T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE CHEMERİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR.ANIL ER

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.M.ORHUN ÇAMURDAN

ANKARA

AĞUSTOS 2012

T.C.

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞI OBEZİTESİNDE CHEMERİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR.ANIL ER

TEZ DANIŞMANI

Doç.Dr.M.ORHUN ÇAMURDAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-101 proje kodu ile desteklenmiştir.

ANKARA

AĞUSTOS 2012

ŞEKİL DİZİNİ

TABLO DİZİNİ

KISALTMALAR

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
VKİ	Vücut kitle indeksi
TIG2	Tazarotene induced gene 2
RARRES2	Retinoic acide receptor responder 2
TNFα	Tumor necrosis factor α
IL-1β	İnterlökin 1β
PPARγ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
ACE	Angiotensine converting enzyme
CMKLR-1	Chemokine-like receptor-1
NK	Natural killer
ERK-1	Extracellular signal-regulated kinase-1
ERK-2	Extracellular signal-regulated kinase-2
CCRL2	C-C motif receptor-like 2
GPR1	G protein couple receptor 1
GLUT4	Glucose transporter 4
MAP	Mitogen-activated protein
DM	Diyabetes mellitus
GLUT2	Glucose transporter 2
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
FIGR	Fasting insulin glucose ratio
QUICKI	Quantitative insulin sensitivity check index
HOMA-IR	Homeostatic model asssessment of insulin resistance
ATP	Adult Treatment Panel III
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
IDF	International Diabetes Federation

TGFβ	Transforming growth factorβ
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
USG	Ultrasonografi

1.GİRİŞ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sağlığı bozabilecek ölçüde anormal ve aşırı yağ birikimi olarak tanımlanır (1). Çocuklarda obezite tanı ölçütleri vücut ağırlığının boya göre ideal ağırlığın %120'si olması, boya göre vücut ağırlığı Z skorunun 2 ve üzerinde olması veya vücut kitle indeksi (VKİ)'nin 95'inci persentilin üzerinde olmasıdır (2). Yaş, cinsiyet, puberte durumu ve ırk gibi pek çok faktörün büyüme üzerine olan etkileri nedeniyle her ülkenin belirlediği farklı VKİ standartları bulunur (3).

Prevalansı hızla artan çocukluk çağında obezite; erişkin hayatta diyabet, hipertansiyon, ateroskleroz gibi kronik hastalıklara yol açabilmektedir (4,5). Bu komplikasyonların önlenmesi, erken tanı ve tedavisi için patogenezi açıklamaya yönelik araştırmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam etmektedir (6).

İnflamasyon ve insülin direncinin obezite komplikasyonları ile ilişkisi ortaya koyulduktan sonra patogenezde yağ doku kaynaklı birçok nöroendokrin peptid ve sitokin tanımlanmıştır. Bu moleküllere adipokin adı verilir. Adipokinlerin inflamasyon, glukoz ve lipid metabolizmasının yanısıra kan basıncının düzenlenmesi ve hemostazda da rolleri vardır (7).

Son keşfedilen adipokinlerden biri olan chemerin başlıca immün sistem fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alır. Tazarotene induced gene 2 (TIG2) ve retinoic acid receptor responder 2 (RARRES2) olarak da adlandırılır (8). Adipogenez ve adipositlerde metabolik dengenin sağlanmasında kritik rolü vardır

(9). Ayrıca parakrin etki ile perifer dokuların fonksiyonlarında değişikliklere neden olur. Erişkinlerde chemerin ile obezite, kan basıncı, insülin direnci, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (10,11,12). Ancak bu konuda çocuk ve adölesanlar üzerinde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu araştırmada obez ve sağlıklı çocuklarda chemerin düzeyleri belirlenecektir. Obez çocuklarda chemerin ile VKİ, insülin direnci, dislipidemi, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, hipertansiyon ilişkisi sorgulanacaktır. Çalışmanın amacı çocuklarda obezitenin bazı komplikasyonlarını öngörebilmek için chemerin düzeylerinin kullanılabilirliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Obezitenin tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojisi

Obezite, vücutta sağlığı bozabilecek ölçüde aşırı yağ birikimi olarak tanımlanmaktadır (1). Endokrin, genetik veya diğer başka nedenlere bağlı gelişen obeziteye " endojen obezite" adı verilir. Ancak obezlerin büyük kısmında altta yatan bir neden bulunamaz ve bu durum "eksojen obezite" olarak adlandırılır (Tablo 1) (13).

Tablo 1. Çocuklarda Endojen Obezite Nedenleri (13)

Genetik Sendromlar Prader –Willi sendromu Laurence-Moon-Biedl sendromu Down sendromu Cohen sendromu Carpenter sendromu Alström sendromu Borjeson-Forssmann-Lehmann sendromu Beckwith Widemann sendromu **Hipotalamik Bozukluklar** Tümörler (kraniofaringioma) Enfeksiyon (ensefalit,tüberküloz) Travma İnfiltrasyon (lösemi,histiyositoz) Fröchlich sendromu	**Endokrin nedenler** Cushing sendromu Hiperinsülinizm Büyüme hormonu eksikliği Hipotiroidi Psödohipoparatiroidizm Hipogonadal sendromlar (Turner sendromu, Klinefelter sendromu, Kallmann sendromu) **İlaçlar** Glukokortikoidler, östrojen, progesteron Trisiklik antidepresanlar, lityum Siproheptadin Antitiroid ilaçlar

Obezite, tüm yaş gruplarında yıllar içinde artan prevalansı nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Endüstrileşmiş ülkelerin yanı sıra düşük ve orta gelirli pek çok ülke malnutrisyondan obeziteye geçişi deneyimlemektedir (2, 14, 15, 16).

Ülkemizde obezite ile ilgili ilk araştırma 1990 yılında Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yapılmıştır. Ellidokuz ili kapsayan bu çalışmada erişkinlerde obezite prevalansı %18,9 bulunmuştur (17). Farklı illerde çocuklar üzerinde yapılmış epidemiyolojik çalışmalarda bildirilen obezite prevalansları çok değişkendir. Olgu sayısının en fazla olduğu araştırmalardan biri olan Cinaz ve arkadaşlarının 6-14 yaş arası okul çocuklarında yaptığı çalışmada obezite prevalansı %7,5 olarak bildirmiştir (18-23).

Obezite gelişiminde genetik ve çevresel faktörler rol oynar. Farklı çevresel etkenlere maruz kalan ikizlerin benzer beslenme davranışı ve yaşam tarzı göstermeleri, ebeveynleri obez olan çocuklarda obezite riskinin artması, annenin VKİ ile çocuk VKİ arasında ilişki saptanması genetik faktörlerin obezitede rol oynadığını desteklemektedir (24-28).

Gestasyonel yaşına göre iri ya da küçük doğan, intra-uterin dönemde diyabete maruz kalan, gebelikte annesi sigara kullanan, yaşamının ilk yılında hızlı kilo alan bebeklerin çocukluk çağında VKİ'lerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (29-34). Bebeğin doğum ağırlığı, annenin doğum öncesi vücut ağırlığı gibi pek çok faktör ortadan kaldırıldığında hiç anne sütü almayan çocuklarda obezite prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür (35). Anne sütü

ile çocukluk çağı obezitesi arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (36,37).

"Fast-food" yiyecekler ve yüksek kalorili, tatlandırılmış içeceklerle beslenme, sabah kahvaltısının atlanması, gece atıştırmaları, televizyon karşısında yemek yeme alışkanlığı, süt, meyve, sebze, balık, yumurta ve tahıl tüketiminin az olması obezite için risk oluşturmaktadır (38,39). Eğitim düzeyi ve/veya gelir düzeyi düşük ailelerin çocukların "fast-food" tüketiminin daha fazla olduğu görülmüştür (40-42).

Obezite için risk oluşturan diğer bir faktör de sedanter yaşam tarzıdır. Çocuklarda bu yaşam tarzının önemli bir parçası televizyon ve bilgisayar başında geçirilen süredir. Ekran başında geçirilen süre fiziksel aktivitede azalma ve yüksek kalorili yiyeceklerin tüketiminde artışa da yol açmaktadır (43,44).

Düzenli fiziksel aktivite, adipoz doku ve iskelet kası metabolizmasının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Bu nedenle çocuk ve adölesanların günde en az 60 dakika fiziksel egzersiz yapmaları önerilir (45,46).

Annenin çalışıyor olması, göçmen ailede yaşamak, anne ve babanın eğitim düzeyinin düşük olması da çocukluk çağı obezitesi ile ilişkilidir (47-50).

2.2 Obezitede tanı yöntemleri

VKİ, kilogram (kg) birimde vücut ağırlığının metre (m) biriminde boyun karesine oranlanması ile bulunur. Yaşa ve cinsiyete göre belirlenmiş VKİ çizelgesinde 85.persentilin üzeri fazla tartılı, 95.persentilin üzeri obez olarak tanımlanmaktadır (14).

Vücut yağ miktarının ölçümü için kullanılabilecek diğer yöntemler; su altı tartımı ile vücut yoğunluğunun hesaplanması, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, dual enerji X-ışını absorbsiyometre ve biyoelektriksel impedansdır. Kaliper ile triseps, biseps, subskapular, suprailiyak bölgelerden yapılan deri kıvrım kalınlığı ölçümü ve bel/kalça oranı ise bölgesel yağ dağılımını göstermede kullanılan yöntemlerdir (14, 51).

2.3 Chemerin

1994 yılında leptinin keşfedilmesi ile adipoz dokuya endokrin bir organ gibi yaklaşılmaya başlanmıştır. Ardından "adipokin" adı verilen birçok molekül tanımlanmıştır (52).

Yeni keşfedilen adipokinlerden biri olan chemerinin geni ilk olarak psöriatik deri lezyonlarında saptanmıştır. Bu gen 7q36.1 lokusunda yer alır ve "Tazarotene induced gene 2 (TIG2) ya da retinoic acid receptor responder 2 (RARRES 2)" adı verilir. Chemerin, 163 aminoasitten oluşan pre-pro-protein olarak sentezlenir. 20 aminoasitten oluşan hidrofobik sinyal peptidi yıkıma uğrar.

Sonuçta 143 aminoasitten oluşan ve 18 kDa ağırlığındaki inaktive pro-protein olarak hücre dışına salınır (53). Sentezi denek hayvanlarında başlıca adipoz doku, karaciğer, böbrekler olmak üzere akciğer, testis, overler, kalp, dalak, adrenal bezde gösterilmiştir (54). "Tumor necrosis factor α (TNFα)" ve IL-1β chemerinin salgılanmasını artırırken diyabet tedavisinde kullanılan "peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) agonistleri" ve metformin chemerin salgısını azaltırlar (55-57).

Pro-chemerin katepsin G, elastaz, plazmin, triptaz gibi tek bir proteaz tarafından ya da birden çok proteaz tarafından seri bir şekilde işlenerek biyoaktif hale gelir. Chemerini biyolojik olarak inaktif hale dönüştüren "angiotensine converting enzyme" (ACE) ve "mast cell chymase" gibi proteazlar da bulunur. Adipoz dokunun kendisinde bu proteazların birçoğu yer alır. Tablo 2'de bazı proteazlar ve ortaya çıkardıkları chemerin molekülleri verilmiştir (58).

Chemerinin 3 farklı reseptörü Şekil 1'de gösterilmiştir (59). İlk tanımlanan reseptörü, " chemokine-like receptor-1 (CMKLR-1/ ChemR23)" adı verilen G-proteini bağlı reseptördür. Monosit, makrofaj, myeloid ve plazmasitoid dendritik hücreler, mikroglial hücreler, natural killer (NK) hücreler, adipositler, osteoklastlar, kondrositler, iskelet kası hücreleri ve endotel hücrelerinde yer alır. Chemerinin reseptöre bağlanmasıyla hücre içi cAMP azalırken kalsiyum artar ve "extracellular signal-regulated kinase-1 ve -2 (ERK-1 ve 2)" adı verilen sinyal molekülleri fosforile olur. Bu hücre içi sinyal iletimi yoluyla immün sistem

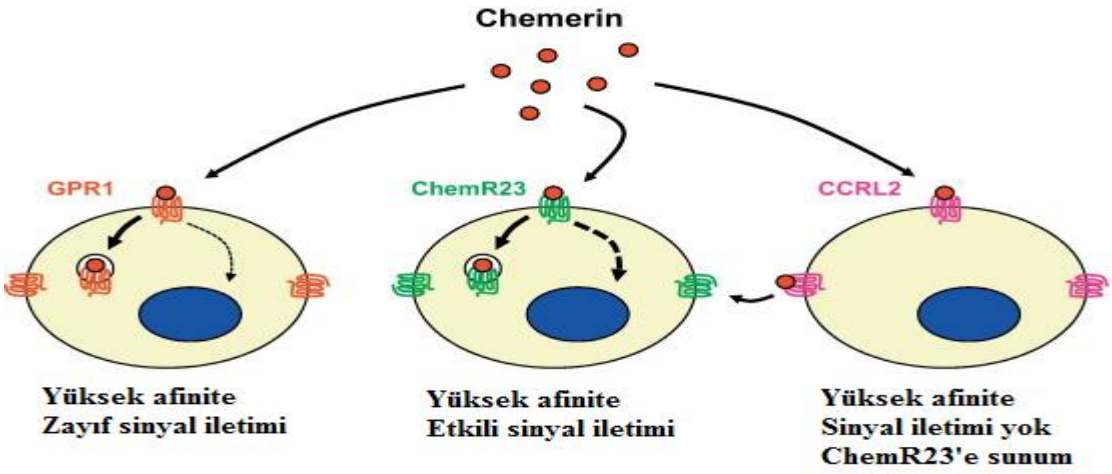
hücreleri üzerinde kemoatraktan etki gösterir. Bu haliyle pro-inflamatuvar bir kemokindir (59).

Tablo 2. Chemerinin proteazlarca bölünmesi (58)

Proteaz	**Ortaya çıkardığı chemerin molekülü**	**Chemerin aktivitesi**
Katepsin G	Chemerin 21-156	Biyoaktif
Elastaz	Chemerin 21-157 Chemerin 21-155 Chemerin 21-152	Biyoaktif
Triptaz	Chemerin 21-158 Chemerin 21-155	Biyoaktif
Plazmin	Chemerin 21-158	Biyoaktif
Neutrophil-derived serine proteinase 3 (PR 3)	Chemerin 21-155	Biyoaktivitesi düşük
Staphopain-B (*S.aureus* sistein protez)	Chemerin 21-157	Biyoaktivitesi yüksek
Plazmin ve karboksipeptidazlar	Chemerin 21-157	Biyoaktivitesi yüksek

Cash ve ark.'nın çalışmasında fare peritoneal makrofajlarına chemerin uygulandığında beklenenin tersine inflamatuar sitokin üretiminin azaldığı görülmüştür. Bu etki farklı protezlarca parçalanma sonucu oluşan farklı chemerin moleküllerine bağlanmıştır. Ancak sonrasında yapılan çalışmalarda chemerinin anti-inflamatuvar etkilerinin ortaya çıkmasını sağlayan "C-C motif receptor-like 2 (CCRL2)" adı verilen reseptörünün varlığı gösterilmiştir. CCRL2'nin geni

2.kromozomda diğer kemokin reseptörlerinin kodlandığı bölgeye yakın lokusta yerleşir. CCRL2 makrofajlar, monositler, dendritik hücreler, nötrofiller, T lenfositler, NK hücreleri, mast hücreleri ve CD34 kemik iliği prekürsör hücrelerinde yer almaktadır. CCRL2'ye bağlanma sonucu hücre içi kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşmez ancak ChemR23 içeren hücrelerde kalsiyum akışı tetiklenir. Bu nedenle CCRL2'nin kendisine bağlanan ligandı ChemR23'e sunduğu düşünülmektedir. Chemerinin afinitesinin yüksek olduğu bilinen diğer bir reseptör de "G protein couple receptor 1 (GPR1)"dir. GPR1 santral sinir sistemi, iskelet kası, cilt, ve adipoz dokuda yer alır. Hücre içine sinyal iletimi çok zayıftır. CCRL2 ve GPR1'in fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemektedir (60-62).



Şekil 1. Chemerin reseptörlerine genel bakış (59)

Prekürsör hücrelerden adipositlere farklılaşma sırasında chemerin salgısının arttığı görülür. Chemerin ve CMKLR-1 geninin baskılanması preadipositlerin farklılaşmasını durdurmaktadır. Bu durum chemerinin adipogenezde önemli role sahip olduğunu gösterir. Ayrıca maturasyonunu

tamamlamış adipositlerden salgılanan chemerinin iskelet kası gibi periferal dokularda insülin direncini arttırdığı ancak pre-adipositlerden salgılanan chemerinin tersi etki yarattığı görülmüştür. Bu durum chemerinin endokrin, parakrin ve otokrin olarak farklı etkiler ortaya çıkarabileceğini göstermektedir (52,63,64,65).

2.4 Obezite, insülin direnci ve chemerin ilişkisi

İnsülin; karbonhidrat, lipid ve protein metabolizması ile hücresel büyümede rolü olan anabolizan bir hormondur. İnsülinin ilk moleküler sinyali tirozin kinaz reseptör aktivasyonu ve insülin reseptör substratlardaki (IRSs) tirozin rezidülerinin fosforilasyonudur. Bunu takip eden iki farklı sinyal ileti yolu bulunur. PI3K (fosfatidilinositol 3 kinaz)-Akt yolu glucose transporter-4 (GLUT4)'ün hücre membranına transferini sağlayan proteinlerin fosforilasyonunu sağlar. Glukozun hücre içine alınması ile sonuçlanır. "Mitogen-activated protein (MAP)" kinaz yolu ise inflamatuvar ve mitojenik etkiden sorumludur (14, 66).

İnsülinin hedef dokularda glukoz metabolizması üzerine olan etkilerine duyarlılığın azalması "insülin direnci" olarak tanımlanmaktadır. Puberte ve gebelik gibi fizyolojik durumlarda insülin direnci ortaya çıkabilir. Sıklıkla obezite ile ilişkilidir ancak obez olmayan çocuklarda da insülin direnci görülebilir (7,67) İnsülin direnci varlığında PI3K-Akt yolu aktive olamaz (14,66).

Diyetteki karbonhidrat ve yağlar hiperinsülinizm, yağ asidi oksidasyonunda azalma ve hipertrigliseridemiye yol açar. İnsülinin artışı karaciğer ve adipoz dokuda serbest yağ asidi sentezini ve glukoz oksidasyonunu uyarır. Malonil CoA artışı ile yağ asitleri β oksidasyondan uzaklaşarak karaciğerde uzun zincirli yağ asidi ve trigliserid sentezine yönelirler. Malonil CoA aynı zamanda IRS serin fosforilasyonunda bozulma ve bunun sonucunda glukozun hücre içine taşınmasında azalmaya yol açar. Glukoz oksidasyonunun azalması sonucu pankreas adacık hücrelerinde kaspazlar aktive olur ve apoptozisi başlatır. Zaman içinde bozulmuş glukoz toleransı ve tip II diyabetes mellitus (DM) gelişir (14).

Obezlerde insülin direncinin patogenezini açıklamaya yönelik çalışmalarda iskelet kası ve adipoz dokuda tirozin fosfatazlar adı verilen moleküllerin arttığı görülmüştür. Bu moleküller insülinin hücre içi sinyal ileti yolunda yer alan fosforilasyonu inhibe eder. Ayrıca obezlerde GLUT-4 içeren veziküllerin hücre membranına hareketinde ya da füzyonunda bozukluğu gösteren veriler bulunmaktadır (7, 66).

Adipokinlerin de insülin direncinde rol oynadığı bilinmektedir. Chemerin salgısının baskılandığı farelerin pankreas adacık hücrelerinde insülin içeriği değişmez. Ancak intraperitoneal glukoz ve potasyum klorür infüzyonu sonrası insülin sekresyon kapasitesi ve "Glucose transporter-2 (GLUT-2)" ekspresyonu azalır (67). Chemerin ile inkübe edilen adiposit hücre kültüründe insülinin hücre içi sinyal ileti yollarının güçlendiği ve glukozun insülin aracılı transportunun

arttığı görülmüştür (68). Tersine iskelet kası hücre kültürünün chemerin ile inkübasyonunda glukozun hücre içine alınması doz bağımlı olarak azalmaktadır (65). Bu sonuçlar chemerinin farklı dokularda glukoz metabolizması üzerine farklı etkiler ortaya çıkardığını göstermektedir. Başka bir hayvan çalışmasında chemerinin obez farelerde kan glukoz seviyesini yükseltirken kan insülin seviyesini düşürdüğü, karaciğerde GLUT-2 aracılı glukoz transportunu yavaşlattığı görülmüştür (69). Kısacası chemerinin glukoz metabolizması üzerine etkisi tam olarak bilinmemektedir.

İnsülin direncinin belirlenmesinde altın standart yöntem hiperinsülinemik-öglisemik klemptir. Ancak invaziv ve pahalı bir yöntem olması nedeniyle pratikte kullanılmamaktadır. Bunun yerine oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulanmaktadır. Açlık insülin düzeyinin >15μU/ml, OGTT'de tepe insülin düzeyinin >150μU/ml veya 120.dakikada insülin düzeyinin >75μU/ml olması insülin direnci olarak tanımlanır. Tanı için bazı matematiksel formüller de geliştirilmiştir. Bunlar; "Fasting insulin glucose ratio (FIGR)", "Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI)" ve "Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)"dir (Şekil 2) (66,71,72).

FIGR = $\dfrac{\text{Açlık glukoz 0.dakika (mg/dl)}}{\text{Açlık insülin 0.dakika (μU/ ml)}}$

QUICKI = 1 / log [açlık insülin (μU/ ml)] + log [açlık glukoz

HOMA-IR = Açlık glukoz (mmol/l) x Açlık insülin (μU/ ml) / 22,5

Şekil 2. İnsülin direnci hesaplama yöntemleri (66,71,72)

HOMA-IR'nin güvenilirliği diğer yöntemlere göre daha yüksektir. HOMA-IR için Türk çocuklarında sınır değer 3.16 kabul edilmektedir, bu sınır değerin duyarlılığı %76, özgüllüğü %66'dır. FGIR için ise çocuklarda sınır değer 6 olarak alınmaktadır (66,70,71,72,73).

Metabolik sendrom, insülin direncine eşlik eden bir süreçtir. Çocuklarda metabolik sendrom tanısında kullanılacak kriterler ile ilgili kesin bir fikir birliği yoktur. DSÖ tarafından belirlenen kriterlere göre; (1) Obezite (VKİ'nin yaş ve cinsiyete göre 95. persentilin üzerinde olması), (2) Anormal glukoz dengesi (açlık hiperinsülinemisi, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı), (3) Dislipidemi (LDL-kolesterolün 10 yaşından küçüklerde >105mg/dl veya 10 yaşından büyüklerde >136mg/dl olması, HDL-kolesterolün <35mg/dl olması, total kolesterol düzeyinin 95.persentilin üzerinde olması), (4) Hipertansiyon (sistolik kan basıncının boy, yaş ve cinsiyete göre 95.persentilin üzerinde olması) kriterinden üçünü karşılayan olgular metabolik sendrom tanısı almaktadır (74). Ayrıca Tablo 3 'te yer alan "Modified Adult Treatment Panel III (ATP III) , National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) ve International Diabetes Federation (IDF 2007)" kriterleri de çocuk ve adölesanlara uyarlanarak kullanılmaktadır (54,74-77).

Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik hastalıklar için predispozan bir durumdur. Farklı toplumlarda erişkinler üzerinde

yapılan araştırmalarda chemerinin metabolik sendrom parametreleri ile ilişkisi gösterilmiştir (54,78-80).

Tablo 3. Çocuklarda metabolik sendrom tanı kriterleri

Parametre	**Modifiye ATPIII**	**NHANESIII**	**IDF**
VKI veya bel çevresi (BÇ)	VKI>95 persentil	BÇ>90 persentil	BÇ>90 persentil
Ek olarak aşağıdaki ölçütlerden bulunması	>3	hepsi	>2
Trigliserid düzeyi	>95persentil (yaşa göre)	>110 mg/dl	>150 mg/dl
HDL düzeyi	<5persentil (yaşa göre)	<40 mg/dl	<40 mg/dl
Kan basıncı	>95persentil (yaşa göre)	>90persentil (yaşa göre)	>130/85 mm/Hg
Glukoz	Bozulmuş glukoz toleransı	Açlık >110 mg/dl	>100mg/dl

2.5 Obezite, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı ve chemerin ilişkisi

Çocuklarda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, alkol tüketimi olmaksızın hepatositlerde makroveziküler yağ depolanması ile karakterizedir. Histopatolojik olarak steatozdan, balon dejenerasyon, perisellüler fibrozis ve siroza kadar değişen bir spektrumda görülebilir. Çoğunlukla asemptomatiktir ancak hepatomegali ya da aminotransferaz yüksekliği gibi bulgularla da kendini gösterebilir (81). Tedavide metformin ve vitamin E kullanılır (82).

Patogenez ile ilgili çoğunlukla kabul gören “iki darbe” teorisidir. Hepatositlerde yağ depolanmasının oluşturduğu temel üzerine oksidatif yollardaki bozukluğun eklenmesi sonucu hepatosellüler apoptozis ve fibrozis gerçekleşir (81).

İnsülin direncine bağlı olarak karaciğerde biriken yağ asitlerini yıkmak için oksidatif yollar harekete geçer. Oksidatif yolun aşırı çalışması durumunda serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar. Oluşan serbest oksijen radikalleri ise karaciğer hücre hasarına yol açar (83). Adipokinlerin ortaya çıkardığı inflamasyon da hücre hasarına katkıda bulunur (82).

Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı ve chemerin ilişkisi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Buna yönelik yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı tanısı alanlarda chemerin düzeyi sağlıklı bireylere göre daha yüksek bulunmuştur Hayvan modelleri ve insanlardan elde edilen karaciğer dokusunda steatoz durumunda “transforming growth factor β (TGFβ)” artışının chemerin reseptörlerinin sayısını azalttığı görülmüştür. Chemerin reseptör sayısındaki azalmaya bağlı olarak dolaşımdaki düzeyinin arttığı düşünülebilir. (84,85). Kronik hepatit C hastalarında chemerin ile nekroinflamatuvar aktivite arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum inflamasyonun aktif olduğu bölgede chemerinin makrofajlara bağlanması sonucu kandaki düzeyinin rölatif olarak azalması ile açıklanmaktadır (86).

2.6 Obezite, hipertansiyon ve chemerin ilişkisi

Sistolik ve diyastolik kan basıncının cinsiyet, yaş ve boya göre 95 persentil ve üzerinde olması hipertansiyon olarak tanımlanır (87,88).

Hipertansiyonun önemli nedenlerinden biri abdominal obezitedir (89). Obezitede hipertansiyonun etyopatogenezi 3 temel mekanizmaya dayanır; sempatik sinir sistemi aktivasyonunda artış, insülin direnci ve anormal vasküler yapı ve fonksiyon.

Obez çocuklarda insülinin böbrekte sodyum retansiyonu yaratan etkisine karşı direnç olmadığı düşünülse de henüz insülin direnci ile hipertansiyon ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır (90).

Araştırmalarda chemerinin ERK1/2 sinyal ileti yolunu aktive ederek endotelin 1'in reseptörüne bağlanmasını güçlendirdiği görülmüştür. Bu yolla vasküler kontraktiliteye katkıda bulunmaktadır (91). Bunların yanı sıra adipoz dokudan salınan TNFα ve IL1β gibi sitokinler hem chemerin ekspresyonunu arttırarak hem de inflamatuvar etkisiyle kontraktiliteyi arttırır (55,56,90).

2.7 Obezitenin önlenmesi ve tedavisi

Yaşam tarzı değişiklikleri; beslenmenin düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin arttırılması, obezitenin önlenmesi ve tedavisinde ilk basamaktır. Beslenmedeki temel prensip alınan kalorinin azaltılmasıdır. Böylece yağ dokuda

aşırı enerji birikimine cevap olarak ortaya çıkan hiperinsülinemi engellenmiş olur. Bu amaçla yüksek kalorili, yüksek karbohidrat ve düşük lif içeren yiyecekler diyetten çıkarılır, öğünler arasında atıştırma önlenir, porsiyon boyutu azaltılırken sebze ve meyve tüketimi arttırılır. Yaşam tarzı değişikiliğinin diğer bir parçasını fiziksel aktivitenin arttırılması oluşturmaktadır. Haftanın beş gününde en az 30 dakika düzenli egzersiz yapılması, yürümek-merdiven çıkmak gibi günlük aktivitelerin arttırılması, ebeveynlerin çocuğun yaptığı fiziksel aktivitelere katılımının sağlanması, okulda uygulanan fiziksel eğitim ile başarılı sonuçlar alınır (92). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada 12 hafta düzenli egzersiz ve kalori kısıtlı diyet sonrası serum chemerin düzeylerinde azalma saptanmıştır (93).

Yaşam tarzı değişikliği sonrası başarısız olan obez çocuklara ilaç tedavisi uygulanır. Günümüze kadar adölesanlarda vücut ağırlığı ve VKİ'yi azalttığı bildirilmiş 3 ilaç bulunmaktadır; sibutiramin, orlistat ve metformin (94).

Çocuklarda sıklıkla kullanılan metformin, etkili bir oral anti-diyabetik ilaçtır. Hepatik glukoneogenez ve yağ asidi oksidasyonunu azaltır, insülin aracılı glukoz tüketimini arttırır ve gastrointestinal glukoz emilimini azaltır. 10 yaşından büyük çocuklarda kullanımı onaylanmıştır. Laktik asidoz, kusma, karın ağrısı gibi yan etkilere yol açabilir (94). Yapılan çalışmalarda metforminin adipoz dokudan chemerin salınımını azalttığı görülmüştür (11,95,96).

Çocukluk çağında bariyatrik cerrahi sadece hayatı tehdit eden obezite ilişkili hastalık varlığında uygulanır (92). Obez erişkinlerde bariyatrik cerrahi sonrası chemerin düzeyinde belirgin azalma saptanmıştır (97,98).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

2011 Mart-Ağustos ayları arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'ne başvuran 7-16 yaş arası 60 obez çocuk çalışma grubu, genel çocuk polikliniğine başvuran 7-16 yaş arası 30 sağlıklı çocuk ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya akut ya da kronik enfeksiyonu olanlar, eşlik eden kronik ve/veya sendromik hastalığı olanlar, endojen obezite tanısı alanlar alınmadı. Olguların hiçbiri obezite için diyet, egzersiz programı ya da ilaç tedavisi almamıştı.

Tüm olguların vücut ağırlığı ve boy ölçümleri Çocuk Endokrinoloji Polikliniği'nde yapıldı. Vücut ağırlığı elektronik tartıda ayakkabıları çıkarılarak ve en az giysi ile kilogram (kg) biriminde ölçüldü. Boy; ayaklar çıplak ve birleşik olarak Harpenden stadiometresine sırt, kalça, ayak topuklarının değmesi ve dik bir şekilde sabit dururken santimetre (cm) biriminde ölçüldü.

Vücut kitle indeksi kilogram biriminden vücut ağırlığının boyun metre biriminden karesine bölünmesi ile hesaplandı. VKİ yaşa ve cinsiyete göre $\geq$ 95.persentil olanlar obez kabul edildi (14)

Obez olguların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri oturur durumda, 10 dakika dinlenme sonrası sağ koldan uygun manşonlu manometre kullanılarak yapıldı. Kan basıncı değeri cinsiyet, yaş ve boya göre belirlenen 95.persentil ve üzerinde ise hipertansif kabul edildi (89).

3.2 Laboratuvar İncelemeleri

Kan örnekleri 12 saat açlık sonrasında antekübital bölgeden uygun sterilizasyon şartları sağlanarak alındı ve -60°C'de saklandı. Tüm çocuklardan alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, AST, ALT düzeyleri ve Biovendor firmasının RD191136200R Cat numaralı kiti kullanılarak prospektusa uygun şekilde "Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)" yöntemiyle chemerin düzeyleri çalışıldı. Obez çocuklarda bunların yanı sıra insülin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalara aynı kişi tarafından abdomen ultrasonografi (USG) yapılarak hepatosteatoz varlığı ve derecesi belirlendi.

Obez çocuklarda insülin direncini belirlemeye yönelik HOMA-IR, FGIR ve QUICKI değerleri hesaplandı. HOMA-IR ≥ 3,16, FIGR ≤ 6, ve QUICKI ≤ 0,33 olanlarda insülin direnci mevcut kabul edildi (66,70,71,72,73)

Obez çocuklarda total kolesterol düzeyi ≥200mg/dl, trigliserid düzeyi 10 yaş altındakiler için ≥100mg/dl ve ≥10 yaş için ≥130mg/dl, LDL kolesterol düzeyi ≥130mg/dl veya HDL kolesterol düzeyi ≤35mg/dl olması dislipidemi olarak kabul edildi (99).

3.3 Etik kurul ve proje onayı

Çalışmaya başlamadan önce etik kurul onayı (23.03.2011 tarihli 13 no'lu karar) alındı. Proje Ankara Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi

tarafından (proje kodu 01/2011-101) desteklendi. Çocukların ailelerine çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında sözel ve yazılı olarak bilgi verildi, aydınlatılmış onam formu imzalatılarak izin alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 15.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin logaritması alındı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum – maksimum) olarak, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden fark bağımsız iki gurup için Student t test ile değerlendirildi. Ortanca değerlerde ise bağımsız iki grup için Mann Whitney U testi uygulandı. Sürekli değişkenler arasında korelasyon varlığı normal dağılıma uygun verilerde Pearson ve normal dağılıma uymayan verilerde Spearman'ın korelasyon testiyle araştırıldı. $p< 0,05$ olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri Tablo 4'te verilmiştir. Gruplar yaş, cinsiyet ve boy açısından benzerdi. Beklenilen şekilde çalışma grubunda vücut ağırlığı, VKİ ve VKİ SDS kontrol grubuna göre yüksekti ($p<0,01$).

Tablo 4. Olguların yaş, cinsiyet ve antropometrik ölçümleri

Değişkenler	**Çalışma grubu (n=60)**	**Kontrol grubu (n=30)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	11,4±2,7	10,4±3,4	0,15
Cinsiyet			
Erkek	30 (%50)	15 (%50)	1,00
Kız	30 (%50)	15 (%50)	1,00
Vücut ağırlığı (kg)	65,7±19,6	36,6±12,8	***<0,01***
Boy (cm)	150,4±15,5	142,8±17,8	***0,05***
VKİ (kg/m²)	28,3±4,6	17,4±2,0	***<0,01***
VKİ SDS	3,6±1,3	-0,2±0,5	***<0,01***

Çalışma grubunun %75'i (n=45), kontrol grubunun ise %50'si (n=15) pubertal dönemdeydi. Çalışma grubunda pubertede olan olgular daha fazlaydı. ($p<0,05$)

Kontrol grubunda hipertansiyon, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, dislipidemi saptanmaz iken çalışma grubunun %38,3'ünde (n=23) hipertansiyon,

%58,3'ünde (n=35) alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, %33,3'ünde (n=20) dislipidemi tespit edildi.

Çalışma grubunda FIGR'ye göre %41,7 (n=25), QUICKI'ya göre %58,3 (n=35), HOMA-IR'ye göre %50,0 (n=30) oranında insülin direnci görüldü.

Çalışma grubunda vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum chemerin, ALT, AST düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık gösteren değişkenler.

Değişkenler	**Çalışma grubu (n=60)**	**Kontrol grubu (n=30)**	**p değeri**
Vücut ağırlığı (kg)	65,7±19,6	36,6±12,8	***<0,01***
VKİ (kg/m²)	28,3±4,6	17,4±2,0	***<0,01***
VKİ SDS	3,6±1,3	-0,2±0,5	***<0,01***
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	70 (50-110)	70 (50-80)	***<0,01***
Sistolik kan basıncı (mmHg)	116±18	100±12	***<0,01***
Chemerin (ng/ml)	229,72±69,90	101,27±22,17	***<0,01***
ALT (U/L)	19 (6-200)	14 (8-25)	***<0,01***
AST (U/L)	23 (12-102)	13 (8-25)	***<0,01***

Çalışma grubu puberte öncesi ve pubertede olmak üzere iki gruba ayrıldığında insülin duyarlılığı ile ilişkili değişkenler (AKŞ/insülin, QUICKI

değerleri, HOMA-IR ve insülinin logaritması) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ancak chemerin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 6)

Tablo 6. Çalışma grubunda puberte öncesi ve pubertede değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	**Puberte Öncesi (n=15)**	**Puberte (n=45)**	**p değeri**
İnsülin (µU/ml)	7,2 (4,4-19,8)	14,6 (6,0-75,0)	***<0,01***
log (insülin)	0,89±0,20	1,18±0,24	***<0,01***
AKŞ/insülin	12,0±4,7	6,4±3,1	***<0,01***
QUICKI	0,35±0,03	0,32±0,03	***<0,01***
HOMA-IR	1,54 (1,00-5,00)	3,07 (1,00-17,00)	***<0,01***
log (HOMA-IR)	0,23±0,22	0,51±0,25	***<0,01***
Chemerin (ng/ml)	208,33±54,82	236,84±73,40	0,121

Çalışma grubu alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı varlığına göre iki alt gruba ayrıldığında alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı olanlarda AST, ALT, insülin değerleri ve her 3 parametreye göre insülin direncinin yüksek olduğu görüldü. Ancak chemerin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışma grubunda alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı varlığına göre değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	**Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı saptananlar (n=25)**	**Alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı saptanmayanlar (n=35)**	**p değeri**
İnsülin (µU/ml)	17,0 (4,7- 75,0)	9,4 (4,4- 28,0)	***<0,01***
log (insülin)	1,24±0,28	1,02±0,22	***<0,01***
AKŞ/insülin	6,0±3,3	9,1±4,4	***<0,01***
QUICKI	0,31±0,03	0,34±0,03	***<0,01***
HOMA-IR	3,83 (1,00-17,00)	2,00 (1,00-6,00)	***<0,01***
log (HOMA-IR)	0,57±0,29	0,35±0,22	***<0,01***
AST (U/L)	25 (15-102)	22 (12-30)	***<0,01***
log (AST)	1,45±0,19	1,32±0,10	***<0,01***
ALT (U/L)	29 (14-200)	16 (6-73)	***<0,01***
log (ALT)	1,54±0,27	1,20±0,22	***<0,01***
Chemerin (ng/ml)	224,84±59,23	233,20±77,29	0,637

Çalışma grubu hipertansiyon varlığına göre iki alt gruba ayrıldığında HOMA-IR ve VKİ SDS değerleri hipertansiyonu olan grupta daha yüksek bulundu. Ancak chemerin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma grubunda hipertansiyon varlığına göre değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	**Hipertansiyon saptananlar (n=23)**	**Hipertansiyon saptanmayanlar (n=37)**	**p değeri**
İnsülin (µU/ml)	17,0 (4,4-75,0)	10,4 (4,4-27,7)	***<0,01***
log (insülin)	1,23±0,31	1,04±0,20	***<0,01***
AKŞ/insülin	6,3±4,0	8,8±4,2	***<0,01***
HOMA-IR	3,48 (1,00-17,00)	2,41 (1,00-6,00)	***<0,01***
log (HOMA-IR)	0,56±0,32	0,37±0,21	***<0,01***
VKİ SDS	0,59±0,14	0,49±0,11	***<0,01***
Chemerin (ng/ml)	237,74±78,63	224,73±64,53	0,509

Çalışma grubu AKŞ/ insülin, HOMA-IR ve QUICKI değerlerine bakılarak insülin direnci varlığına göre alt gruplara ayrıldığında chemerin düzeyleri arasında fark saptanmadı. İnsülin direnci varlığı HOMA-IR değerlerine göre belirlendiğinde insülin direnci olanların yaş, vücut ağırlığı, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve trigliserid düzeyleri daha yüksek bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışma grubunda insülin direnci varlığına göre değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	**İnsülin direnci olanlar*** **(n=30)**	**İnsülin direnci olmayanlar** **(n=30)**	**p değeri**
Yaş (yıl)	12,6±2,1	10,2±2,7	***<0,01***
Vücut ağırlığı (kg)	76,6±17,4	54,8±15,2	***<0,01***
VKİ (kg/m²)	30,5±4,9	26,2±3,0	***<0,01***
VKİ SDS	3,6 (2,2-7,3)	3,0 (2,2-6,8)	***<0,01***
Log (VKİ-SDS)	0,57±0,14	0,50±0,11	***<0,05***
Sistolik kan basıncı (mmHg)	122±15	111±20	***<0,05***
Log (diyastolik kan basıncı)	1,88±0,07	1,83±0,07	***<0,01***
Trigliserid (mg/dl)	127±59	91±44	***<0,05***
Chemerin (ng/ml)	233,93±69,72	225,5±71,02	0,643

*İnsülin direnci varlığı HOMA-IR ≥ 3,16 olarak kabul edildi

Çalışma grubu dislipidemi varlığına göre alt gruplara ayrıldığında chemerin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Dislipidemisi olan olguların yaşlarının daha küçük olduğu görüldü ($p<0,01$) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma grubunda dislipidemi varlığına göre değişkenlerin değerlendirilmesi

Değişkenler	**Dislipidemisi olanlar (n=20)**	**Dislipidemisi olmayanlar (n=40)**	**p değeri**
Yaş	10,0±2,4	12,1±2,6	***<0,01***
Chemerin	242,00±68,08	223,58±70,84	0,336

Kontrol grubunda chemerin ile yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum AST değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu değerlere lineer regresyon analizi yapıldığında vücut ağırlığı ve serum AST değerlerinin birbirinden bağımsız biçimde chemerin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdikleri saptandı. Sadece çalışma grubu değerlendirildiğinde ise chemerinin herhangi bir değişkenle korelasyonu bulunamadı. Obez ve kontrol grubu bir arada değerlendirildiğinde ise chemerin ile yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum AST ve ALT değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu değerlere lineer regresyon analizi yapıldığında yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum AST ve ALT değerlerinin birbirinden bağımsız biçimde chemerin düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdikleri saptandı.

5.TARTIŞMA

Obezite komplikasyonlarının oluşmasında yağ doku kaynaklı adipokinlerin rol oynadığı bilinmektedir. Bu adipokinlerden biri olan chemerinin obezite komplikasyonlarıyla ilişkisini açıklamaya yönelik denek hayvanları ve erişkin olgularda çok sayıda çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde obez çocuklarda chemerinle ilgili çalışma bulunmamaktadır.

7-16 yaş arası çocuklarda chemerin düzeyini belirlemek üzere yapılan bu çalışmada sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında obez çocuklarda chemerin düzeyi yüksek bulunmuştur. Literatürde chemerin ile obezite ilişkisi ilk olarak hayvan deneylerinde ortaya konmuştur. Obez hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda adipoz dokuda chemerin salgısının yüksek olduğu ve adiposit farklılaşması sırasında chemerin salgısının arttığı görülmüştür (54,69). Erişkin olgularda yapılan bir çalışmada VKİ normal olanlar ile karşılaştırıldığında obez olanlarda chemerin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (54). Araştırmalar obez olgularda gerek cerrahi gerekse egzersiz ve diyet ile kilo kaybı sağlandığında serum chemerin düzeyinde düşüş olduğunu göstermiştir (96,97). Tüm bu bulgular obezitede artan yağ dokuya bağlı olarak chemerin düzeylerinin arttığını desteklemektedir.

Çalışmamızda obez olgular içinde insülin direnci olanlar ile olmayanlarda chemerin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Erişkinlerde yapılan bir çalışmada sağlıklı olgularla tipII DM tanısı alanlarda chemerin düzeyleri benzer bulunmuştur (54). Benzer şekilde farelerde yapılan bir çalışmada chemerin

tedavisi sonrası kan şekerinin yükselmesi ve insülin düzeyinin düşmesi chemerinin insülin direnci ile ilişkili olmadığını düşündürmektedir (69). Literatürde insülin direnci ve chemerin bağlantısını destekleyen çalışmalar da mevcuttur. Sağlıklı 20 erkek üzerinde yapılan bir çalışmada insülin duyarlılığı ile chemerin arasında negatif korelasyon saptanmıştır (100). Ancak bu çalışma obezlerde değil sadece sağlıklı erişkinlerde chemerin- insülin direnci ilişkisini göstermektedir. Tönjes ve arkadaşlarının 124 erişkinde yaptığı bir çalışmada da OGTT'de insülin direnci saptananlarda serum chemerin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. Ancak insülin direnci olan olguların VKİ'lerinin de daha yüksek olması nedeniyle chemerin düzeylerindeki yüksekliği sadece insülin direncine bağlamak güçtür (101). Glukozun pankreasa insülin etkisinden bağımsız olarak taşınmasında GLUT-2 rol oynar. Glukozun pankreas hücresine taşınması sonucu insülin salgılanır. Chemerinin GLUT-2'yi azaltarak insülin düzeyini düşürdüğü yani insülin direncine yol açmadığı düşünülmektedir (69). Ayrıca chemerin geni baskılandığında glukoz metabolizmasında yer alan leptin, adiponektin, GLUT-4 gibi moleküllerin sentezinin azaldığı görülmüştür (9). Kısacası chemerin glukoz metabolizması üzerine etkileri farklı birçok mekanizma üzerinden açıklanabilirse de henüz tam olarak anlaşılamamıştır.

Bu çalışmada obez çocuklarda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı saptanan ve saptanmayan olguların chemerin düzeyleri benzer bulunmuştur. Chemerin ve alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Biyopsi ile alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı tanısı alan 41 erişkin hasta ve 10 sağlıklı kontrolün yer aldığı bir çalışmada;

kontrollerle karşılaştırıldığında hepatosteatit tanısı alanlarda chemerin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada hepatosteatit tanısı alan hastaların VKİ'lerinin de daha yüksek olması chemerin yüksekliğinin sadece karaciğer hastalığı ile değil obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (102). Aynı literatürde insülin direncinin belirteçlerinden biri olan HOMA-IR ile karaciğerde fibrozis evresi ve inflamatuvar aktivite arasında ilişki saptanmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde obez olgular içinde alkole bağlı karaciğer hastalığı tanısı alanlarda insülin direncinin daha fazla olduğu görülmüştür. Obez kadınlarda yapılan başka bir çalışmada 3 olguda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı saptanmıştır. Bu olgularda chemerin düzeyinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise biyopsi ile alkole bağlı karaciğer hastalığı tanısı alan 99 erişkin hastada chemerin düzeyleri sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur (86). Literatürde yer alan bu erişkin çalışmalarına bakıldığında alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı tanısı biyopsi ile elde edilmiş olmasına rağmen çalışmamızda bu tanı sadece fizik muayene ve USG ile elde edilmiştir. Doku örneği ile alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı tanısı almış obez çocuklarda chemerin düzeylerinin tekrar değerlendirilmesi ile daha doğru sonuçlara ulaşılabilir.

Çalışmamızda kontroller ile karşılaştırıldığında obez çocuklarda sistolik kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Çocuklarda hipertansiyonun önemli bir nedeninin obezite olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda fazla tartılı ve obez çocuklarda hipertansiyonun daha fazla görüldüğü saptanmıştır (103,104).

Bu çalışmada kontrol grubunda chemerin ile sistolik ve diyastolik kan basıncı pozitif korele bulunmuştur. Obez olgularda bu korelasyon gösterilememiştir. Benzer şekilde literatürde sağlıklı bireylerde chemerin düzeyinin diyastolik kan basıncı ile korele olduğunu gösteren bir çalışma bulunmaktadır (78). Stezjskal ve ark çalışmasında da chemerinin VKİ'den bağımsız olarak sistolik ve diyastolik kan basıncı ile pozitif korelasyon göstermesi de bu bulguyu desteklemektedir (79).

Obez çocuklarda önemli bir kardiyovasküler risk faktörü, metabolik sendrom tanı kriterleri içinde de yer alan dislipidemidir. Çalışmamızda obez olgular içerisinde serum chemerin ve total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır. Literatürde obez çocuklarda chemerin-dislipidemi ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak erişkinlerde yapılan çalışmalarda VKİ'den bağımsız olarak chemerin ile trigliserid düzeyi arasında pozitif, HDL-kolesterol düzeyi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (80,81). Obez erişkinlerde kilo kaybı sağlandığında chemerin düzeyindeki değişim ile HDL-kolesterol düzeyindeki değişimin paralel olduğu görülmüştür (96,97).

İnsülin direnci- chemerin ilişkisini inceleyen çalışmalardan birinde chemerinin C-reaktif protein (CRP) ile korelasyon gösterdiği ve obeziteden çok inflamasyonla ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada obez olmayan olgularda kontroller ile karşılaştırıldığında tip II DM hastalarında chemerin ve CRP düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Chemerin ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (105). Bu durum Tip II DM hastalarında ortaya çıkan

inflamasyona bağlı olarak chemerin düzeyinin artması ile açıklanmıştır. Başka bir erişkin çalışmasında ise chemerin ile high sensitive CRP (hsCRP) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ancak bu ilişkinin VKİ'den bağımsız olup olmadığı ve olgularda inflamasyona yol açabilecek enfeksiyöz bulguların var olup olmadığı belirtilmemiştir (101). Çalışmamızda öykü ve fizik muayene ile akut ve kronik enfeksiyon varlığı dışlanmış olsa da olguların CRP değerleri bilinmediği için chemerin, obezite ve inflamasyon ilişkisi hakkında yorum yapılamamıştır.

Chemerin ile ilgili çalışmalarda kullanılan ELISA yöntemi hem aktif hem de inaktif chemerin düzeyini ölçmektedir. Fakat Tango assay yöntemi ile değerlendirildiğinde biyoaktif chemerin düzeylerinin de obez farelerde daha yüksek olduğu görülmüştür. Western blot yöntemiyle doku bazında biyoaktivite ölçüldüğünde ise obez farelerde adipoz dokuda chemerin sentezi fazla olmasına rağmen biyoaktivitesinin düşük olduğu görülmüştür (69). Obez çocuklarda dokulardaki biyoaktivitesinin ölçülebilmesi komplikasyonların patogenezinde chemerinin erken dönemdeki rolünü gösterebilir.

Sonuçta çocuklarda chemerin ile obezite komplikasyonları arasındaki ilişkinin ortaya koyulması için olgu sayısının daha fazla olduğu ve farklı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇLAR

1. Çalışma grubunda chemerin düzeyi 229,72±69,90 ng/ml; kontrol grubunda 101,27±22,17 ng/ml bulundu. İki grupta chemerin düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.
2. Çalışma grubu puberte öncesi ve pubertede olmak üzere iki gruba ayrıldığında pubertal dönemde insülin direncinin daha fazla olduğu görüldü.
3. Çalışma grubunda alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı saptananlarda AST, ALT, insülin değerleri daha yüksek ve insülin direncinin daha fazla olduğu görüldü.
4. Çalışma grubu hipertansiyon varlığına göre iki alt gruba ayrıldığında insülin duyarlılığı ile ilişkili değişkenlerden bazıları (AKŞ/insülin, HOMA-IR ve insülinin logaritması) ve VKİ SDS değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
5. Çalışma grubu AKŞ/ insülin, HOMA-IR ve QUICKI değerlerine bakılarak insülin direnci varlığına göre alt gruplara ayrıldığında chemerin düzeyleri arasında fark saptanmadı.
6. Çalışma grubu eşlik eden alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi varlığına göre iki alt gruba ayrıldığında bu alt gruplar arasında chemerin düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadı.

7. Tüm olgular değerlendirildiğinde chemerin ile yaş, vücut ağırlığı, boy, VKİ, VKİ SDS, sistolik ve diyastolik kan basıncı, serum AST ve ALT değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

8. Sadece çalışma grubu değerlendirildiğinde ise chemerinin her hangi bir değişkenle korelasyonu bulunamadı.

9. Obez çocuklarda chemerin ile insülin direnci, hipertansiyon, alkole bağlı olmayan karaciğer hastalığı ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi göstermek için farklı yöntemlerin kullanıldığı ve olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. WHO Media Centre Fact sheet No 311 Obesity and overweight Available from URL:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html
2. Wang Y, Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. Int J Pediatr Obes 2006; 1(1): 11–25
3. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. BMJ. 2000 May 6;320(7244):1240-3
4. Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood Obesity-2010: Progress and Challenges. Lancet 2010 May 15; 375(9727): 1737-1748
5. Grundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. JAMA 290 (22):3000–3002
6. Tam CS, Clément K, Baur LA, Tordjman J. Obesity Comorbidities Obesity and low-grade inflammation: a paediatric perspective. Obes Rev. 2010 Feb;11(2):118-26
7. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. Mol Med. 2008 Nov-Dec;14(11-12):741-51
8. Roh SG, Song SH, Choi KC, Katoh K, Wittamer V, Parmentier M, Sasaki S. Chemerin--a new adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor. Biochem Biophys Res Commun. 2007 Nov 3;362(4):1013-8
9. Goralski KB, McCarthy TC, Hanniman EA, Zabel BA, Butcher EC, Parlee SD, Muruganandan S, Sinal CJ. Chemerin, a novel adipokine that

regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. J Biol Chem. 2007 Sep 21;282(38):28175-88

10. Bozaoglu K, Curran JE, Stocker CJ, Zaibi MS, Segal D, Konstantopoulos N, Morrison S, Carless M, Dyer TD, Cole SA, Goring HH, Moses EK, Walder K,Cawthorne MA, Blangero J, Jowett JB. Chemerin, a novel adipokine in the regulation of angiogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2010 May;95(5):2476-85
11. Tan BK, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Kaur J, Heutling D, Lewandowski KC, O'Hare JP, Lehnert H, Randeva HS. Insulin and metformin regulate circulating and adipose tissue chemerin. Diabetes. 2009 Sep;58(9):1971-7
12. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Hartleb M, Waluga M, Chwist A, Kajor M, Ciupinska-Kajor M, Berdowska A, Wozniak-Grygiel E, Buldak R. Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2010;45(2):235-42
13. Günöz H, Öcal G, Yordam N, Kurtoğlu S. Pediatrik Endokrinoloji. Pediatrik endokrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları 1 2003 487-505
14. Pediatric Endocrinology 5th edition volume 1 F.Lifschitz 1-51, 211-249
15. de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. Am J Clin Nutr. 2010 Nov;92(5):1257-64
16. Orsi CM, Hale DE, Lynch JL. Pediatric obesity epidemiology. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2011 Feb;18(1):14-22

17. Yumuk VD Prevalence of obesity in Turkey. Obesity reviews 6, 9-10
18. Soylu A, Kavukçu S, Türkmen M, Cabuk N, Duman M. Effect of socioeconomic status on the blood pressure in children living in a developing country. Pediatr Int. 2000 Feb;42(1):37-42
19. Discigil G, Tekin N, Soylemez A. Obesity in Turkish children and adolescents: prevalence and non-nutritional correlates in an urban sample. Child Care Health Dev. 2009 Mar;35(2):153-8
20. Pirinçci E, Durmuş B, Gündoğdu C, Açik Y. Prevalence and risk factors of overweight and obesity among urban school children in Elazig city, Eastern Turkey, 2007. Ann Hum Biol. 2010 Jan-Feb;37(1):44-56
21. Koçoğlu G, Özdemir L, Sümer H, Demir DA, Çetinkaya S ve Polat HH. 2003. Prevalence of obesity among 11-14 years old students in Sivas - Turkey. Pak J Nutr 2:292-295.
22. Neyzi O, Saner G, Kalp H, Binyıldız P,Yazıcıoğlu S, Emre S, Gürson CT. Relationships between bodyweight in infancy and weight in later childhood and adolescence. Pediatric and Adolescent Endocrinology, Vol 1, Eds; Z. Laron, Karger Banel, 1976, p:89-93
23. Cinaz P, Çamurdan O, Maral I. 6-16 yaş arası 12.589 çocukta obezite sıklığı ve risk faktörleri. VIII. Ulusal Pediatrik Endokrinoloji Kitabı, 2003, s.230
24. Nelson MC, Gordon-Larsen P, North KE, Adair LS. Body mass index gain, fast food, and physical activity: effects of shared environments over time. Obesity (Silver Spring). 2006 Apr;14(4):701-9

25. Llewellyn CH, van Jaarsveld CH, Johnson L, Carnell S, Wardle J. Nature and nurture in infant appetite: analysis of the Gemini twin birth cohort. Am J Clin Nutr. 2010 May;91(5):1172-9
26. Jiménez-Cruz A, Wojcicki JM, Bacardí-Gascón M, Castellón-Zaragoza A, García-Gallardo JL, Schwartz N, Heyman MB. Maternal BMI and migration status as predictors of childhood obesity in Mexico. Nutr Hosp. 2011 Jan-Feb;26(1):187-93
27. Svensson V, Jacobsson JA, Fredriksson R, Danielsson P, Sobko T, Schiöth HB, Marcus C. Associations between severity of obesity in childhood and adolescence, obesity onset and parental BMI: a longitudinal cohort study. Int J Obes (Lond). 2010 Sep 21
28. Gibson LY, Byrne SM, Davis EA, Blair E, Jacoby P, Zubrick SR. The role of family and maternal factors in childhood obesity. Med J Aust. 2007 Jun 4;186(11):591-5
29. Lamb MM, Dabelea D, Yin X, Ogden LG, Klingensmith GJ, Rewers M, Norris JM. Early-life predictors of higher body mass index in healthy children. Ann Nutr Metab. 2010;56(1):16-22
30. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. BMJ. 2005 Jun 11;330(7504):1357
31. Gaskins RB, LaGasse LL, Liu J, Shankaran S, Lester BM, Bada HS, Bauer CR, Das A, Higgins RD, Roberts M. Small for gestational age and higher

birth weight predict childhood obesity in preterm infants. Am J Perinatol. 2010 Oct;27(9):721-30

32. Durmuş B, Ay L, Hokken-Koelega AC, Raat H, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Maternal smoking during pregnancy and subcutaneous fat mass in early childhood. The Generation R Study. Eur J Epidemiol. 2011 Apr;26(4):295-304
33. Suzuki K, Ando D, Sato M, Tanaka T, Kondo N, Yamagata Z. The association between maternal smoking during pregnancy and childhoo d obesity persists to the age of 9-10 years. J Epidemiol. 2009;19(3):136-42
34. Leary SD, Smith GD, Rogers IS, Reilly JJ, Wells JCK, Ness AR. Smoking during pregnancy and offspring fat and lean mass in childhood Obesity (Silver Spring) 2006 Dec; 14(12): 2284-2293
35. Koletzko B, von Kries R, Closa R, Escribano J, Scaglioni S, Giovannini M, Beyer J, Demmelmair H, Anton B, Gruszfeld D, Dobrzanska A, Sengier A,Langhendries JP, Rolland Cachera MF, Grote V. Can infant feding choices modulate later obesity risk? Am J Clin Nutr. 2009 May;89(5):1502S-1508S
36. Burdette HL, Whitaker RC, Hall WC, Daniels SR. Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. Am J Clin Nutr. 2006 Mar;83(3):550-8
37. Parsons TJ, Power C, Manor O. Infant feeding and obesity through the lifecourse. Arch Dis Child. 2003 Sep;88(9):793-4

38. Collison KS, Zaidi MZ, Subhani SN, Al-Rubeaan K, Shoukri M, Al-Mohanna FA. Sugar-sweetened carbonated beverage consumption correlates with BMI, waist circumference, and poor dietary choices in school children. BMC Public Health. 2010 May 9;10:234
39. bin Zaal AA, Musaiger AO, D'Souza R. Dietary habits associated with obesity among adolescents in Dubai, United Arab Emirates. Nutr Hosp. 2009 Jul-Aug;24(4):437-44
40. Moreira P, Santos S, Padrão P, Cordeiro T, Bessa M, Valente H, Barros R, Teixeira V, Mitchell V, Lopes C, Moreira A. Food patterns according to sociodemographics, physical activity, sleeping and obesity in Portuguese children. Int J Environ Res Public Health. 2010 Mar;7(3):1121-38
41. Taveras EM, Sandora TJ, Shih MC, Ross-Degnan D, Goldmann DA, Gillman MW. The association of television and video viewing with fast food intake by preschool-age children. Obesity (Silver Spring). 2006 Nov;14(11):2034-41
42. French SA, Story M, Neumark-Sztainer D, Fulkerson JA, Hannan P. Fast food restaurant use among adolescents: associations with nutrient intake, food choices and behavioral and psychosocial variables. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Dec;25(12):1823-33
43. Vos MB, Welsh J. Childhood obesity: update on predisposing factors and prevention strategies. Curr Gastroenterol Rep. 2010 Aug;12(4):280-7

44. Steffen LM, Dai S, Fulton JE, Labarthe DR. Overweight in children and adolescents associated with TV viewing and parental weight: Project HeartBeat! Am J Prev Med. 2009 Jul;37(1 Suppl):S50-5
45. Ostojic SM, Stojanovic MD, Stojanovic V, Maric J, Njaradi N. Correlation between fitness and fatness in 6-14-year old Serbian school children. J Health Popul Nutr. 2011 Feb;29(1):53-60
46. Pradinuk M, Chanoine JP, Goldman RD. Obesity and physical activity in children. Can Fam Physician. 2011 Jul;57(7):779-82
47. Beyerlein A, Toschke AM, Schaffrath Rosario A, von Kries R. Risk factors for obesity: further evidence for stronger effects on overweight children and adolescents compared to normal-weight subjects. PLoS One. 2011 Jan 20;6(1):e15739
48. Tamayo T, Christian H, Rathmann W. Impact of early psychosocial factors (childhood socioeconomic factors and adversities) on future risk of type 2 diabetes, metabolic disturbances and obesity: a systematic review. BMC Public Health. 2010 Sep 1;10:525
49. Bürgi F, Meyer U, Niederer I, Ebenegger V, Marques-Vidal P, Granacher U, Kriemler S, Puder JJ. Socio-cultural determinants of adiposity and physical activity in preschool children: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2010 Nov 26;10:733
50. Garipagaoglu M, Budak N, Süt N, Akdikmen O, Oner N, Bundak R. Obesity risk factors in Turkish children. J Pediatr Nurs. 2009 Aug;24(4):332-7

51. Himes JH. Challenges of accurately measuring and using BMI and other indicators of obesity in children. Pediatrics. 2009 Sep;124 Suppl 1:S3-22
52. Wozniak SE, Gee LL, Wachtel MS, Frezza EE. Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. Dig Dis Sci. 2009 Sep;54(9):1847-56
53. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. Trends Endocrinol Metab. 2010 Nov;21(11):660-7.
54. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, Walder K, Segal D. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome . Endocrinology. 2007 Oct;148(10):4687-94
55. Kralisch S, Weise S, Sommer G, Lipfert J, Lossner U, Bluher M, Stumvoll M, Fasshauer M. Interleukin-1beta induces the novel adipokine chemerin in adipocytes in vitro. Regul Pept. 2009 Apr 10;154(1-3):102-6.
56. Parlee SD, Ernst MC, Muruganandan S, Sinal CJ, Goralski KB. Serum chemerin levels vary with time of day and are modified by obesity and tumor necrosis factor-{alpha}. Endocrinology. 2010 Jun;151(6):2590-602.
57. Muruganandan S, Parlee SD, Rourke JL, Ernst MC, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin, a novel peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) target gene that promotes mesenchymal stem cell adipogenesis. J Biol Chem. 2011 Jul 8;286(27):23982-95.

58. Du XY, Leung LL. Proteolytic regulatory mechanism of chemerin bioactivity. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2009 Dec; 41(12):973-9.

59. Bondue B, Wittamer V, Parmentier M. Chemerin and its receptors in leukocyte trafficking, inflammation and metabolism. Cytokine Growth Factor Rev. 2011 Oct-Dec;22(5-6):331-8. Epub 2011 Nov 25.

60. Cash JL, Hart R, Russ A, Dixon JP, Colledge WH, Doran J, Hendrick AG, Carlton MB, Greaves DR. Synthetic chemerin-derived peptides suppress inflammation through ChemR23. J Exp Med. 2008 Apr 14;205(4):767-75. Epub 2008 Apr 7.

61. Zabel BA, Nakae S, Zúñiga L, Kim JY, Ohyama T, Alt C, Pan J, Suto H, Soler D, Allen SJ, Handel TM, Song CH, Galli SJ, Butcher EC. Mast cell-expressed orphan receptor CCRL2 binds chemerin and is required for optimal inductionof IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis. J Exp Med. 2008 Sep 29;205(10):2207-20

62. Yoshimura T, Oppenheim JJ. Chemerin reveals its chimeric nature. J Exp Med. 2008 Sep 29;205(10):2187-90

63. Goralski KB, Sinal CJ. Elucidation of chemerin and chemokine-like receptor-1 function in adipocytes by adenoviral-mediated shRNA knockdown of gene expression. Methods Enzymol. 2009;460:289-312

64. Sell H, Laurencikiene J, Taube A, Eckardt K, Cramer A, Horrighs A, Arner P, Eckel J. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor

inducing insulin resistance in primary humanskeletal muscle cells. Diabetes. 2009 Dec;58(12):2731-40

65. Singla P, Bardoloi A, Parkash AA. Metabolic effects of obesity: A review. World J Diabetes. 2010 Jul 15;1(3):76-88

66. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, Chiarelli F. ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Dec;95(12):5189-98.

67. Takahashi M, Okimura Y, Iguchi G, Nishizawa H, Yamamoto M, Suda K, Kitazawa R, Fujimoto W, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kiyonari H, Abe T, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K, Takahashi Y. Chemerin regulates β-cell function in mice. Sci Rep. 2011;1:123.

68. Takahashi M, Takahashi Y, Takahashi K, Zolotaryov FN, Hong KS, Kitazawa R, Iida K, Okimura Y, Kaji H, Kitazawa S, Kasuga M, Chihara K. Chemerin enhances insulin signaling and potentiates insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes. FEBS Lett. 2008 Mar 5;582(5):573-8.

69. Ernst MC, Issa M, Goralski KB, Sinal CJ. Chemerin exacerbates glucose intolerance in Mouse models of obesity and diabetes. Endocrinology. 2010 May;151(5):1998-2007.

70. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio

and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. Pediatrics. 2005 Apr;115(4):e500-3

71. Conwell LS, Trost SG, Brown WJ, Batch JA. Indexes of insulin resistance and secretion in obese children and adolescents: a validation study. Diabetes Care. 2004 Feb;27(2):314-9
72. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Jun;89(6):2526-39.
73. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertaland pubertal periods. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2010;2(3):100-6.
74. Sangun Ö, Dündar B, Köşker M, Pirgon Ö, Dündar N. Prevalence of metabolic syndrome in obese children and adolescents using three different criteria and evaluation of risk factors. J Clin Res Pediatr Endocrinol. 2011;3(2):70-6
75. Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M,Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Pediatr Adolesc Med 2003; 157:821.

76. Zimmet P, Alberti KG, Kaufman F, Tajima N,Silink M,Arslanian S et al. The metabolic syndrome in children and adolescents-IDF consensus report. Lancet 2007; 8(5):299-306.

77. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of İnsülin Resistance (EGIR). 1999;16(5):442-3.

78. Scott M. Grundy, H. Bryan Brewer, James I. Cleeman, Sidney C. Smith, Claude Lenfant. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. Circulation. 2004;109:433-438.

79. Shin HY, Lee DC, Chu SH, Jeon JY, Lee MK, Im JA, Lee JW. Chemerin levels are positively correlated with abdominal visceral fat accumulation. Clin Endocrinol (Oxf). 2011 Sep 2. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04217.x.

80. Stejskal D, Karpisek M, Hanulova Z, Svestak M. Chemerin is an independent marker of the metabolic syndrome in a Caucasian population--a pilot study. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2008 Dec;152(2):217-21

81. Bozaoglu K, Segal D, Shields KA, Cummings N, Curran JE, Comuzzie AG, Mahaney MC, Rainwater DL, VandeBerg JL, MacCluer JW, Collier G, Blangero J,Walder K, Jowett JB. Chemerin is associated with metabolic syndrome phenotypes in a Mexican-American population. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Aug;94(8):3085-8.

82. Barshop NJ, Francis CS, Schwimmer JB, Lavine JE Nonalcoholic fatty liver disease as a comorbidity of childhood obesity. Ped Health. 2009 Jun 1;3(3):271-281

83. Manco M, Bottazzo G, DeVito R, Marcellini M, Mingrone G, Nobili V. Nonalcoholic fatty liver disease in children. J Am Coll Nutr. 2008 Dec;27(6):667-76.

84. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, Luketic VA, Shiffman ML, Clore JN. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. Gastroenterology. 2001 Apr;120(5):1183-92.

85. Wanninger J, Bauer S, Eisinger K, Weiss TS, Walter R, Hellerbrand C, Schäffler A, Higuchi A, Walsh K, Buechler C. Adiponectin upregulates hepatocyte CMKLR1 which is reduced in human fatty liver. Mol Cell Endocrinol. 2012 Feb 26;349(2):248-54.

86. Yilmaz Y, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, Eren F, Ozdogan O, Celikel CA, Imeryuz N, Kalayci C, Avsar E. Serum levels of omentin, chemerin and adipsin in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):91-7.

87. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Gabriel A, Waluga M, Warakomska I, Szczygiel B, Berdowska A, Mazur W, Wozniak-Grygiel E, Kryczka W. Chemerin, vaspin and insulin resistance in chronic hepatitis C. J Viral Hepat. 2010 Sep;17(9):661-7.

88. Andrade H, Antonio N, Rodrigues D, Da Silva M, Pêgo M, Providência LA. High blood pressure in the pediatric age group. Rev Port Cardiol. 2010 Mar;29(3):413-32.

89. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis,evaluation and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004;114, 555-576.

90. Sorof J, Daniels S. Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. Hypertension. 2002 Oct;40(4):441-7. Review.

91. Yamawaki H. Vascular effects of novel adipocytokines: focus on vascular contractility and inflammatory responses. Biol Pharm Bull. 2011 Mar;34(3):307-10.

92. Lobato NS, Neves KB, Filgueira FP, Fortes ZB, Carvalho MH, Webb RC, Oliveira AM, Tostes RC. The adipokine chemerin augments vascular reactivity to contractile stimuli via activation of the MEK-ERK1/2 pathway. Life Sci. 2012 Apr 13.

93. Chakaroun R, Raschpichler M, Klöting N, Oberbach A, Flehmig G, Kern M, Schön MR, Shang E, Lohmann T, Dreβler M, Fasshauer M, Stumvoll M, Blüher M. Effects of weight loss and exercise on chemerin serum concentrations and adipose tissue expression in human obesit. Metabolism. 2012 May;61(5):706-14.

94. Iughetti L, China M, Berri R, Predieri B. Pharmacological treatment of obesity in children and adolescents: present and future. J Obes. 2011;2011:928165

95. Pediatric Endocrinology 3th Edition Sperling 796-819

96. Pei L, Yang J, Du J, Liu H, Ao N, Zhang Y. Downregulation of chemerin and alleviation of endoplasmic reticulum stress by metformin in adipose tissue of rats. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Mar 22.

97. Sell H, Divoux A, Poitou C, Basdevant A, Bouillot JL, Bedossa P, Tordjman J, Eckel J, Clément K. Chemerin correlates with markers for fatty liver in morbidly obese patients and strongly decreases after weight loss induced by bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;95(6):2892-6.

98. Ress C, Tschoner A, Engl J, Klaus A, Tilg H, Ebenbichler CF, Patsch JR, Kaser S. Effect of bariatric surgery on circulating chemerin levels Eur J Clin Invest. 2010 Mar;40(3):277-80.

99. Kwiterovich PO Jr. Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11):4200-9

100. Ouwens DM, Bekaert M, Lapauw B, Nieuwenhove YV, Lehr S, Hartwig S, Calders P, Kaufman JM, Sell H, Eckel J, Ruige JB. Chemerin as biomarker for insulin sensitivity in males without typical

characteristics of metabolic syndrome. Arch Physiol Biochem. 2012 Feb 15.

101. Tönjes A, Fasshauer M, Kratzsch J, Stumvoll M, Blüher M. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. PLoS One. 2010 Nov 9;5(11):e13911.

102. Kukla M, Zwirska-Korczala K, Hartleb M, Waluga M, Chwist A, Kajor M, Ciupinska-Kajor M, Berdowska A, Wozniak-Grygiel E, Buldak R. Serum chemerin and vaspin in non-alcoholic fatty liver disease. Scand J Gastroenterol. 2010;45(2):235-42

103. Cao ZQ, Zhu L, Zhang T, Wu L, Wang Y. Blood Pressure and Obesity Among Adolescents: A School-Based Population Study in China. Am J Hypertens. 2012 Feb 16. doi: 10.1038/ajh.2012.5.

104. Cheng H, Yan YK, Duan JL, Er YL, Mi J. Association between obesity in childhood and hypertension incidence: a prospective cohort study. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2011 Aug;45(8):696-701.

105. Weigert J, Neumeier M, Wanninger J, Filarsky M, Bauer S, Wiest R, Farkas S, Scherer MN, Schäffler A, Aslanidis C, Schölmerich J, Buechler C. Systemic chemerin is related to inflammation rather than obesity in type 2 diabetes. Clin Endocrinol (Oxf). 2010 Mar;72(3):342-8.

8.ÖZET

Çocukluk çağında obezite erişkin hayatta ortaya çıkardığı diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı gibi birçok kronik süreç nedeniyle erken tanınması ve tedavi edilmesi gereken bir durumdur. Son yıllarda sıklığının hızla artmasıyla birlikte önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Obezitenin birlikte getirdiği tip II diyabet, hepatosteatoz, hipertansiyon gibi kronik hastalıklar için yağ dokudan salınan adipokinler suçlanmaktadır. Yeni moleküllerin keşfedilmesiyle sayısı giderek artan adipokinler arasında chemerin de yer almaktadır. Chemerin ve obezite ile ilgili yapılmış çok sayıda deney hayvanı ve insan çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar elde edilmesi nedeniyle chemerinin rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Bu çalışma obez çocuklarda chemerin düzeylerini ve insülin direnci, hipertansiyon, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, dislipidemi ile ilişkisini araştırmak üzere yapılmıştır.

Araştırma Mart-Ağustos 2011 tarihleri arasında 7-16 yaş arası 60 obez ve 30 sağlıklı çocuk üzerinde yapılmıştır. Akut ya da kronik enfeksiyonu olanlar, eşlik eden kronik ve/veya sendromik hastalığı olanlar, endojen obezite tanısı alanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm çocuklardan alınan kan örneklerinde açlık kan şekeri, AST, ALT ve chemerin düzeyleri ; obez çocuklarda bunların yanı sıra insülin, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri ölçümü yapılmıştır. Chemerin düzeyi obez çocuklarda 229,72±69,90 ng/ml ve sağlıklı kontrollerden yüksek bulunmuştur. Ancak chemerin değerinin

insülin direnci, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, hipertansiyon ve dislipidemi ile ilişkisi olmadığı görülmüştür. Çocuklarda chemerinin obezite komplikasyonlarıyla ilişkisini saptanmak için olgu sayısının arttırıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler : çocukluk çağı obezitesi , chemerin

9.SUMMARY

Childhood obesity is a state that is supposed to diagnose and treat early because it reveals many chronic process like diabetes, hypertension and atherosclerotic heart disease. With the increasing incidence during recent years childhood obesity becomes a public health concern. Adipokines accuse for chronic process that comes with obesity like type II diabetes, non-alcholic fatty liver disease and hypertension. Increasing number of adipokines along with discovering new molecules include chemerin. There are numerously animal and human study about chmerin and obesity. Role of chemerin is still not understood due to different results of these studies. This study was done in order to research chemerin levels and its relation with complications of childhood obesity.

Study was performed in March-August 2011 with 60 obese and 30 health children at 7-16 years old. Cases which had acute or chronic infection, chronic or syndromic disease and edogenous obesity, excluded from study. Fasting glucose, AST, ALT and chemerin levels evaluated by blood samples that was taken from all cases; in addition to these insulin, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, triglyseride levels evaluated by bllod samples from obese cases. Serum chemerin level determined 229,72±69,90 ng/ml in obese cases and was higher than controls. But there was no relationship between chemerin and insuin resistance, non-alcholic fatty liver disease, hypertension, dyslipidemia. In conclusion increased number of cases are necessary in order to investigate the relationship between chemerin and obesity complications.

Key words : childhood obesity, chemerin

10.EKLER

EK-1

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU OKUL ÇAĞINDAKİ ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK "GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR" DA YER ALACAK "ÇOCUKLAR" İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sevgili……
Benim adım Dr.Anıl ER Senin şu andaki hastalığın olan obezite konusunda bir araştırma yapıyoruz. Amacımız, bu hastalığın ileride yaratabileceği sorunları erken tahmin ve tadvi etmek ve senin gibi bu hastalığa sahip olan çocukların daha az canı yanarak hastanede izlenmesini sağlamaktır.

Araştırmaya ben, Dr. Anıl ER ve bazı başka doktorlar katılacaklar. Eğer sen de bu araştırmaya katılmayı istersen, sana tedavin için yapılan işlemlerin dışında herhangi bir şey yapılmayacak. Sadece, tedavin sırasında zaten alınacak olan kanda bu araştırma yürütülecektir.

Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz ancak senin adın ve tahlil sonuçlarını kimseye açıklamayacağız.

Bu araştırma hakkında anne ve babana bilgi vereceğiz ve senin de bu çalışmaya katılıp katılmaman için onlardan izin alacağız. Sen de bu konuyu anne ve/veya baban ile konuşabilirsin. Eğer katılmak istemezsen hiç kimse sana kızmaz veya küsmez. Doktorlar sana önceden olduğu gibi iyi davranacak, tedavini aynen sürdürecektir.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek soruları bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim aşağıda yazıyor.

Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan lütfen aşağıya adını ve soyadını yazarak imzanı at. Daha sonra bu formun bir kopyası sana ve ailene verilecektir.

Çocuğun adı- soyadı:

Çocuğun imzası: Tarih:

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası: Tarih:

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı : Arş.Gör.Dr.Anıl ER

Adres: Gazi ÜniversitesiTıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 10.Kat Beşevler / ANKARA

Tel: 0312 202 606

İmza:

EK-2

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ÇOCUK HASTALARDA YAPILACAK OLAN

"GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR"
İÇİN "EBEVEYN" BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Değerli anne ve babalar;

Çocuğunuzun, kliniğimizde yapılması planlanan "Çocukluk Çağı Obezitesinde Chemerin Düzeylerinin Araştırılması" isimli bir çalışmada yer alabilmesi için sizden izin istiyoruz. Çocuğunuzun bu çalışmaya davet edilmesinin nedeni onda obezite hastalığının görülmüş olmasıdır. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. **Bu araştırma kapsamında çocuğunuza herhangi bir girişim yapılmayacaktır** ancak; ona ait bazı bilgiler elde etmek istediğimiz için izninizi almak amacı ile bu form hazırlanmıştır. Çocuğunuza ait bu bilgilerin, kimliği açıklanmamak kaydı ile bilimsel amaçla kullanımını onaylar iseniz bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma hakkında çocuğunuza da bilgi vereceğiz ve ondan da bu çalışmaya katılması için izin alacağız.

Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, çocuğumdan başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

- Araştırmanın amacı çocukluk çağı obezitesinin yol aöabileceği diyabet, kan lipidlerinde yükseklik gibi bazı hastalıkları tahmin etmede yol gösterebilecek bir belirteç bulabilmektir.
- Bu konuyla ilgili erişkinlerde yapılmış birçok araştırma varken çocuklarda yapılan araştırmaların azlığı nedeniyle bu çalışmaya başlanmıştır.
- Çalışmaya hastanemiz çocuk endokrinoloji polikilniğine başvuran 7-16 yaş arası 40 obez çocuk alınacaktır.

Çocuğum bu çalışmaya katılırsa ne yapması gerekiyor?

Bu çalışmada çocuğunuzun tanı ve takip süresince ondan zaten alınacak olan kan örnekleri kullanılacaktır. Araştırma için rutin işlemler dışında herhangi bir girişim yapılmayacaktr.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Bu araştırmada rutin tanı ve takip süreci dışında herhangi bir girişim yapılamayacağı için risk oluşturmamakla birlikte araştırmadan dolayı görebileceği olası bir zarada gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır.

Çocuğumun bu çalışmada yer almasının yararları nelerdir?

Eğer çocuğunuzun bu araştırmaya dahil edilmesine izin verirseniz çocukluk çağı obezitesinin yol açabileceği bazı hastalıkların öngörülmesi ve erken tedavisine katkı sağlamışolacaksınız.

Çocuğumun bu çalışmaya katılmasının maliyeti nedir?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Çocuğumun kişisel bilgileri nasıl kullanılacak?

Çalışma doktorunuz çocuğunuz ile ilgili kişisel bilgileri, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ve çalışma sonuçları tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak çocuğunuzun kimlik bilgileri gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, çocuğunuz ile ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, sonuçlar hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır.

Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?

Çalışma ilacı ile ilgili bir sorununuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI: Anıl ER GÖREVİ : Araştırma Görevlisi Doktor TELEFON : 0312 202 6065

GÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim dalında, Dr.Anıl ER tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum.

Çocuğumun araştırmaya katılması konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer çocuğumun çalışmaya katılmasını reddedersem, bu durumun çocuğumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Çalışmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden çocuğumu araştırmadan çekebilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımızda; herhangi bir saatte, Dr.Anıl ER, 0312 202 6065 numaralı telefon ve Anakara Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla, çocuğumun söz konusu klinik araştırmaya katılmasını gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:15/03/2011

Velisinin adı- soyadı:

Velisinin imzası: Tarih: 15/03/2011

Araştırıcının adı-soyadı, ünvanı : Arş.Gör.Dr.Anıl ER

Adres: Gazi ÜniversitesiTıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları 10.Kat Beşevler / ANKARA

Tel: 0312 202 606

İmza:

EK-3

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ POLİKLİNİĞİNE BAŞVURAN 7-16 YAŞ ARASI OBEZ ÇOCUKLARDA CHMERİN DÜZEYİNİN BELİRLENMESİ

Adı,soyadı; Anket tarihi:

Dosya numarası: Anket no:

Ev telefonu:

Cinsiyet:

Doğum tarihi:

Obezite süresi:

FİZİK MUAYENE:

Yaş: …..yıl …..ay VA: BOY: VKİ:

Kan basıncı:

Puberte durumu:

LABORATUVAR:

AKŞ: İnsülin:

AST: ALT:

Trigliserid:	HDL kolesterol:
AKŞ/insülin:	HOMA-IR:
QUICKI:	
Abdomen USG:	

11.ÖZGEÇMİŞ

Araştırıcının Adı-Soyadı: Dr.Anıl ER

Doğum tarihi/yeri : 15.05.1983/ Krefeld-Hüls

Eğitim Durumu :

2001-2007 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

1998-2001 Ankara Atatürk Anadolu Lisesi

1994-1998 Aksaray Hazım Kulak Anadolu Lisesi

1989-1994 Aksaray Zafer İlköğretim Okulu

Yabancı dili : İngilizce, Almanca

E-posta : aniler_278@msn.com

Bilimsel etkinlikler :

1. Derinoz O, Er A. Inability to walk, disequilibrium, incoherent speech, disorientation following the instillation of 1% cyclopentolate eyedrops: case report. Pediatr Emerg Care. 2012 Jan;28(1):59-60.
2. Polat S, Camurdan AD, Aksakal N, Agladioglu S, Beyazova U, Sahin F, Atak A, Er A. Evaluation of perinatal and intrafamilial hepatitis B prevention programmes in a well child clinic: 9-year follow-up study in Turkey. Trans R Soc Trop Med Hyg. 2011 Apr;105(4):220-5.