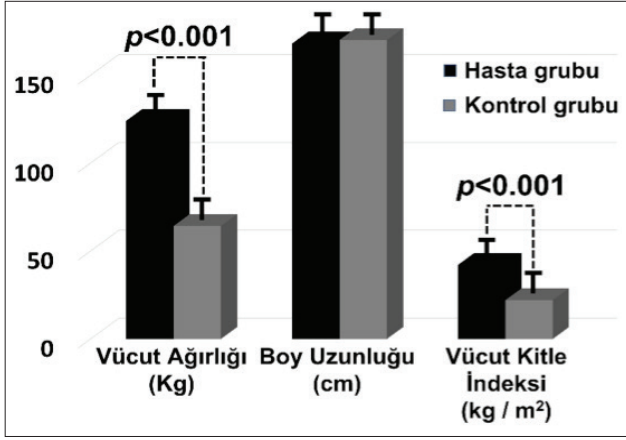
Verilerin istatistiksel analizlerinde SPSS 15.00 (SPSS Inc., ABD) programı kullanıldı. Verilerin ortalaması, standart sapması ve yüzde değerleri tanımlayıcı istatistiksel analizlerle hesaplandı. Veri normalitesi Kolmogorov-Smirnov testiyle analiz edildi. Normal dağılan veriler t testi, normal dağılmayan veriler ise Mann-Whitney U testiyle analiz edildi. Analiz sonuçlarına göre $p < 0.05$ olan bulgular istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

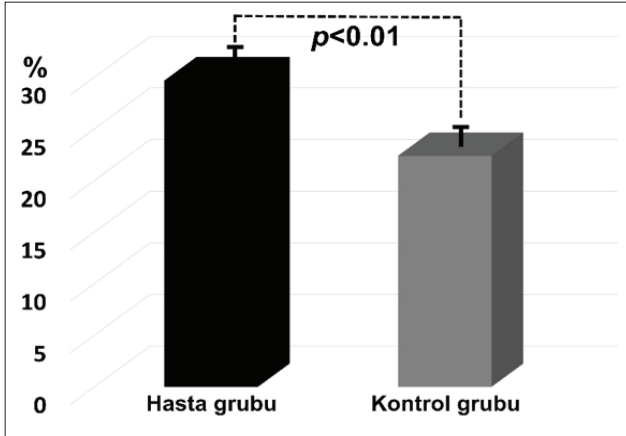
Hasta (obez) grubunda 52 (%51.49) kadın ve 49 (%48.51) erkek yer alırken, kontrol (sağlıklı kilolu) grubunda 57 (%60) kadın ve 38 (%40) erkek yer almıştır. Araştırma örneklemini oluşturan kontrol ve hasta grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 25.25 ± 8.09 ve 38.16 ± 11.27 olarak bulunmuştur. Hasta grubunun boy uzunluk ortalaması (168.01 ± 16.95 cm), kontrol grubundan (170.43 ± 9.58 cm) küçük olarak ölçülmüştür. Hasta grubunun vücut ağırlık ortalaması (124 ± 31.01 kg), kontrol grubundan (64.24 ± 9.42 kg) yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Hasta grubunun VKİ (42.09 ± 8.08 kg/m²)'si, kontrol grubundan (22.04 ± 1.83 kg/m²) yüksek olarak hesaplanmıştır ($p < 0.001$) (Şekil 1).

Hasta grubunda 30 (%29.7) birey, kontrol grubunda 22 (%22.4) birey AdV-36 IgG antikor pozitif olarak saptanmıştır ($p < 0.01$) (Şekil 2). Her iki grup AdV-36 IgG seropozitivitesi açısından karşılaştırıldığında erkek ve kadın bireyler arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca gruplarda AdV-36 seropozitivitesi ile VKİ arasında korelasyon bulunamamıştır.

Kontrol grubunun leptin seviyeleri (3.53 ± 2.13 ng/dl), hasta grubunun leptin seviyelerinden (2.87 ± 2.00 ng/dl) yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.05$) (Şekil 3). Her iki grubun da leptin düzeylerinin cinsiyetten etkilenmediği ve leptin seviyeleri ile VKİ arasında korelasyon olmadığı bulunmuştur.



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun vücut ağırlığı, boy uzunluğu ve VKİ verilerinin ortalamaları gösterilmiştir (T: Standart sapma).

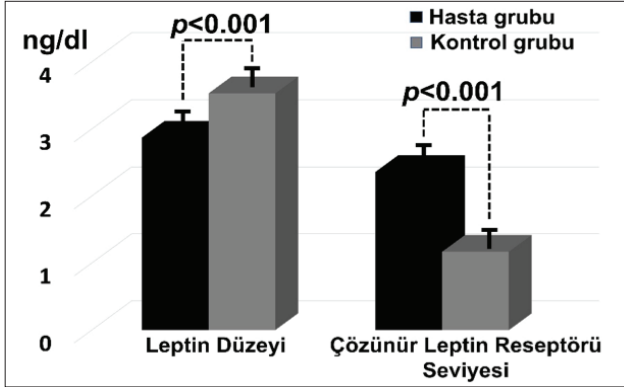


Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun AdV-36 IgG antikor pozitiflik yüzdeleri gösterilmiştir (T: Standart sapma).

Hasta ve kontrol grubu sLR açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun reseptör düzeyi ortalaması (2.36 ± 1.86 ng/dl), kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (1.17 ± 0.68 ng/dl) ($p < 0.001$) (Şekil 3). Hasta ve kontrol gruplarında leptin reseptör seviyeleri için cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunamamıştır. İki grupta da sLR ile VKİ arasında korelasyon saptanamamıştır.

Hasta grubu içerisinde, seronegatif olanların leptin düzeyleri (1.99 ± 0.85 ng/dl), AdV-36 seropozitif (4.93 ± 2.40 ng/dl) olanlardan düşük olarak saptanmıştır ($p < 0.001$) (Şekil 4).

AdV-36 seronegatif hastaların leptin düzeyleri (1.99 ± 0.85 ng/dl), seronegatif kontrol grubundan (2.88 ± 1.63 ng/dl) düşük olarak bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 4).

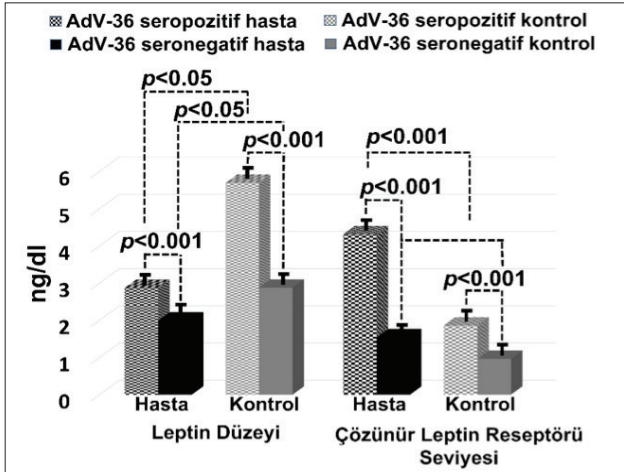


Şekil 3. Obez (hasta) ve sağlıklı kilolu (kontrol) gruplarının leptin düzeyleri ile çözünür leptin reseptörü seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir (T: Standart sapma).

AdV-36 seropozitif olan hastaların leptin düzeyleri (4.93 ± 2.40 ng/dl), AdV-36 seropozitif olan kontrol grubundan (5.69 ± 2.16 ng/dl) düşük değerde bulunmuştur ($p < 0.05$). AdV-36 negatif olan hastaların leptin düzeyleri (1.99 ± 0.85 ng/dl), AdV-36 negatif olan kontrol grubundan (2.88 ± 1.63 ng/dl) düşük saptanmıştır ($p < 0.05$).

Kontrol grubunda AdV-36 seronegatif olanların leptin düzeyleri (2.88 ± 1.63 ng/dl), seropozitif olanlardan (5.69 ± 2.16 ng/dl) düşük olarak bulunmuştur ($p < 0.001$).

Hasta grubunda AdV-36 seronegatif olanların sLR seviyeleri (1.54 ± 0.82 ng/dl), seropozitif olanlardan (4.31 ± 2.17 ng/dl) düşük bulunmuştur ($p < 0.001$). Kontrol grubu içerisinde AdV-36 seronegatif olanların sLR düzeyleri (0.96 ± 0.52 ng/dl), seropozitif olanlardan (1.86 ± 0.69 ng/dl) düşük saptanmıştır ($p < 0.001$) (Şekil 4).



Şekil 4. AdV-36 seropozitif ve seronegatif olan obez (hasta) ile sağlıklı kilolu (kontrol) gruplarının leptin düzeyleri ile çözünür leptin reseptörü seviyelerinin karşılaştırılması gösterilmiştir (T: Standart sapma).

AdV-36 pozitif olan hastaların sLR düzeyleri (4.31 ± 2.17 ng/dl), AdV-36 pozitif olan kontrol grubundan (1.86 ± 0.69 ng/dl) yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0.001$). AdV-36 negatif olan hastaların sLR düzeyleri (1.54 ± 0.82 ng/dl), AdV-36 negatif olan kontrol grubundan (0.96 ± 0.52 ng/dl) yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). AdV-36 seronegatif hastaların sLR düzeyleri (1.54 ± 0.82 ng/dl), kontrol grubundan (0.96 ± 0.52 ng/dl) yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$) (Şekil 4).

TARTIŞMA

Bu araştırmada hasta (VKİ > 30) grubuna 101 ve kontrol grubuna 96 birey dahil edilmiştir. Her iki grupta AdV-36 seropozitivitesi, serum leptin konsantrasyonları ve çözünür leptin reseptör seviyeleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda hasta grubunun VKİ'si, kontrol grubundan yüksek olarak bulunmuştur. Atkinson ve arkadaşları¹⁶, 89 ikiz bireyden AdV-36 antikor pozitif olanların VKİ ve total vücut yağ yüzdesinin, AdV-36 antikor negatif olanlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir. Çalışmamızın bulgusu literatürdeki bu araştırmanın bulgusuyla benzerdir.

Çalışmamızda, hasta grubunda 30 (%29.7), kontrol grubunda 22 (%22.4) birey AdV-36 IgG antikor pozitif olarak saptanmıştır. Atkinson ve arkadaşları¹⁶ yetişkin tip obezite ile AdV-36 arasındaki ilişkiyi 2005 yılında ilk kez tanımladıkları çalışmalarında, obez bireylerin %30'unda AdV-36 seropozitivitesi saptarken, sağlıklı kilolularda %11 düzeyinde saptamışlardır. Bu çalışmayla bizim çalışmamızda yer alan sağlıklı kiloluların AdV-36 antikor pozitiflik yüzdesi arasındaki farklılık, adenovirüslerin fekal-oral yolla bulaşabilmesi ve kontrol grubunun çoğunluğunu (%75) oluşturan üniversite öğrencilerinin de kampüs ve çevresinde yer alan besin hijyenine gereken özeni göstermeyen lokantalardan beslenmeleri ile açıklanabilir. Fernandes ve arkadaşları¹⁷, yetişkinlerde AdV-36 enfeksiyonunun toplumdaki ağırlıklı prevalansının %22.9 olduğunu, bu oranın obez veya aşırı kilolu olan popülasyonda %64.7'ye kadar yükseldiğini bildirmişlerdir. Zhou ve arkadaşları⁴, genel literatür bulgularından farklı olarak Çin Han popülasyonunda AdV-36 seropozitivitesini obezlerde %42.9 ve sağlıklı kontrollerde %51.4 olarak bulmuşlar ve bu iki grup arasında istatistiksel anlamlılık saptamamışlardır.

Trovato ve arkadaşları¹⁸, AdV-36 prevalansını serum nötralizasyon yöntemiyle kontrol grubunda %32.60 ve hasta grupta %64.70 olarak bildirmiştir. Broderick ve arkadaşları¹⁹ örneklemini Amerikan askeri personelinin oluşturduğu ve AdV-36 antikor pozitifliğini serum nötralizasyon yöntemiyle değerlendirdikleri araştırmalarında, AdV-36 antikor pozitifliğini obez bireylerde %38.80, sağlıklı kilolu bireylerde %34.30 olarak bulmuşlardır ($p > 0.05$). Sapunar ve arkadaşları Şili'de yaptıkları çalışmada²⁰, AdV-36 seropozitivitesinin sağlıklı kilolu grupta (%34) obez gruba (%58) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmalardan elde edilen bulguların yüzde değerlerinin çalışmamızdan yüksek olması coğrafi konum, ırk, cinsiyet, dahil edilen örneklem ve kullanılan antikor saptama yöntem farklılıklarından kaynaklanabilir. Nitekim Atkinson ve arkadaşları çalışmalarında¹⁶, farklı şehirlerden obez bireylerde yüksek AdV-36 seropo-

zitivitesi olan farklı değerler de elde etmişlerdir (Florida %27, New York %58, Wisconsin %20). Karameşe ve arkadaşları çalışmalarında²¹, 80 kişilik yetişkin hasta grubunun 14 (%17.50)'ünde ve 50 kişilik yetişkin kontrol grubunun ikisinde (%4.00) AdV-36 IgG antikor pozitifliği saptamışlar ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulmuşlardır. Bu bulgu, çalışmamızın bulgularını destekler nitelikte, ancak elde ettiğimiz yüzdelerden düşüktür. Bu farklılık, iki çalışmanın örneklem gruplarının demografik özelliklerinin farklı olmasından kaynaklanabilir. Shang ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışmasında²², AdV-36 enfeksiyonunun obeziteyle korelasyonunun çocuk grupta yetişkin gruba göre yüksek olduğunu vurgulamışlardır. Yalnızca yetişkin gruptan oluşan araştırma örnekleminin verileri, bu meta-analizin yetişkin grup verileriyle benzerlik göstermektedir.

Literatürde AdV-36 antikor pozitiflik oranıyla obezite arasında korelasyon olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır. Na ve arkadaşları tarafından yapılan kilolu, obez ve sağlıklı kilolu olmak üzere toplam 540 kişiden oluşan çalışmada²³, AdV-36 IgG antikor pozitifliği yüksekten düşüğe doğru sırasıyla kilolu, normal kilolu ve obez gruplarda saptanmıştır. Bu veri, Koreli yetişkinlerin AdV-36 IgG seropozitifliğinin obeziteyle değil, kilolu olmakla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular, bu çalışmanın bulgularından çok farklılık göstermektedir. Benzer olarak, Lessan ve arkadaşları²⁴ Arap popülasyonunda, %47 oranında AdV-36 antikor pozitifliği olduğunu bildirmişlerdir. Ek olarak, sağlıklı kilolu ve obez alt gruplarda sırasıyla %49.60 ve %42.50'sinde AdV-36 antikor pozitifliği olduğunu fakat bu farkın anlamlı olmadığını bulmuşlardır. Araştırmacılar, bu veriden yola çıkarak AdV-36 enfeksiyonunun Arap popülasyonunda yaygın olduğunu ancak bu durum ile obezite arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Arap toplumunda AdV-36 enfeksiyonunun yaygın fakat obeziteyle bağlantılı olmaması durumu, Arap toplumunun beslenme şekli ve hijyen tutumuna bağlanabilir. Ayrıca Lessan ve arkadaşları²⁴, kadın cinsiyetinin AdV-36 enfeksiyonu için bir risk faktörü olabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmamızda, obez grupta AdV-36 enfeksiyonu ile cinsiyet faktörü arasında ilişki saptanmazken kontrol grubunda AdV-36 IgG pozitifliği kadınlarda, erkeklerden daha düşük olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunun leptin düzeyi, kontrol grubundan düşük değerde bulunmuştur. Vangiruram ve arkadaşlarının sıçanlarda yaptıkları çalışmanın²⁵ bulgusuyla çalışmamızın leptin konsantrasyonunun sağlıklı kilolularda obez gruba göre yüksek olduğu bulgusu benzerdir. Sapunar ve arkadaşları²⁰ ile Karameşe ve arkadaşları²¹, leptin konsantrasyonunun sağlıklı kilolularda obez bireylere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Bu iki çalışmada bizim bulgumuzla benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Hem hasta hem de kontrol grubunda AdV-36 seropozitif olanların leptin düzeyleri, yine aynı gruptaki seronegatiflerden yüksek saptanmıştır. AdV-36 pozitif olan hastaların leptin düzeyleri, AdV-36 pozitif olan kontrol grubundan düşük değerde ölçülmüştür. Bil-Lula ve arkadaşları²⁶, AdV-36 antikor pozitif olan obez bireylerin leptin düzeylerinin, negatif olanların iki katından fazla olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgu, çalışmamızın bulgusunu destekler niteliktedir.

Çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda leptin seviyesi ve VKİ arasında korelasyon bulunamamıştır. Ergin ve arkadaşları²⁷, leptin konsantrasyonu ve VKİ ile AdV-36 seropozitivitesi arasında pozitif yönlü ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgu ile bizim bulgumuz arasındaki farklılığın, Ergin ve arkadaşlarının çalışmalarında örneklem grubunun tamamının Türk uyruklu, çalışmamızın örneklem grubunun ise %52'sinin Arap, %28'inin Rus ve %20'sinin Türk uyruklu bireylerden oluşmasının yarattığı ırk özelliği farklılığından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda, obez grupta AdV-36 seropozitif olan bireylerin seronegatif olan bireylere göre VKİ'lerinin daha düşük olması, hasta ve kontrol grubunun büyük oranda yabancı uyruklu bireylerden (%52 Arap, %28 Rus, %20 Türk) oluşmasından kaynaklanabilir. Bu bulgumuz, Lessan ve arkadaşlarının Arap popülasyonunda yaptıkları çalışmanın²⁴ bulgusuyla benzerdir.

Hasta ve kontrol grubu sLR açısından karşılaştırıldığında hasta grubunun reseptör düzeyi, kontrol grubundan yüksek olarak ölçülmüştür. Bu durum hastaların düşük leptin düzeyleri nedeniyle oluşan leptin reseptör "up-regülasyonundan" kaynaklanabilir.

Hasta ve kontrol gruplarında, AdV-36 seropozitif olan bireylerin sLR düzeyleri, yine kendi grubundaki seronegatif olanlardan daha yüksek olarak ölçülmüştür. Huang ve arkadaşları yaptıkları çalışmada²⁸, sLR konsantrasyonundaki düşüşün, artan leptin salınımına eşlik ettiğini belirtmişlerdir. Proto ve arkadaşları, obez ve sağlıklı kilolu bireylerde leptin ve sLR düzeylerini ölçtükleri çalışmada²⁹ obez bireylerde leptin düzeyinin sağlıklı kilolulardan yüksek ve sLR düzeyinin de düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgular hem leptin hem de sLR düzeyleri açısından bizim bulgularımızla benzerlik içermemektedir.

Sonuç olarak, AdV-36 ile enfekte olmamış obez bireylerde leptin seviyeleri, "obezitenin patofizyolojisinde yetersiz leptin sentezinin yeri vardır" ilkesi ile uyumlu olarak düşük düzeyde saptanmıştır. Bu obezite tablosunun üzerine AdV-36 enfeksiyonu eklendiğinde, enfeksiyonun leptin sentezini artırdığı ve artan leptin düzeyine yanıt olarak sLR düzeyinin de arttığı gözlenmiştir. Bu durum AdV-36'nın, leptin molekülünün reseptörüne bağlanmasını baskıladığını ve böylece leptin direncini uyardığı düşündürmektedir.

ETİK KURUL ONAYI

Bu çalışma, İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı ile İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesinde yürütülmüştür (Tarih: 13.02.2021 ve Karar No: 2021/385).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Goncalves MA, Vries AA. Adenovirus: From foe to friend. *Rev Med Virol* 2006; 16(3): 167-86. <https://doi.org/10.1002/rmv.494>
2. Rein DT, Breidenbach M, Curiel DT. Current developments in adenovirus-based cancer gene therapy. *Future Oncol* 2006; 2(1): 137-43. <https://doi.org/10.2217/14796694.2.1.137>
3. Cancelier ACL, V Dhurandhar N, Peddibhotla S, Atkinson RL, Silva HCG, Trevisol DJ, et al. Adenovirus 36 infection and daycare starting age are associated with adiposity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2021; 97(4): 420-5. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.08.002>
4. Zhou Y, Pan Q, Wang X, Zhang L, Xiao F, Guo L. The relationship between human adenovirus 36 and obesity in Chinese Han population. *Biosci Rep* 2018; 38(4): BSR20180553. <https://doi.org/10.1042/BSR20180553>
5. Chen J, Morral N, Engel DA. Transcription releases protein VII from adenovirus chromatin. *Virology* 2007; 369(2): 411-22. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2007.08.012>
6. van Tol MJ, Claas EC, Heemskerck B, Veltrop-Duits LA, de Brouwer CS, van Vreeswijk T, et al. Adenovirus infection in children after allogeneic stem cell transplantation: Diagnosis, treatment and immunity. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35(1): 73-6. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704852>
7. Recinella L, Orlando G, Ferrante C, Chiavaroli A, Brunetti L, Leone S. Adipokines: New potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front Physiol* 2020; 11: 578966. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
8. Funcke JB, von Schnurbein J, Lennerz B, Lahr G, Debatin KM, Fischer-Posovszky P, et al. Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr* 2014; 1(1): 3. <https://doi.org/10.1186/s40348-014-0003-1>
9. Deng T, Lyon CJ, Minze LJ, Lin J, Zou J, Liu JZ, et al. Class II major histocompatibility complex plays an essential role in obesity-induced adipose inflammation. *Cell Metab* 2013; 17(3): 411-22. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.02.009>
10. Karlsson EA, Beck MA. The burden of obesity on infectious disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235(12): 1412-24. <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010227>
11. Esposito S, Preti V, Consolo S, Nazzari E, Principi N. Adenovirus 36 infection and obesity. *J Clin Virol* 2012; 55(2): 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.06.009>
12. Kohm AP, Sanders VM. Norepinephrine and beta 2-adrenergic receptor stimulation regulate CD4+ T and B lymphocyte function in vitro and in vivo. *Pharmacol Rev* 2001; 53(4): 487-525.
13. Gray GC, McCarthy T, Lebeck MG, Schnurr DP, Russell KL, Kajon AE, et al. Genotype prevalence and risk factors for severe clinical adenovirus infection, United States 2004-2006. *Clin Infect Dis* 2007; 45(9): 1120-31. <https://doi.org/10.1086/522188>
14. Wolfrum N, Greber UF. Adenovirus signalling in entry. *Cell Microbiol* 2013; 15(1): 53-62. <https://doi.org/10.1111/cmi.12053>
15. Takahashi M, Arita Y, Yamagata K, Matsukawa Y, Okutomi K, Horie M, et al. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(7): 861-8. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801244>
16. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, Bowen RL, Israel BA, Albu JB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(3): 281-6. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802830>
17. da Silva Fernandes J, Schuelter-Trevisol F, Cancelier ACL, Gonçalves E Silva HC, de Sousa DG, Atkinson RL, et al. Adenovirus 36 prevalence and association with human obesity: A systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2021; 45(6): 1342-56. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00805-6>
18. 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): 1402-09. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.196>

19. 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 (Lond)* 2010; 34(2): 302-8. <https://doi.org/10.1038/ijo.2009.224>
20. Sapunar J, Fonseca L, Molina V, Ortiz E, Barra MI, Reimer C, et al. Adenovirus 36 seropositivity is related to obesity risk, glycemic control, and leptin levels in Chilean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2020; 44(1): 159-66. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0321-4>
21. Karamese M, Altöparlak U, Turgut A, Aydogdu S, Karamese SA. The relationship between adenovirus-36 seropositivity, obesity and metabolic profile in Turkish children and adults. *Epidemiol Infect* 2015; 143(16): 3550-6. <https://doi.org/10.1017/S0950268815000679>
22. Shang Q, Wang H, Song Y, Wei L, Lavebratt C, Zhang F, et al. Serological data analyses show that adenovirus 36 infection is associated with obesity: A meta-analysis involving 5739 subjects. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(3): 895-900. <https://doi.org/10.1002/oby.20533>
23. Na HN, Kim J, Lee HS, Shim KW, Kimm H, Jee SH, et al. Association of human adenovirus-36 in overweight Korean adults. *Int J Obesity* 2012; 36: 281-5. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.102>
24. Lessan N, Saradalekshmi KR, Alkaf B, Majeed M, Barakat MT, Lee ZPL, et al. Obesity and diabetes in an Arab population: Role of adenovirus 36 infection. *Sci Rep* 2020; 10(1): 8107. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65008-x>
25. Vangipuram SD, Yu M, Tian J, Stanhope KL, Pasarica M, Havel PJ, et al. Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31(1): 87-96. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803366>
26. Bil-Lula I, Stapor S, Sochocka M, Wolyniec M, Zatońska K, Iłow R, et al. Infectobesity in the Polish population-evaluation of an association between adenoviruses type 5, 31, 36 and human obesity. *Int J Virol Mol Biol* 2014; 3(1): 1-8.
27. Ergin S, Altan E, Pilanci O, Sirekbasan S, Cortuk O, Cizmecigil U, et al. The role of adenovirus 36 as a risk 90 factor in obesity: The first clinical study made in the fatty tissues of adults in Turkey. *Microb Patog* 2015; 80: 57-62. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2015.02.008>
28. Huang XD, Fan Y, Zhang H, Wang P, Yuan JP, Li MJ, et al. Serum leptin and soluble leptin receptor in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(18): 2888-93. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.2888>
29. Proto C, Romualdi D, Cento RM, Romano C, Campagna G, Lanzone A. Free and total leptin serum levels and soluble leptin receptors levels in two models of genetic obesity: The Prader-Willi and the Down syndromes. *Metabolis* 2007; 56(8): 1076-80. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.03.016>