

OBEZİTE OLGULARINDA VİRAL ETİYOLOJİ

VIRAL ETIOLOGY IN OBESITY

Pelin TUNCER ve Kadir YEŞİLBAĞ

Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı, Bursa

Anahtar Sözcükler: Obezite, virus, SMAM-1, Adenovirus 36, leptin

Keywords: Obesity, virus, SMAM-1, Adenovirus 36, leptin

Geliş: 19 Kasım 2008

Kabul: 26 Kasım 2008

ÖZET

Günümüzün en büyük sağlık sorunlarından biri olarak ortaya çıkan obezitenin etiolojisinde çevre, genetik, nöronal ve endokrin faktörler rol almaktadır. Beslenme ve yaşam tarzında yapılan temel değişikliklere rağmen sorun çözülememiştir. Birçok ülkede obezitenin infeksiyon hastalıkları gibi hızla yayıldığı gözlenmesiyle obezitede patojen etkenlerin rol alıp alamayacağı sorusu akla gelmiştir. Bunun üzerine yapılan araştırmalarla beş tanesi hayvan virusu ve üç tanesi insan virusu olmak üzere toplam sekiz tane viral etkenin obezite ile ilişkili olabileceği saptanmıştır. Bunlar arasında hayvan virusu olarak köpek gençlik hastalığı virusu, Rouss-associated virus tip 7, Borna hastalığı virusu, scrapie ajanı ve SMAM-1 virusları bulunmaktadır. Bu virusların ilk dördü santral sinir sistemini etkilerken SMAM-1 virusu direkt olarak adipositler üzerine etkilidir. SMAM-1 virusu insan obezitesi ile ilişkisi olduğu bilinen tek hayvan virusudur. Obezite ile ilişkili insan virusları ise Adenovirus 36 (Ad-36), Ad-37 ve Ad-5'dir. Bu viruslar da adipositler üzerine direkt etkilidirler. Ad-37 ve Ad-5 hayvanlarda obeziteye neden olurken, Ad-36 hem hayvanlarda hem de insanlarda obezite etkenidir. Bu etkenler adipositlerde trigliserit birikimine ve pre-adipositlerin olgun adipositlere farklılaşmasına neden olurlar.

SUMMARY

Currently obesity is one of the important health problems around the world. It is accepted that environmental, genetic, neuronal and endocrinologic factors take place in the etiology of obesity. Changing the dietary regimes or living style does not always solve the problem. Also realising the rapid spread of obesity like infectious diseases connote that the pathogens may have a role in the etiology of obesity. Studies on that basis have shown that 8 viruses can be stated in the etiology of obesity. Among them 5 animal viruses, namely; canine distemper virus, Rouss-associated virus type 7, Borna disease virus, scrapie agent and SMAM-1 virus have been described, four of which have effect on central nervous system while SMAM-1 acts directly affects adipocytes and also concerns human obesity. The remaining 3 viruses are human viruses, namely; Adenovirus 36 (Ad-36), Ad-37 and Ad-5. They affect directly on adipocytes. Although Ad-37 and Ad-5 cause obesity only in animals, Ad-36 causes obesity not only in animals but also in humans. These pathogens lead to accumulation of triglyceride and differentiation of the pre-adipocytes into mature adipocytes.

Yoğun kentsel yaşam, beslenme alışkanlıklarının değişimi vb. nedenlerle insan sağlığını etkileyen güncel sorunlar arasında obezitenin yeri her geçen gün biraz daha artmaktadır. Bazı toplumlarda rapor edilen obezite nedeni ölüm oranları ürkütücü boyutlara ulaşmıştır. Obezite klinik olarak Vücut Kitle İndeksi* (Body Mass Index=BMI)'ne göre değerlendirilir. Buna göre, 30 kg/m²'nin üzerinde BMI değerine sahip olan insanlar obez olarak kabul edilir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 'Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırmaları

[(National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES)]'na göre 1976–1980 ve 1999–2002 yılları arasında obez insanların sayısı yaklaşık iki katına çıkmış ve bu yükseliş ivmesi son yıllarda daha da artmıştır. Obezite sadece ABD'de değil, aynı zamanda Avrupa'da da önemli bir sorun haline gelmiştir (1).

* Vücut kütle indeksi; BMI= vücut ağırlığı (kg)/ boyun karesi (m) formülü ile hesaplanır. Örneğin 80 kg ağırlığında ve 1.83 m boyundaki bir birey için BMI= 80/(1.83)²= 23.95'dir

Obeziteye neden olduğu düşünülen en önemli faktörler olarak genetik, çevresel, nöronal ve endokrin faktörler gösterilmektedir. Ancak sorunun bulaşıcı hastalıklara benzer şekilde hızlı bir yayılma göstermesi obezitenin etiyojisinde patojen etkenlerin rol alıp-almadığı sorusunu gündeme getirmiştir. Obezite olgularında virusların rol alabileceğine ilişkin ilk somut veriler 1978 yılında elde edilmiştir. Günümüze dek üç tanesi insan virus [Adenovirus 5 (Ad-5), Ad-36, Ad-37] ve beş tanesi hayvan virusu (köpek gençlik hastalığı virusu, Rous-associated virus tip 7, SMAM-1, Scrapie ajanı, Borna hastalığı virusu) olmak üzere toplam sekiz virusun obeziteye neden olabileceği ortaya konulmuştur.

Bu derlemede, insan ve hayvanların obezite olgularında rolü olduğu düşünülen virüslere ilişkin bilgiler sunulmuştur.

1) Obezite ile ilişkili hayvan virüsleri

1.1) Köpek Gençlik Hastalığı Virusü

Köpek gençlik hastalığı virusu (canine distemper virus, CDV) *Paramyxoviridae* ailesinde, *Morbillivirus* cinsinde yer alır. Etken insanların kızamık virusu ile yakın antijenik ilişkiye sahiptir. Etkenin bulaşması aerosol yolla gerçekleşir ve morbiditesi oldukça yüksektir. Köpeklerde akut ateş ve multisistemik hastalık tablosu oluşturur. Gastro-enterit, solunum sistemi infeksiyonu ve santral sinir sistemi (SSS) semptomlarına neden olur. Köpek gençlik hastalığı virusu SSS'ne invaze olarak nöronlar ve beyaz maddenin glia hücrelerinde çoğalır. Olguların büyük bir çoğunluğunda ensefalomyelit gelişir (2).

Köpek gençlik hastalığı virusunun obezitedeki rolüne ilişkin ilk çalışmada intraserebral ve intraperitoneal yolla oluşturulan infeksiyonlardan sağ çıkan İsviçre albino farelerinin dörtte birinde obezite geliştiği gözlenmiştir. Obez farelerde dolaşımdaki katekolamin düzeyinin düştüğü saptanmıştır. İnfekte hayvanlarda yağ depolamaya spesifik olan adipositlerin toplam sayısının infekte olmayanlara kıyasla daha fazla olduğu belirlenmiştir. Ayrıca bu hayvanlarda pankreas dokusunda hiperplazi şekillenmiş, ancak SSS'nde herhangi bir hasar görülmemiştir. İmmunfloresan boyama ile yapılan taramalarda viral antijenler yönünden negatif sonuç elde edilmiştir. Bu verilere dayanarak virusun beyin-katekolamin yolunu etkileyerek obezite oluşturduğu değerlendirilmiştir (3). Diğer çalışmalarda etkenin hedefinin hipotalamus olduğu belirlenmiş ve obezitenin infeksiyonun geç dönemlerinde ortaya çıktığı görülmüştür. Bu olgularda hipotalamustaki leptin reseptörleri sayısal olarak azalmıştır. Bu bulgu hipotalamusun leptine yanıt verememesini ve serum

kolesterol ve trigliserit düzeylerindeki değişimi açıklamaktadır (4, 5).

Köpek gençlik hastalığı virusunun insanlardaki değişik kemik hastalıklarıyla ilişkilendirildiği çalışmalar bulunmaktadır (6), ancak obezite ile ilişkisini ortaya koyan bir çalışma henüz yoktur.

1.2) Rous-Associated Virus Tip 7 (RAV-7)

Retroviridae ailesinde yer alan Avian Lökozis Virüsleri (AVL) neoplastik büyüme, osteopetroz ve kronik dejeneratif hastalık gibi proliferasyon defektleri ile birlikte anemi ve immunsupresyon gibi bozukluklar meydana getirir. Ayrıca Rous-associated virus tip 7 (RAV-7) tavuklarda obeziteye neden olur (3). Rous-associated virus tip 7 inoküle edilmiş 10 günlük tavuk embriyoları kuluçkadan çıktıktan üç hafta sonra yapılan ölçümlerde, normalde ~140 mg/dL olması gereken serum trigliserit düzeyinin bazı bireylerde 2.000 mg/dL'den daha yüksek olduğu, maksimum düzeyin ise 14.000 mg/dL'ye ulaştığı görülmüştür (7). Bu bireylerde karsak etrafında ve abdominal bölgede yağlanma ve hiperlipidemi gözlemlenmiştir. Histolojik incelemelerde tiroit ve pankreasta lenfoblastoit hücre infiltrasyonu, karaciğerde ise yağ infiltrasyonu görülmüştür. Elde edilen verilere dayanarak, burada şekillenen obezitenin hiperkolesterolemi ve hipertrigliseremi sonucu meydana geldiği değerlendirilmiştir. Aynı inokülasyon yöntemi ile hayvanlarda tekrar infeksiyon oluşturulmuş ve kuluçkadan çıktıktan en erken yedi gün sonra lenfoblastoit hücrelerin tiroide infiltrasyonu gözlenmiştir. İnfekte hayvanlarda T₃ ve T₄ düzeyleri sağlıklı kontrol grubundaki hayvanlara göre daha düşük çıkmıştır. Buna dayanarak hipotroidizmin obeziteye neden olduğu ileri sürülmüştür. İnfekte tavuklar T₄ kaynaklarıyla tedavi edildiğinde semptomlar hafiflemiştir (3).

Etken tavukçuluk endüstrisinde çok yaygındır ve tavuk ürünleri ile insanlara geçme riski endişe uyandırmaktadır. Bu amaçla kümes çalışanlarında yapılan taramalarda çalışanların serumlarında AVL antijenlerine karşı antikor saptanamamıştır (3). Bugüne kadar insanlarda RAV-7 infeksiyonu rapor edilmemiştir.

1.3) Borna Hastalığı Virusü (BDV)

Borna hastalığı at ve koyunların öldürücü nörolojik bir hastalığı olarak yaklaşık 200 yıl önce Güney Almanya'da tanımlanmıştır. *Bornaviridae* ailesinde yer alan etken nörotropik özelliğe sahiptir. Hastalık tablosunda akut veya subakut ensefalit görülür. Virus SSS'nde persiste kalır. Atlar ve koyunlar Borna virusunun doğal

konakçılardır, fakat hastalık köpek, keçi, kedi, tavşan, geyik ve çeşitli hayvanat bahçesi hayvanlarında da görülmüştür (8). Deneysel olarak kuşlarda, kemirgenlerde ve primatlarda infeksiyon oluşturulabilmektedir. Etken insanlarda da saptanmış olup özellikle psikiyatri hastalarında yüksek prevalansa sahip olduğu görülmüştür (9). Virus rezervuarı ve etkenin bulaşma yolu kesin olarak bilinmemektedir. Viral RNA'nın salgılarda saptanmasından dolayı virusun tükürük, burun ve konjunktiva salgıları ile bulaştığı kabul edilmektedir. Periferik mononükleer kan hücrelerinde de BDV nükleik asidi ve viral proteinlerin saptanması bulaşmanın kan yoluyla da olabileceğini akla getirmektedir.

Lewis sıçanlarında yapılan çalışmalarda; iki farklı BDV soyu ile infekte edilen hayvanların beyinlerindeki değişiklikler karşılaştırılmıştır. Borna hastalığı virusu-bifazik (BDV-bi) varyantı ile infekte edilen hayvanlarda SSS'nde persiste infeksiyon meydana gelmiştir. İnfeksiyonun erken döneminde klinik olarak hiperaktivite, agresif davranışlar ve kilo kaybı görülürken, daha sonra sadece apati gözlemlenmiştir. Borna hastalığı virusu-obese (BDV-ob) varyantıyla oluşturulan infeksiyonda ise hayvanlarda hızlı kilo artışı ve bazı olgularda nörolojik belirtiler meydana gelmiştir. Her iki virus infeksiyonunda da hayvanlarda mononükleer perivasküler ve parenşimal infiltrasyonla beraber irinsiz meningo-ensefalit görülmüştür. Borna hastalığı virusu-bi ile infekte hayvanlarda beyin korteks serebri, talamus, hipkampus, üçüncü ve dördüncü ventriküllerin periventriküler bölgelerinde yangısal lezyonlar gelişmiştir. Borna hastalığı virusu-ob ile infekte hayvanlarda ise; septum, hipokampus, ventromedian hipotalamus ve tonsillerde lezyonlar şekillenmiştir (3). Bu bölgeler iştah ve vücut ağırlığının kontrolünde etkili bölgelerdir. Borna hastalığı virusunun obesite oluşturma mekanizması tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. Ancak yukarıda açıklanan lokalizasyon bölgeleri ve ortaya çıkan hipotalamus hasarı nedeniyle BDV'nin santral üzerine etkileri ile obezite oluşturma güçlü bir olasılıktır (7). Ayrıca, BDV-ob ile infekte hayvanlarda α -melanin sitümüle edici hormon (α -MSH) salınımı azalmaktadır (10, 11). İştah baskılayıcı olarak etki eden bu hormonun azalması da obezite oluşumunda etkili olabilir.

Borna hastalığı virusu başta atlar olmak üzere birçok hayvan türünde davranış bozukluklarına neden olur. Dört insan otopsisinde insanların hipokampus bölgesinde skleroz ve astrositozis ile birlikte BDV spesifik antijen ve BDV RNA'sı saptanmıştır (9). Borna hastalığı virusu

insanlardaki şizofreni, mental depresyon ve siklik psikiyatrik bozukluklar ile ilişkilendirilmektedir. Fakat insan obezitesi ile ilişkili olduğuna dair her hangi bir bulgu henüz yoktur.

1.4) Scrapie Ajani

Scrapie, koyun ve keçilerin SSS'ni etkileyen öldürücü dejeneratif bir hastalıktır ve nakledilebilir Spongiform Ensefalopatiler (NSE) grubunda yer alır. Scrapie ajanının yapısına ilişkin üç ana teori vardır. Birincisi (virino teorisi); etkenin sadece virus gibi işlev gören küçük bir nükleik asit parçası olduğunu savunur. İkincisi (virus teorisi); etkenin bir virus olduğunu ancak mevcut virolojik yöntemlerle üretilmediğini ve saptanamadığını savunur. Üçüncüsü (prion teorisi) ise etkenin sadece proteinden (PrP^{Sc}) oluşan bir yapıya sahip olduğunu ve özellikle sinir hücrelerinde bulunan normal prion proteinlerinin (PrP^C) kimyasal yapısını değiştirip kendine benzeterek etkidiğini savunur. Günümüzde en geçerli teori olarak prion teorisi kabul edilmektedir (12).

Hastalığın klinik semptomları çok yavaş gelişir. Henüz scrapie ajanının insanları infekte ettiğine dair bir bulgu yoktur. Ancak Kuru, Creutzfeldt-Jakob ve BSE (bovine spongiform ensefalopati - deli dana hastalığı) gibi yakın ilişkili bazı NSE'ler insanlarda görülebilmektedir.

Etken hayvanlarda genellikle davranış bozuklukları, tremor, kaşıntı, lokomotor inkoordinasyon ve ölüm meydana getirir. Scrapie deneysel olarak fare, hamster, kobay, sıçan ve bazı tür maymunlarda oluşturulabilmektedir. Bir çok scrapie suşu ile infekte edilen deney hayvanlarında hastalığın klinik safhasında vücut ağırlığı azalır. Oysa pre-klinik safhada yem tüketimi artışıyla beraber vücut ağırlığında da artış gözlenmiştir (3).

Scrapie ME7 suşu ile infekte edilen A2G farelerinde dokuzuncu haftadan itibaren vücut ağırlığında artışın başladığı ve 17. haftada pik düzeye ulaştığı bildirilmiştir. Başka bir çalışmada ise İsviçre farelerinde infeksiyon oluşturulduktan 130 gün sonra canlı ağırlık artışı olduğu rapor edilmiştir. Bu verilere dayanılarak belli scrapie suşlarının obeziteye neden olduğu ileri sürülmektedir. Yapılan çalışmalarda ME7 suşu obezite oluştururken, 139A ve 22L suşu ile oluşturulan infeksiyonlarda obezite meydana gelmemiştir (7). Bunun yanında, infekte obez hayvanlarda glikoz toleransı azalmış ve adrenaletomi sonrasında vücut ağırlığında ve glikoz toleransında anormalleşme gözlemlenmiştir. Adrenaletomi scrapie'nin neden olduğu obeziteyi engellemektedir (13). Bu durum scrapie ajanının neden olduğu obezitede hipotalamus-

hipofiz-adrenal bezler sisteminin önemli rol oynadığını göstermektedir. Bu teori aşağıdaki üç bulgu ile desteklenmektedir (3):

1. Scrapie suşu hipotalamusa enjekte edildiğinde obezite üzerine olan etkisi artmaktadır
2. İnfekte hayvanların adrenal bezlerinin ağırlıkları infekte olmayan kontrol grubuna göre daha yüksektir
3. İnfekte hayvanların adrenal bezlerinde scrapie ajanının titresi düşük bulunmuştur. Bu da obezitenin meydana gelişinde scrapie ajanının adrenaller üzerinde direkt etkisinin olmayabileceğini ortaya koymaktadır.

Ye ve ark (14). scrapie orijinli obezite olgularında pankreasın fonksiyonunu araştırdıkları çalışmalarında, 139H suşu ile infekte edilerek obezite geliştirilen hamsterların Langerhans adacıklarındaki patolojik değişimler elektron mikroskopik olarak ile incelenmiştir. Pankreasta düşük düzeyde anormal prion proteinleri varken Langerhans adacıklarında her hangi bir amiloid birikimi görülmemiştir. Bu bulgulardan hareketle scrapie prionunun pankreas üzerine direkt etkisi olmadığı fakat pankreasın hipotalamik nöro-endokrin regülasyonu üzerine nörotoksik etkisi olduğu ileri sürülmüştür (14).

1.5) SMAM-1 Virusu

1970'li yılların ortalarında Hindistan'daki ticari tavuk kümeslerinde ölüm oranlarında sıra dışı bir artış gözlenmiştir. Bu duruma bir kanatlı adenovirusunun neden olduğu saptanmış ve etken SMAM-1 olarak adlandırılmıştır. SMAM-1 immun sistemi baskılayan ve vücut yağ oranında artışa neden olan bir etkidir.

Deneysel bir çalışmada (15), üç haftalık yaştaki leghorn broyler piliçlerine intraperitoneal yolla SMAM-1 virusu inoküle edilmiştir. Yaklaşık üç hafta sonra yapılan nekropside; viseral yağ miktarında artış, serum kolesterol ve trigliserit düzeyinde ise azalma görülmüştür. Bunun yanında, infekte hayvanlarda karaciğerde büyüme ve karaciğerin trigliseritle dolu olduğu saptanmıştır. Etkenin yayılma kabiliyetini saptamak üzere infekte hayvanlarla aynı bölmeye kontrol grubu dışında üçüncü grup olarak sağlıklı piliçler konulmuş ve bu hayvanlarda da doğal enfeksiyon sonucu aynı bulgular meydana gelmiştir. Bu verilere dayanarak, SMAM-1 etkeninin obeziteye neden olduğu ve muhtemelen aerosol yolla bulaşabildiği değerlendirilmiştir (15).

SMAM-1 etkeninin insan obezitesi ile ilişkisi olup olmadığını anlamak için Hindistan'da 52 obez insanın serumları SMAM-1 antikorları yönünden agar jel

presipitasyon testi ile taranmıştır (16). Test edilen örneklerden 10 tanesi pozitif sonuç verirken, 42 örnek negatif çıkmıştır. SMAM-1 negatif gruba göre SMAM-1 pozitif gruptaki insanların vücut ağırlık indeksi daha yüksek bulunmuştur. Bu grupta serum kolesterol düzeyi 33 mg/dL, serum trigliserit düzeyi ise 88 mg/dL daha düşük çıkmıştır (17). Bu verilere göre, SMAM-1 insan obezitesi ile ilişkili olabileceği ortaya konulan ilk etkidir.

Tüm bu veriler avian adenoviruslarının insanları infekte edemeyeceği veya insan adenoviruslarının avian adenoviruslar ile çapraz reaksiyon veremeyeceği görüşü ile ters düşmektedir. Yapılan çalışmalar insan adenoviruslarından Ad-36'nın tavuklarda enfeksiyon oluşturduğunu ve yağ dokuda artışa neden olduğunu göstermiştir.

Obeziteye neden olan hayvan viruslarının etki mekanizmaları, obezite oluşturduğu canlı türü ve kan değerindeki değişimler Tablo 1'de özetlenmiştir.

2) Obezite ile ilişkili insan virusları

Hayvan viruslarından SMAM-1'in insanlardaki obeziteyle ilişkisi olabileceği görülünce insan adenoviruslarının da obeziteyle ilişkisi olabileceği akla gelmiş ve çalışmalar bu alanda yoğunlaşmıştır. İnsanları infekte ettiği bilinen 52 tane insan adenovirusu bulunmaktadır. *Adenoviridae* ailesinde insan adenoviruslarını kapsayan A, B, C, D, E, F ve G olmak üzere yedi tane subgenus bulunur (18). Her subgenusdaki virusun doku tropizmi farklıdır. Hayvanlarda yapılan deneylerle insan adenoviruslarının üç tanesinin (Ad-5, Ad-36, Ad-37) obeziteyle ilişkisi ortaya konulmuşken, diğerlerinin obezite ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Subgenus D'de bulunan Ad-9, Ad-36 ve Ad-37 genellikle keratokonjunktivite neden olurlar. Bu etkenler cinsel yolla da bulaşabilmektedir. Ad-36'nın antijenik yapısı farklılık gösterir, bu nedenle diğer insan adenovirusları ile çapraz reaksiyon vermez (19). Tavuklarda Ad-36 ve Ad-37 obezite oluştururken Ad-2 ve Ad-31 obezite oluşturmamıştır. Farelerde ise Ad-5'in obezite oluşturduğu saptanmıştır. Ad-36 tavuklarla birlikte fareler, hamsterlar, sıçanlar ve maymunlarda da obezite meydana getirmektedir. Bu etkenin aynı zamanda insan obezitesiyle de ilişkisi olduğu belirlenmiştir (3, 17).

Adenoviruslar zarfsız ve kübik simetrik DNA viruslarıdır. Direkt temasla, fekal-oral ya da aerosol yolla bulaşma özelliğine sahiptir. Adenoviruslar genellikle solunum sistemi hastalıklarına neden olurken gastro-enterit, konjunktivit ve sistit de oluşturabilirler. Etken dışkı ve sürüntü örneklerinden izole edilebilir (19).

Tablo 1. Obeziteye neden olan viral etkenlerin etki mekanizmaları, obezite oluşturduğu canlı türü ve kan değerindeki değişimler

Virus türü	Doğal konakçısı	Obezite oluşan canlı türü	Araştırma türü	Kan değerleri	Etki mekanizması
CDV	Köpek	Fare	Deneysel	Katekolamin ↓ Leptin ↓ İnsülin ↑	-Virus beyin- katekolamin yoluna etkir -Hipotalamustaki leptin reseptörlerinin sayısı azalır
RAV-7	Tavuk	Tavuk	Deneysel	Trigliserit ↑ İnsülin ↑ Glukoz ↓ Hiperlipidemi	-Hipotiroidizm -Hiperkolesterolemi ve hipertrigliseremi
BDV	At Koyun	Sıçan	Deneysel	α-MSH ↓ Trigliserit ↑ Glukoz ↑	-Hipotalamusun yangısel reaksiyonu ve pankreatik hiperplazi -Endokrin disregülasyonu -α-MSH düzeyinin düşmesi
Scrapie ajanı	Koyun Keçi	Fare Hamster	Deneysel	Glukoz ↑	-Hipotalamus-hipofiz-adrenal bezler sistemindeki değişiklikler
SMAM-1	Tavuk	Tavuk İnsan	Deneysel Serolojik	Trigliserit ↓ Kolesterol ↓	-Karaciğer fonksiyon bozukluğu
Ad-5	İnsan	Fare	Deneysel	-	-Pre-adipositlerin olgun adipositlere dönüşüm hızını artırır
Ad-36	İnsan	Tavuk Fare Hamster Maymun İnsan	Deneysel Serolojik	Trigliserit ↓ Kolesterol ↓ GPDH ↑ Leptin ↓	-Leptin mRNA sentezi baskılanarak hücrelerde lipit birikimine yol açar -Pre-adipositlerin olgun adipositlere dönüşüm hızını, çoğalmasını ve lipit birikimini artırır -İnsülin duyarlılığını artırır -Leptin salınımını azaltır
Ad-37	İnsan	Tavuk	Deneysel	Kolesterol ↑ Trigliserit ↓	-Leptin mRNA sentezi baskılanarak hücrelerde lipit birikimine yol açar -Pre-adipositlerin olgun adipositlere dönüşmelerini sağlar

GPHD: Gliserol 3-fosfat dehidrogenaz; ↑: artış; ↓: azalış

2.1) Adenovirus-36

Ad-36 ilk olarak 1978 yılında Almanya'da diyabet hastası ve enterit şikayeti olan altı yaşındaki bir kız çocuğunun dışkılarından izole edilmiştir (3).

İnsan Ad-36 virusunun obezite etkisi tavuklar ve fareler üzerinde incelenmiştir (19). Hayvanlarda visceral bölge ve toplam vücut yağ oranında artış, serum kolesterol ve trigliserit düzeyinde ise düşme gözlenmiştir. Deneyde yer alan hayvanların %60-70'inde obezite gelişmiştir. İnokulasyondan sonra yapılan incelemelerde tavukların beyin ve hipotalamuslarında histopatolojik bir değişim saptanmamıştır (20). Başka bir çalışmada (21), etkenin infektivitesini ve kan yoluyla aktarım potansiyelini

saptamak için dört haftalık tavuklara Ad-36 inoküle edilmiş ve 36 saat sonra infekte tavuklardan 200 ml kan alınarak sağlıklı hayvanlara nakledilmiştir. Kan nakli yapılan hayvanların adipoz dokularında etken saptanırken iskelet kaslarında saptanmamıştır. İnfekte hayvanlarda 1.8 kat daha fazla visceral yağ ölçülmüştür. Yine serum trigliserit ve kolesterol düzeyleri daha düşük çıkmıştır. Bu çalışma (21) etkenin kan yoluyla aktarılabildiği ve obeziteye neden olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca bu çalışma Koch postulatlarında geçen "etken hasta bir hayvandan saf olarak izole edilir, aynı tür hayvanlarda üretilir, aynı hastalığı oluşturur ve tekrar izole edilebilirse o hastalığın nedenidir" ilkesine uygunluk göstermektedir. Dolayısıyla bu çalışma (21)

obezitenin diğer nedenlerle birlikte infeksiyöz etiyolojiye sahip bulaşıcı bir hastalık da olabileceğini ortaya koymuştur.

Ad-36 ile ilgili olarak primatlarda gerçekleştirilen iki çalışma bulunmaktadır (22). Primat serum bankası niteliğindeki Wisconsin Üniversitesi Primat Merkezi'nde yedi yıl boyunca tüm serum örneklerine Ad-36 antikorlarını taramak için serum nötralizasyon testi uygulanmış ve Ad-36'nın diğer adenoviruslarla çapraz reaksiyona girmediği görülmüştür. Daha sonra deneye eklenen 15 tane Rhesus maymunundan (*Macaca mulatta*) yedi tanesine Ad-36 inoküle edilmiştir. Deney grubundaki hayvanlarda 18 ay sonra vücut ağırlığında %15 artış, serum kolesterol düzeylerinde ise %25 düşüş saptanmıştır. İkinci çalışmada ise marmoset maymunları (*Callithrix jacchus*) kullanılmıştır. Kullanılan altı maymunun üç tanesine Ad-36 intranasal yolla inoküle edilmiş ve yedi ay sonunda infekte hayvanlarda vücut ağırlığında dört kat bir artış ve viseral yağ dokuda %66 artış görülmüştür. Serum kolesterol düzeylerinde ise 34 mg/dL azalma meydana gelmiştir. Virus maymunların dışkılarından iki aya kadar izole edilebilmiş fakat sonrasında izolasyon yapılamamıştır. Deneyin yedinci ayında beyin, akciğer, karaciğer, kas ve yağ dokuda PCR ile viral DNA saptanabilmiştir. Bu veriler Ad-36'nın viremi döneminde vücudun çeşitli dokularına yayılabildiğini fakat infeksiyöz virusun iki aya kadar saçılabilirliğini göstermektedir (22).

Ad-36'nın insanlardaki etkilerini belirlemek üzere Wisconsin, Florida ve New York'ta obez ve obez olmayan 502 gönüllüden serum örnekleri toplanmış ve serum nötralizasyon testi ile Ad-36 antikor taraması yapılmıştır. Antikor prevalansı obezlerde %30, obez olmayanlarda ise %5 çıkmıştır. Bunun yanında (marmosetlerde elde edilen bulgulara benzer olarak) obez insanların serum kolesterol düzeylerinin 34 mg/dL, trigliserit seviyelerinin ise 39 mg/dL daha düşük olduğu görülmüştür (23). Aynı çalışmada (23); Ad-2, Ad-31 ve Ad-37 antikorları yönünden de taramalar yapılmış ve sadece Ad-37 yönünden antikor pozitif olan beş birey saptanmıştır. Bu bireyler ile seronegatif bireyler arasında BMI ve serum lipid düzeyleri açısından her hangi bir değişiklik görülmemiştir.

Viruslarla birlikte kalıtımın da etkisini değerlendirebilmek üzere New York'ta 89 ikiz çift üzerinde başka bir çalışma yürütülmüş, 20 tek yumurta ve altı çift yumurta ikizinde Ad-36 antikorları saptanmıştır. Ad-36 antikor pozitif çıkan bireylerin ikizlerine oranla daha şişman oldukları

gözlenmiştir. Ad-2, Ad-31 ve Ad-37 yönünden taranan ve pozitif çıkan ikizlerde ise serum lipitleri ve vücut ağırlıkları yönünden her hangi bir fark gözlenmemiştir (23).

Suriye hamsterlarında yapılan çalışma (24) sonucunda da Ad-36'nın serum kolesterol düzeyini düşürmesinin nedeni olarak plazma kolesterolündeki yüksek dansiteli lipoproteinlerin düşük dansiteli lipoproteinler ile yer değiştirmesi gösterilmiştir. Burada Ad-36'nın lipoprotein üretim sürecini etkileyerek aterojenik lipoprotein yapımını tetiklediği değerlendirilmektedir. Bu değişim total kolesterol düzeyinde düşüşe neden olurken atardamarlarda aterom riskini artırır (24).

Ad-36'nın adipogenezisi tetiklemesinin metabolik ve moleküler mekanizmasını anlayabilmek için virusun 3T3-L1 rodent pre-adiposit hücreleri ve primer insan pre-adiposit hücreleri üzerine etkisi araştırılmıştır (25). Bu çalışmada Ad-36, 3T3-L1 adiposit hücrelerinde farklılaşmaya neden olmuştur. Adipositlerin farklılaşmasını sağlayan gliserol 3-fosfat dehidrogenaz (GPDH) enziminin düzeyinde de artış saptanmıştır. Böylece total hücresel lipid içeriğinin arttığı değerlendirilmiş, GPDH seviyesindeki artışa insan pre-adipositlerinde de rastlanmıştır (25).

Elde edilen bu veriler Ad-36 antikorlarının varlığının insanlardaki obezite ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak etik nedenlerle insanlara virus inoküle edilemediğinden bu ilişki kesin olarak doğrulanamamaktadır.

2.2) Adenovirus-37

Üç haftalık tavuklarda Ad-2, Ad-31, Ad-36 ve Ad-37 ile yapılan bir çalışmada (26); Ad-2 ve Ad-31'in vücut yağ miktarında ve serum lipitlerinde her hangi bir değişime neden olmadığı, ancak Ad-37 ile infekte hayvanların vücut yağ oranında %111, viseral yağ oranında ise %262 oranında artış şekillendiği saptanmıştır. Bu çalışmada kullanılan hayvanların yem tüketim miktarlarında herhangi bir değişim olmamıştır. Dolayısıyla Ad-37 ile infekte hayvanlarda gelişen obezitenin enerji dengesindeki değişimden kaynaklandığı değerlendirilmiştir (26).

Ad-36'nın aksine, Ad-37 infeksiyonunda serum kolesterol düzeyinde %25 artış saptanmış, serum trigliserit düzeyinde ise %51'lik düşüş görülmüştür (26). Bu verilerden yola çıkılarak Ad-36 ve Ad-37'nin farklı mekanizmalarla obeziteye neden olduğu düşünülmektedir.

2.3) Adenovirus-5

Farelere intraperitoneal yolla Ad-5 inoküle edildikten 21 hafta sonra vücut yağında %300 artış meydana geldiği bildirilmektedir (27), ancak bu çalışmada serum lipid düzeyleri ölçülmemiştir.

Tüm bu verilerin ışığında, birden fazla insan adenovirusunun hayvan deneylerinde obeziteye neden olabileceği fakat tüm adenovirusların aynı etkiyi göstermeyebileceği söylenebilir.

Obeziteye neden olan insan viruslarının etki mekanizmaları, obezite oluşturduğu canlı türü ve kan değerindeki değişimler Tablo 1'de özetlenmiştir.

3) Viral obezitenin mekanizmaları

Leptin büyük oranda beyaz yağ dokudaki adipositlerden salgılanan, iştahı azaltan ve enerji harcanmasını artıran bir hormondur. Primer olarak hipotalamik reseptörler üzerine etkiyerek gıda alımını azaltır ve metabolizma hızını artırır. Plazma leptin düzeyi, vücut kitle indeksi ve yağ kütlesi ile çok sıkı ilişkilidir (28). Leptin lipolizisi uyarır, yağ asitlerine etkiyerek lipid sentezini inhibe eder. Ayrıca vücut lipid metabolizması, hematopoez, pankreatik beta hücre fonksiyonu, ovarian hücre fonksiyonu ve termogenez gibi farklı doku ve sistemler üzerine de önemli etkileri vardır. Leptinin primer fizyolojik fonksiyonu vücut yağını korumaktır (29).

En fazla leptin reseptörü bulunan dokular; SSS, pankreas, böbrek, karaciğer, dalak, iskelet kası, adrenal medulla ve korteks, endotel dokular, üreme organları ve hematopoetik yapılarıdır (28). *In vivo* çalışmalarda leptinin normal ve obez kemirgenlerde özellikle hipotalamus aracılığı ile glikoz metabolizmasını ve insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (28).

Leptin; dolaşımda hem serbest hem de leptin bağlayıcı proteinlere bağlı olarak bulunur. Zayıf kişilerde leptinin büyük kısmının bağlı, obezlerde ise serbest formda bulunduğu bildirilmiştir (28).

Leptinin yeterli düzeyde üretilmemesi durumunda yağ depolanmasının daha fazla olduğu da gösterilmiştir. Serobrospinal sıvıdaki leptin konsantrasyonu vücut kitle indeksi ile plazma leptin konsantrasyonuna göre daha uyumludur. Obezlerde beyin-omurilik sıvısındaki leptin düzeyi zayıf bireylere oranla %30 daha fazladır. Bu farklılığı açıklayacak yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak öngörülen iki olasılık vardır (28): (i) Leptinin kan-beyin bariyerini geçmesini sağlayan taşıyıcı sistemde bir

bozukluk olabilir, (ii) Obezlerde leptin reseptörlerine karşı direnç gelişmesi söz konusu olabilir.

Ad-2, Ad-9, Ad-36 ve Ad-37'nin, leptin sekresyonu ve lipid depolanması üzerine etkisini araştırmak üzere *in vitro* olarak 3T3-L1 hücrelerinde ve insan pre-adiposit hücrelerinde (A549 hücreleri) çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Ad-2'nin hücreler üzerinde herhangi bir etkiyi görülmezken diğer etkenler (Ad-9, Ad-36, Ad-37) ile enfekte 3T3-L1 hücrelerinde leptin mRNA sentezinin baskılandığı ve bu hücrelerde lipid birikiminin arttığı saptanmıştır. Ayrıca karaciğer ve yağ dokuda bulunan asetil-koenzim A'dan yağ asidi sentezinde (novolipogenez) rol alan asetil Co-A karboksilaz-1 enziminin etkinliğinin arttığı ve yağ asidi sentezinde artış olduğu görülmüştür (30).

Adipositlerin büyüklüğü ve lokalizasyonu leptin üretiminde etkilidir. Burada akla hipoleptineminin obezitede rol oynayabileceği gelmektedir. Yani hipoleptinemi oluşumu ve lokal olarak adipoz dokuda Ad-36 ile enfekte hücrelerin farklılaşması, yağ asidi sentezi ve lipid depolanması artışı ile ilişkilendirilebilir. Böylece hipoleptinemi ile beraber adipositlerdeki glikoz alımındaki artış da açıklanabilir.

Adenoviruslar adipositleri enfekte edip transkripsiyon faktörlerinin ve enzimlerin değişimine neden olarak trigliserit birikimini ve pre-adipositlerin olgun adipositlere dönüşmelerini sağlar (31). Pre-adipositler makrofajlar gibi fagositoz ve sitosidal etkinliğe sahiptir ve bu yetenekleri ile immun yanıtta da rol oynarlar. Leptin etkisi ile sitokin salınımının yanında, adipositler kendi başına da çok çeşitli sitokinler salgılayabilir. Örneğin; makrofajların aktive olmasını sağlayan makrofaj koloni-stimule edici faktör adipositlerden salgılanır ve bu sırada adipoz dokuda önemli ölçüde hiperplazi meydana gelir. Fakat obez bireylerde adipoz dokunun bu şekilde büyüüp-büyümediği hakkında kesin bilgi yoktur (32). Leptinin bir diğer etkinliği de, merkezi α -MSH düzeyini yükselterek aynı zamanda iştahın azalmasına neden olmasıdır (28). Söz konusu enfeksiyonlarda leptin düzeyinin düşmesi bu etkinliği de baskılamaktadır.

Borna disease virusunun obezite etkisinin hipotalamusun yangısal reaksiyonu ve pankreatik hiperplazi ile trigliserit ve glukoz düzeylerinin yükselmesine bağlı olduğu bildirilmiştir. Borna hastalığının endokrin disregülasyon ile sonuçlanmasının da obeziteye yakınlığı artırdığı görülmüştür (33). Ayrıca melanin sitümüle edici hormon (α -MSH) düzeyinin düşmesi de obeziteye neden olabilecek bir faktördür (11), çünkü hipotalamustaki iştah

ve vücut ısısını düzenleyen diğer bir nöromedyatör olan melanosit sitümüle edici hormon (MSH) iştahı azaltarak etki gösterir.

Obeziteye neden olan viral etkenlerin etki mekanizmaları, obezite oluşturduğu canlı türü ve kan değerindeki değişimler

Obeziteye neden olan hayvan ve insan viruslarının etki mekanizmaları, obezite oluşturduğu canlı türü ve kan değerindeki değişimler Tablo 1'de özetlenmiştir.

SONUÇ

Günümüze kadar yapılan çalışmalarda beş hayvan virusu ve üç insan virusunun hayvanlarda obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Günümüzde insanlarda

obeziteye neden olduğu kanıtlanan tek hayvan virusu SMAM-1 virusudur. Borna hastalığı virusunun insanlarda infeksiyon oluşturduğu kanıtlanmıştır. Canine distemper virus ise insan kızamık virusu ile yakın antijenik ilişki içerisinde.

İnsan virusu olarak Ad-36'nın obeziteye neden olduğu kabul görmektedir. Ad-36'nın nasıl obeziteye yol açtığı henüz kesinleşmemiştir. Ancak virusun adipositlere direkt etkisi yanında SSS'ndeki iştah merkezine etkisi ve harcanan enerji miktarında meydana getirdiği değişimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Tüm bu veriler, 1980'lerde başlayan obezite epidemisinin bir nedeninin de viral infeksiyonlar olabileceğini desteklemektedir. Günümüzde bu konuda profesyonelleşmiş ticari organizasyonlar ve araştırma merkezleri bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Gellner R, Domschke W. Epidemiology of obesity. *Chirurg* 2008 (basımda).
2. Granoff A, Webster RG. Paramyxoviridae. In: *Encyclopedia of Virology*, Vol III. 2nd ed. London: Academic Press, 1999: 1565-8.
3. Vasilakopoulou A, le Roux CW. Could a virus contribute to weight gain? *Int J Obes* 2007; 31: 1350-6.
4. Arlette B, Cohen R, Khuth ST, et al. Alteration of the leptin network in late morbid obesity induced in mice by brain infection with canine distemper virus. *J Virol* 1999; 73: 7317-27.
5. Griffond B, Verlaeten O, Belin MF, Risold PY, Bernard A. Specific alteration of the expression of selected hypothalamic neuropeptides during acute and late mouse brain infection using a morbillivirus: relevance to the late-onset obesity? *Brain Res* 2004; 1022: 173-81.
6. Cartwright EJ, Gordon MT, Freemont AJ, Anderson DC, Sharpe PT. Paramyxoviruses and Paget's disease. *J Med Virol* 1993; 40: 133-41.
7. Pasarica M, Dhurandhar NV. Infectoobesity: Obesity of infectious origin. *Adv Food Nutr Res* 2007; 52: 61-102.
8. Granoff A, Webster RG. Bornaviridae. In: *Encyclopedia of Virology*, Vol I. 2nd ed. London: Academic Press, 1999: 167-73.
9. Nakamura Y, Takahashi H, Shoya Y, et al. Isolation of Borna Disease Virus from human brain tissue. *J Virol* 2000; 74: 4601-11.
10. Herden C, Herzog S, Richt JA, et al. Distribution of Borna Disease Virus in the brain of rats Infected with an obesity-inducing virus strain. *Brain Pathol* 2000; 10: 39-48.
11. Lyons MJ, Nagashima K, Zabriskie JB. Animal models of postinfectious obesity. *J Neurovirol* 2002; 8: 1-5.
12. Poser CM. Notes on the history of the prion diseases part II. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104: 77-86.
13. Carp RI, Kim YS, Callahan SM. Scrapie-induced alterations in glucose tolerance in mice. *J Gen Virol* 1989; 70: 827-35.
14. Ye X, Carp RI, Yu Y, Kozlowski R, Kozlowski P. Hyperplasia and hypertrophy of B cells in the islets of Langerhans in hamsters infected with the 139H strain of scrapie. *J Comp Pathol* 1994; 110: 169-83.
15. Dhurandhar NV, Kulkarni P, Ajinkya SM, Sherikar A. Effect of adenovirus infection on adiposity in chicken. *Vet Microbiol* 1992; 31: 101-7.
16. Dhurandhar NV, Kulkarni PR, Ajinkya SM, Sherikar AA, Atkinson RL. Screening of human sera for antibody against avian adenovirus. *Obesity Res* 1997; 5: 464-9.
17. Atkinson RL. Viruses as an etiology of obesity. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1192-8.
18. Harrach B, Ganac RD, Gozum MMA, et al. New adenovirus species found in a patient presenting with gastroenteritis. *J Virol* 2007; 81: 5978-84.
19. Granoff A, Webster RG. Adenoviruses. In: *Encyclopedia of Virology*, Vol I. 2nd ed. London: Academic Press, 1999: 1-7.
20. 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: 989-96.
21. Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM, Mayhew G, Cook ME, Atkinson RL. Transmissibility of adenovirus-induced adiposity in a chicken model. *Int J Obes* 2001; 25: 990-6.
22. Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, et al. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr* 2002; 132: 3155-60.
23. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison DB, et al. Human adenovirus-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. *Int J Obes* 2005; 29: 281-6.
24. Dhurandhar NV, Kapila M, Khosla P. Novel short-term effects of adenovirus Ad-36 on hamster lipoproteins. *Int J Obes* 2004; 28: 1521-7.
25. Vangipuram SD, Shee J, Atkinson RL, Holland TC, Dhurandhar NV. A human adenovirus enhances preadipocyte differentiation. *Obes Res* 2004; 12: 770-7.
26. Whigham LD, Israel BA, Atkinson RL. Adipogenic potential of multiple human adenoviruses *in vivo* and *in vitro* in animals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290: 190-4.

27. **So W, Herlihy AH, Bell JD.** Adiposity induced by adenovirus 5 inoculation. *Int J Obes* **2005**; 29: 603-6.
28. **Gültürk S, Demirkazık A.** Leptin ve diyabet. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* **2007**; 29: 35-40.
29. <http://www.biyokimya.8m.net/adipozdoku.html>
30. **Vangipuram SD, M Yu, J Tian, et al.** Adipogenic human adenovirus-36 reduces leptin expression and secretion and increases glucose uptake by fat cells. *Int J Obes* **2007**; 31: 87-96.
31. **Rathod M, Vangipuram SD, Krishnan B, Heydari AR, Holland TC, Dhurandhar NV.** Viral mRNA expression but not DNA replication is required for lipogenic effect of human adenovirus Ad-36 in preadipocytes. *Int J Obes* **2007**; 31: 78-86.
32. **Desruisseaux MS, Trujillo ME, Tanowitz HB, Scherer PE.** Adipocyte, adipose tissue, and infectious disease. *Infect Immun* **2007**; 75: 1066-78.
33. **Gosztonyi G, Ludwig H.** Borna disease--neuropathology and pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* **1995**; 190: 39-73.

İLETİŞİM

Doç. Dr. Kadir YEŞİLBAG
Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Bilim Dalı
16059 BURSA
e-posta: kyesilbag@uludag.edu.tr