



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ**

OBEZİTESİ OLAN OLGULARDA SCUBE-2 DÜZEYİ

Dr. Sema Tuncer

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2024



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANTALYA EğİTİM VE
ARAşTIRMA HASTANESİ**

İÇ HASTALIKLARI KLİNİğİ

OBEZİTESİ OLAN OLGULARDA SCUBE-2 D¼ZEYİ

Dr. Sema Tuncer

Tez Danışmanı: Prof. Dr. S¼heyla G¼r¼r

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANTALYA/2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iii
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. OBEZİTE.....	2
2.1.1. Tanım ve sınıflandırma	2
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Patogenezi.....	4
2.1.4. Obezite ilişkili hastalıklar.....	5
2.2. SCUBE [SINYAL PEPTİD-KOMPLEMAN C1R/C1S, UEGF, BMP1 (CUB)-EPİTEL BÜYÜME FAKTÖRÜ ALANI İÇEREN PROTEİN]..	13
2.2.1. SCUBE-2	13
2.2.2. SCUBE-1	16
2.2.3. SCUBE-3.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
3.1. MATERYAL VE METOD.....	17
3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ.....	19
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	21
4. BULGULAR.....	22
4.1. OBEZİTE VE KONTROL GRUBU OLGULARININ DEMOGRAFİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	22
4.2. OBEZİTE VE KONTROL GRUBU OLGULARININ BİYOKİMYASAL VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	23
4.3. OBEZİTE GRUBU OLGULARININ METABOLİK SENDROM AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ, DEMOGRAFİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	26
4.4. METS OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN BİYOKİMYASAL LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	27
4.5. ÇALIŞMA GRUBUNDA BAKILAN PARAMETRELER İLE SCUBE-2 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ	29
4.6. ÇALIŞMA GRUBUNDA SCUBE 2 DÜZEYİ İÇİN KESME DEĞERİN BELİRLENMESİ.....	31
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR.....	43
6. KAYNAKÇA	44

TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimi süresi boyunca, bilgi ve deneyimleri ile başta Prof. Dr. Ayhan Hilmi Çekin, Doç. Dr. Ayça İnci, Doç. Dr. Üstün Yılmaz, Doç. Dr. Seyit Uyar, Başasistan Uzman Dr. Feyzi Bostan, Doç. Dr. Yasin Şahintürk ve Dr. Öğr. Üyesi Gökhan Köker olmak üzere eğitimimde emeği geçen tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimi ile elinden gelen her türlü yardımı sağlayan ve anlayışı gösteren tez danışmanım Prof. Dr. Süheyla Görar ve Doç. Dr. Hamit Yaşar Ellidağ'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, servis ve polikliniklerde görevli tüm hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm eğitim hayatım boyunca beni destekleyen ve her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT	: Alanin Aminotransferaz
BBO	: Bel Boy Oranı
BÇ	: Bel Çevresi
BKİ	: Beden Kütle İndeksi
BKO	: Bel Kalça Oranı
BMR	: Bazal Metabolizma Hızı
DHH	: Desert Hedgehog
DKB	: Diyastolik Kan Basıncı
DM	: Diyabetes Mellitus
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ELİSA	: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay
ET-1	: Endotelin-1
HbA1c	: Glikolize Hemoglobin
HDL-Kol	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HH	: Hedgehog
HIF-1α	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör 1 alfa
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance
hs-CRP	: high sensitif C-Reaktif Protein
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IHH	: Indian Hedgehog
IL	: Interlökin
KÇ	: Kalça Çevresi
LAP	: Lipid Accumulation Product
LDL-Kol	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
MetS	: Metabolik Sendrom
Non-HDL-Kol	: Non Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
NAFL	: Non-Alkolik Karaciğer Hastalığı
NASH	: Non-Alkolik Steatohepatit
NCEP	: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
Non-HDL-Kol/HDL-Kol	: Non- Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol / Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
NPY	: Nöropeptid Y
PLT	: Trombosit
PLT/LEN	: Trombosit/ Lenfosit Oranı
ROC	: Receiver Operating Characteristic
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SCUBE	: Sinyal peptid-Kompleman C1r/C1s, Uegf, Bmp1 (CUB)-Epitel büyüme faktörü alanı içeren protein
SHH	: Sonic Hedgehog
SKB	: Sistolik Kan Basıncı
TG	: Trigliserid
TG/HDL-Kol	: Trigliserid/Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol Oranı

TT-Kol	: Total kolesterol
TT-Kol/HDL-Kol Kolesterol Oranı	: Total Kolesterol/ Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
TURDEP	: Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Çalışması
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VEGFR2	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör Reseptörü-2



TABLolar LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
TABLO 1. BKİ'YE GÖRE OBEZİTE SINIFLANDIRILMASI	3
TABLO 2. OBEZİTE İLİŞKİLİ HASTALIK VE DURUMLAR	6
TABLO 3. BAKILAN PARAMETRELERİN REFERANS ARALIKLARI	20
TABLO 4. OBEZİTE VE KONTROL GRUBU OLGULARININ DEMOGRAFİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	23
TABLO 5. OBEZİTE VE KONTROL GRUBU OLGULARININ BİYOKİMYASAL LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	24
TABLO 6. OBEZİTE GRUBUNDA METS DEĞERLENDİRİLMESİNE GÖRE DEMOGRAFİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	26
TABLO 7. OBEZİTE GRUBUNDA METS DEĞERLENDİRİLMESİNE GÖRE BİYOKİMYASAL LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	28
TABLO 8. ÇALIŞMA GRUBUNDA BAKILAN PARAMETRELER İLE SCUBE-2 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ	30
TABLO 9. OBEZİTE VE KONTROL GRUPLARI ARASINDA ROC ANALİZİ İLE SCUBE-2 DÜZEYİ İÇİN KESME DEĞERİN BELİRLENMESİ	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
ŞEKİL 1. OBEZİTE İLİŞKİLİ HASTALIKLARIN PATOFİZYOLOJİSİ.....	11
ŞEKİL 2. DİYABETİK HASTALARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU ETKİLERİ	15
ŞEKİL 3. OBEZİTE VE KONTROL GRUBU OLGULARININ SCUBE-2 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	25
ŞEKİL 4. METS OLAN VE OLMAYAN OBEZİTE OLGULARININ SCUBE-2 DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	29
ŞEKİL 5. OBEZİTE VE KONTROL GRUPLARI ARASINDA ROC ANALİZİ	31

ÖZET

Obezitesi Olan Olgularda SCUBE-2 Düzeyi

Amaç: Obezite; kardiyovasküler, solunum, kas iskelet sistemi başta olmak üzere tüm vücut sistemlerini ve psikososyal durumu olumsuz yönde etkileyen bir sağlık problemidir. SCUBE-2; yoğun olarak vasküler endotelial hücrelerde eksprese edildiği gösterilmiş, ateroskleroz ve anjiogenezde rolü olduğu düşünülen bir proteindir. Bu çalışmamızda, obez ve sağlıklı olguların demografik ve biyokimyasal verileri ile SCUBE-2 düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Bu prospektif, kesitsel, vaka-kontrol çalışmada; Şubat 2023-Haziran 2024 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç hastalıkları ve Endokrinoloji kliniğine başvuran 100 obez olgu ile 54 sağlıklı gönüllünün yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ, yağ kütlesi, kas kütlesi, BMR, BÇ, KÇ, BKO, BBO, SKB, DKB, nabız sayısı, açlık kan şekeri, ALT, albümin, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, lenfosit, PLT, açlık insülini, HOMA-IR indeksi, TT-Kol, LDL-Kol, HDL-Kol, Non-HDL-Kol, TG, hs- CRP, 25 Oh vitamin D, LAP skoru ve serum SCUBE-2 düzeylerine bakıldı. Bakılan parametrelerin, obez ve sağlıklı gruplarda; ayrıca obez grubun MetS olanlar/olmayanlar grupları arasındaki istatistiksel karşılaştırmaları yapıldı. SCUBE-2 ile parametrelerin korelasyon analizleri incelendi ve obezite durumunda SCUBE-2 için kesme değeri belirlendi.

Bulgular: Obezite grubunda kontrol grubuna göre, BKİ, yağ kütlesi, kas kütlesi, BMR, BÇ, KÇ, BBO, SKB, DKB, ALT, PLT, açlık insülini, HOMA-IR indeksi, TG, hs- CRP değerleri ve LAP skoru yüksek iken; BKO, 25 OH vitamin D ve SCUBE-2 düzeyleri istatistiksel anlamlı düşük bulundu. MetS olan grupta BKİ, BMR, BÇ, SKB, DKB, açlık kan şekeri, açlık insülin, HOMA-IR, TG, hs-CRP düzeyleri ve LAP skoru yüksek, HDL-Kol düzeyi ise istatistiksel anlamlı düşük bulundu. SCUBE-2 düzeylerinde MetS olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

SCUBE-2 ile BKİ, yağ kütlesi, BMR, BÇ, KÇ, BBO, SKB, DKB, açlık insülin, HOMA-IR, TG, hs-CRP düzeyleri ve LAP skoru arasında negatif korelasyon tespit edildi. Serum SCUBE-2 için kesme değeri 1,36 ng/mL olarak belirlendi.

Sonuç: SCUBE-2 düzeyi, obezite durumunda düşmekte ve artan BKİ, BÇ, KÇ, SKB, DKB, HOMA-IR, hs-CRP ve LAP skoru ile SCUBE-2 düzeyi ile negatif korelasyon ilişki göstermektedir. SCUBE-2 düzeyinin obezite ve ilişkili metabolik disfonksiyonlardaki yerini açıklayabilmek ve obez olgularda SCUBE-2 için kesme değeri belirleyebilmek amacıyla büyük ölçekli, prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Obezite, Metabolik sendrom, SCUBE-2.



ABSTRACT

SCUBE-2 Levels in Individuals with Obesity

Aim: Obesity is a health problem that adversely affects all body systems, particularly the cardiovascular, respiratory, and musculoskeletal systems, as well as psychosocial well-being. SCUBE-2 is a protein shown to be highly expressed in vascular endothelial cells, with suggested roles in atherosclerosis and angiogenesis. This study aimed to investigate the relationship between demographic and biochemical data and SCUBE-2 levels in obese and healthy individuals.

Method: In this prospective, cross-sectional, case-control study, the age, gender, height, weight, BMI, fat mass, muscle mass, BMR, waist circumference (WC), hip circumference (HC), waist-to-hip ratio (WHR), waist-to-height ratio (WHtR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), pulse rate, fasting blood glucose, ALT, albumin, calcium, phosphorus, hemoglobin, lymphocyte, platelet, fasting insulin, HOMA-IR index, total cholesterol (TC), LDL cholesterol, HDL cholesterol, non-HDL cholesterol, triglycerides (TG), hs-CRP, 25-OH vitamin D, LAP score, and serum SCUBE-2 levels of 100 obese individuals and 54 healthy volunteers, who presented to the Internal Medicine and Endocrinology Clinic at SBÜ Antalya Training and Research Hospital between February 2023 and June 2024, were examined. Statistical comparisons were conducted between obese and healthy groups, as well as between subgroups of obese individuals with and without metabolic syndrome (MetS).

Correlation analyses between SCUBE-2 and other parameters were performed, and a cutoff value for SCUBE-2 in obesity was determined.

Results: In the obese group, BMI, fat mass, muscle mass, BMR, WC, HC, WHtR, SBP, DBP, ALT, PLT, fasting insulin, HOMA-IR index, TG, hs-CRP, and LAP score were significantly higher compared to the control group, while WHR, 25-OH vitamin D and SCUBE-2 levels were found to be statistically significantly lower. In the MetS group, BMI, BMR, WC, SBP, DBP, fasting glucose, fasting insulin,

HOMA-IR, TG, and hs-CRP levels and LAP score were statistically significantly higher, while HDL cholesterol level was statistically significantly lower. No significant difference was found in SCUBE-2 levels between groups with and without MetS. Negative correlations were observed between SCUBE-2 and BMI, fat mass, BMR, WC, HC, BFP, SBP, DBP, fasting insulin, HOMA-IR, TG, hs-CRP, and LAP score. A cutoff value of 1.36 ng/mL was determined for serum SCUBE-2.

Conclusion: SCUBE-2 levels decrease in obesity and show a negative correlation with increased BMI, WC, HC, SBP, DBP, HOMA-IR, hs-CRP, and LAP score. Large-scale, prospective studies are needed to clarify the role of SCUBE-2 in obesity and associated metabolic dysfunction and to establish a cutoff value for SCUBE-2 in obese individuals.

Keywords: Obesity, Metabolic Syndrome, SCUBE

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra ikinci en önemli nedeni olan obezite; sağlığı olumsuz yönde etkileyen, patogenezi multifaktöryel olan, kardivasküler hastalıklar ve metabolik hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkla ilişkili kompleks bir hastalıktır. Vücutta aşırı yağ birikimi olan obezite aşırı kilo alımı olarak tanımlanır (1). MetS, insülin direnci, abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıkları içeren kompleks bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır (2).

SCUBE protein ailesinin tanımlanan ikinci üyesi olan SCUBE-2, yoğun olarak vasküler endotel ve yüksek vaskularize dokularda eksprese edilmektedir (3). Dislipidemik Tip 2 DM hastalarında, SCUBE-2 ekspresyonunun sağlıklı olgulara göre yüksek olduğu gösterilmiştir (4). SCUBE-2 düzeyinin, aterosklerotik vasküler dokuda arttığı ve artışın ateroskleroz derecesi ile korele olduğu bildirilmektedir (5). SCUBE-2 ve obezite ilişkisini inceleyen yeterli literatür çalışması bulunmamaktadır.

Çalışmamızda; Şubat 2023- Haziran 2024 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları ve Endokrinoloji kliniğine başvuran 100 obez hasta ile 54 sağlıklı gönüllünün yaş, cinsiyet, boy, kilo, BKİ, yağ kütlesi, kas kütlesi, BMR, BÇ, KÇ, BKO, BBO, SKB, DKB, nabız sayısı, açlık kan şekeri, ALT, albümin, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, lenfosit, PLT, açlık insülini, HOMA-IR indeksi, TT-Kol, LDL-Kol, HDL-Kol, Non-HDL-Kol, TG, hs- CRP değerleri, 25 OH vitamin D, LAP skoru ve serum SCUBE-2 düzeyleri bakıldı.

Bu çalışmamızda obez ve sağlıklı olgularda SCUBE-2 düzeylerini ölçerek demografik ve metabolik parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OBEZİTE

2.1.1. Tanım ve sınıflandırma

Sağlığı olumsuz etkileyen kompleks ve multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilen obezite, günümüzde önlenebilir ölümlerin sigaradan sonra gelen ikinci en önemli nedenidir. Obezite, alınan yüksek enerjinin kullanılmamasına sekonder olarak vücutta aşırı yağ birikimidir. Vücut yağ yüzdesini kesin belirleyebilmek kolay değildir, bu yüzden obezite, aşırı kilo alımı olarak tanımlanmaktadır (1).

Obezite tanısı için kişilerin boyları (m) ve ağırlıkları (kg) olarak ölçülmekte sonrasında beden kütle indeksi (BKİ) hesaplanmaktadır. BKİ; ağırlığın, boyun metre karesine bölünmesi ile elde edilmektedir((BKİ): ağırlık (kg)/boy² (m²)). BKİ 25 – 29,99 kg/m² arası fazla kilolu, 30 kg/m² ve üzerinde obezite olarak tanımlanmaktadır (6). Yetişkinlerde BKİ'ye göre zayıf, normal ve fazla kiloluluk ile genel olarak obezite ve dereceleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1).

Obezite; tip 2 diyabetes mellitusa (DM), kardivasküler hastalıklara, solunum sistemi hastalıklarına, çeşitli kanserlere, ürogenital hastalıklara, psikolojik problemlere, iskelet sistemi hastalıklarına neden olmakta ve buna bağlı olarak artan sağlık harcamalarına neden olmaktadır (1). Obezite aynı zamanda iş verimliliğinde azalma, iş devamsızlığında artış ve yaşam kalitesinde azalma ile de ilişkilendirilmektedir.

Tablo 1. BKİ'ye göre obezite sınıflandırılması

GRUPLAR	BKİ (kg/m²)
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,99
Fazla kilolu	25,00-29,99
Obez	≥30,00
Hafif obez	30,00-34,99
Orta derecede obez	35,00-39,99
Morbid obez	40,00-49,99
Süper obez	≥50,00

BKİ: Beden kütle indeksi

2.1.2 Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre; 2022 yılında dünya nüfusunun 18 yaş ve üzerinde 890 milyondan fazlasını obez hastaların oluşturduğu, toplam 2,5 milyar kişinin aşırı kilolu olduğu saptanmıştır. 1990 yılında 18 yaş ve üzeri yetişkinlerin %25'i aşırı kilolu iken bu oran 2022 yılında %43'e yükselmiş, obezite oranı ise %16'ya ulaşmıştır. Dünya çapında obezite prevalansı 1990 yılına göre iki kattan daha fazla artış göstermiştir. Aşırı kilonun yaygınlığı; DSÖ verilerine göre, Güneydoğu Asya Bölgesi ve Afrika Bölgesi'nde %31, Amerika Bölgesi'nde %67 olacak şekilde bölgelere göre değişiklik göstermektedir (6).

Ülkemizde 1997-1998 yıllarında 540 merkezin katıldığı 20 yaş üstü toplamda 24788 kişinin dahil edildiği kesitsel popülasyonda yürütülen 'Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP) Çalışması' verilerine göre; obezite prevalansı %22,3 olarak saptanmıştır. Obezite kadınlarda erkeklerden yaygın bulunmuştur (kadın %30, erkek %13) (1). Bu çalışmadan 12 yıl sonra aynı 540 merkezin dahil edildiği, 20 yaş üstü %63'ü kadın olmak üzere toplamda 26499 kişiyi içeren devam niteliğindeki

TURDEP-2 çalışması verilerinde ise obezite prevalansı %36 olarak saptanmıştır. TURDEP-1 çalışması ile karşılaştırıldığında obezite prevalansı %40 artmıştır (7).

2.1.3. Patogenezi

Kilo alımı ve obezite; alınan enerjinin harcanandan fazla olmasıyla oluşan uzun vadeli pozitif enerji dengesinden kaynaklanmaktadır. Ancak çalışmalar obezite patogenezinin çok daha karmaşık ve multifaktöriyel olduğunu göstermektedir (8).

Beslenme alışkanlıklarında değişme obezitenin gelişiminde rol oynayan ana faktörlerden birisidir. Yüksek yağ ve şeker oranına sahip “fast-food” yiyecek ve içeceklerin bulunabilirliğinde ve tüketiminde artış obezite salgınını körüklemektedir. Ucuz ve uzun raf ömrüne sahip bu yiyecekler; beynin ödül merkezini uyaracak ve bağımlılık yapacak şekilde tasarlanmıştır (9).

Yaşam tarzında değişiklik, fiziksel aktivitede azalma, beslenme alışkanlığında değişiklikler gibi çevresel faktörlerin yanında genetik faktörler de obezite patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Bir çocuğun ebeveynlerinden biri obez olduğunda, yetişkinlikte obez olma riski üç katına çıkarken; eğer çocuğun her iki ebeveyni de obez ise, bu risk on katına çıkmaktadır. Aile ve ikiz araştırmaları, obezitedeki varyasyonun %40-70 oranında genetik etmenlere bağlı olduğunu ortaya koymaktadır (9).

Obezite patogenezine katkıda bulunan bir diğer faktör ise hormonlardır. Leptin, pro-opiomelanokortin, Nöropeptid Y (NPY), ghrelin gibi peptid ve hormon yapısındaki moleküller açlık ve tokluk hissine etki ederek obezite patofizyolojisinde yer almaktadır. Leptin; beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan, hipotalamusa etki ederek iştahta azalma ve enerji harcanmasında artışa neden olan bir hormondur. Leptin genindeki veya leptin reseptöründeki mutasyonlar; insanlarda aşırı yemek yeme ve şiddetli obeziteye neden olmaktadır. Pro-opiomelanokortin; “arcuate” hipotalamik çekirdekdeki bazı nöronlar tarafından salgılanan, iştahı azaltan güçlü bir nöropeptid olup leptin eksikliğinde inhibe olmaktadır. NPY; beyinde “arcuate” çekirdekte üretilen, merkezi sinir sisteminde yüksek oranda bulunan bir nöropeptiddir. İştah için en güçlü kısa vadeli uyarıcı olan NPY aynı zamanda sempatik aktiviteyi inhibe ederek enerji harcamasını azaltmaktadır. Ghrelin; mide-

barsak kanalı boyunca seyreden hücrelerden sentezlenen, açlık sırasında ve yemeklerden hemen önce en yüksek plazma seviyelerine ulaşan, hipotalamusa etki ederek iştahı uyaran bir hormondur (8). Adiponektin, yağ dokusunda eksprese edilen peptid yapıda bir hormondur. Obezitede düzeyleri azalmaktadır. Azalan adiponektin düzeylerinin, insanlarda tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde önemli bir etken olduğu düşünülmektedir (10). Bu moleküllerin dışında obezite patogeneğinde birçok belirteç, faktör veya hormon rol oynamaktadır; agouti ilişkili peptid, endokannabinoidler, sekretin, kolesistokinin, glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid, glukagon benzeri peptid-1, oksintomodulin, pankreatik polipeptid, amilin bunlardan bazılarıdır (8).

Tıkınırcasına yeme bozukluğu; belirgin bir sıkıntı ile birlikte tekrarlayan yeme ataklarının olduğu bir yeme bozukluğu çeşidi olup yapılan bir çalışmada tıkınırcasına yeme bozukluğu olan hastalarda obezite yaygınlığının %90'a yakın olduğu gösterilmiştir. Yeme bozukluğu olan hastalarda; alkol-madde bağımlılığı, bipolar bozukluk, ruh hali ve anksiyete bozuklukları gibi psikiyatrik komorbiditeler görülmektedir (11). Obezite, depresyon ve şizofreni gibi bazı psikiyatrik hastalıklarla ilişkili bulunmuştur. Psikiyatrik hastalıklar için reçete edilen ilaçların bazılarının kilo alımına neden olması obeziteye katkıda bulunan bir etkidir (12)

2.1.4. Obezite ilişkili hastalıklar

Obezite, kardiyovasküler hastalıklardan psikolojik sorunlara kadar birçok hastalık için risk faktörü oluşturmaktadır. Obezite ilişkili hastalıklar Tablo 2'de özetlenmiştir (13). Obezite ile ilişkili hastalıkların ortaya çıkma mekanizması Şekil 1'de verilmiştir.

Tablo 2. Obezite ilişkili hastalık ve durumlar

KATEGORİ	İLİŞKİLİ HASTALIK VE DURUMLAR
METABOLİK KOMPLİKASYONLAR	<ul style="list-style-type: none"> DM, insülin direnci, dislipidemi, metabolik sendrom, hiperürisemi, gut
KARDİOVASKÜLER SİSTEM	<ul style="list-style-type: none"> Hipertansiyon, koroner kalp hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, inme, venöz tromboembolizm
SOLUNUM HASTALIKLARI	<ul style="list-style-type: none"> Astım, hipoksemi, uyku apne sendromu, obezite hipoventilasyon sendromu
KANSERLER	<ul style="list-style-type: none"> Özofagus, ince bağırsak, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek kanseri, lösemi, multipl miyelom ve lenfoma Kadınlarda: endometrium, serviks, over, menopoz sonrası meme kanseri Erkeklerde: Prostat kanseri
İSKELET SİSTEMİ	<ul style="list-style-type: none"> Osteoartrit, diz ve ağırlık taşıyan eklemlerde ağrı artışı
GASTROİNTESTİNAL SİSTEM	<ul style="list-style-type: none"> Safra kesesi hastalığı, alkole bağlı olmayan steatohepatit, gastroözofageal reflü, herni
ÜROJENİTAL SİSTEM / ÜREME SAĞLIĞI	<ul style="list-style-type: none"> Üriner inkontinans, menstrüel düzensizlik, infertilite, hirsutizm, polikistik over sendromu, düşük, gebelik diyabeti, preeklampsi, fetal malformasyon
PSİKOLOJİK VE SOSYAL SONUÇLAR	<ul style="list-style-type: none"> Düşük özsaygı, kaygı ve depresyon, dangalama Kişinin mesleki, akademik veya benzer alanlarda olası ayrımcılık

2.1.4.1. Metabolik Komplasyonlar

Tip 2 DM

Obezite, tip 2 DM için ana risk faktörlerinden birisidir. Obezitesi olan kişilerin yaklaşık üçte birinde tip 2 DM geliştiği ve tip 2 DM hastalarının da %80'inin aşırı kilolu veya obez olduğu saptanmıştır. Yetişkinlerde tip 2 DM gelişme olasılığı; BKİ > 35 kg/m² olan yetişkinlerde, BKİ 18,5-24,9 kg/m² olan yetişkinlere göre 20 kat daha fazla bulunmuştur. Ayrıca, tip 2 DM hastalarının %80'inin aşırı kilolu veya obez olduğu saptanmıştır (14).

Tip 2 DM'nin temel nedeninin, yağ dışı dokularda obeziteye bağlı gelişen insülin direnci ve pankreatik β-hücre disfonksiyonu sonucu insülin salgılamasında yetersizlik olması yaygın olarak kabul edilmektedir (14).

Obeziteye bağlı olarak dolaşımda serbest yağ asitlerinde ve leptin seviyesinde yükselme, adiponektin seviyesinde düşme görülmektedir. Bu durum pankreas β-hücre fonksiyonunda bozulma, insülin salgısında baskılanmaya neden olarak tip 2 DM gelişiminde rol oynamaktadır. Dolaşımdaki yüksek serbest yağ asitleri, insüline duyarlı yağ dışı dokularda birikerek insülin direncinin önemli bir nedeni olan lipotoksisiteye neden olmaktadır. Serbest yağ asitleri aynı zamanda reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini başlatarak ve proinflamatuvar sitokin salgılanmasını artırarak insülin direnci gelişimine katkı sağlamaktadır (14).

2.1.4.2. Kardiyovasküler Sistem

Hipertansiyon

Farklı küresel popülasyonlarda yapılan çalışmalar, BKİ ve sistolik kan basıncı (SKB) arasında neredeyse doğrusal bir ilişki olduğunu göstermiştir. 'Framingham Heart Çalışması' gibi çalışmalardan elde edilen risk tahminlerine göre, erkeklerde primer hipertansiyonun (HT) %78'inin ve kadınlarda %65'inin aşırı kilo alımına bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Obezite sonucu artan viseral yağ dokusu tarafından böbrek üzerine artan mekanik bası (artmış intra-renal basınç ve bozulmuş natriürez ile ilişkilidir), renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive edilmesi ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu obeziteye bağlı HT'yi açıklayan bazı mekanizmalar arasında yer almaktadır (15). Obeziteye bağlı gelişen uyku apne sendromu, hiperinsülinemi, insülin direnci ve ROS üretimi HT patogeneğinde rol oynamaktadır. Ayrıca obeziteye

bağlı artan hiperlipidemik durum, aterosklerotik vasküler hasara ve damar duvarında kolesterol birikimine yol açarak HT'nun kötüleşmesine neden olmaktadır (16).

2017 Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarına göre yüksek kan basıncının yönetimi için temel önerileri arasında kilo kaybı yer almaktadır. Her 1 kg kilo kaybı kan basıncında 1mmHg'lık düşüşle ilişkili görülmektedir(15).

Koroner arter hastalığı

Obezitenin, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu uzun süreli takip çalışmaları ile ortaya konmuştur. Birden fazla çalışma, kilo kaybının koroner arter hastalığı risk faktörlerini tersine çevirebileceğini ve potansiyel olarak mortaliteyi azaltabileceğini göstermektedir (15).

'The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth' çalışması ateroskleroz ve obezite arasındaki ilişkiyi gösteren önemli çalışmaların başında gelmektedir. Dış nedenlerden (kaza, cinayet veya intihar) dolayı ölen ve adli laboratuvarlarda otopsi yapılan 15 ile 34 yaşlarındaki 3000 kişi üzerinde yapılan çalışmada; BKİ ile tanımlanan obezite, sağ koroner arterde hem yağlı çizgiler hem de diğer lezyonlar (fibröz plak ve diğer komplike lezyonlar) ve sol ön inen koroner arterde aterosklerozun mikroskobik derecesi ve darlıkla ilişkili olduğu bulunmuştur (17).

Hem korunmuş hem de azalmış ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gelişiminde obezite ana risk faktörlerinden birisidir. 'Framingham Heart Çalışması', BKİ ile kalp yetmezliği riskinin ilişkisini göstermiştir; BKİ 'deki her bir birimlik artış için erkeklerde %5, kadınlarda ise %7 kalp yetmezliği riskinde artış görülmüştür. Aşırı kilolu ve obez bireylerdeki BKİ ile kalp yetmezliği arasındaki pozitif korelasyon, daha büyük 'Physicians Health Çalışması' ile de onaylanmıştır; aşırı kilolu katılımcılar, zayıf katılımcılara kıyasla kalp yetmezliği riskinde %49 artış yaşarken, obez katılımcıların riski %180 artmıştır (15).

2.1.4.3. Gastrointestinal sistem Karaciğer yağlanması

Non-alkolik karaciğer hastalığı (NAFL); basit steatoz ve non-alkolik steatohepatit (NASH) olmak üzere, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilecek durumları içermektedir. NAFL günümüzde endüstrileşmiş dünyada kronik karaciğer hastalıklarının başlıca nedenlerinden biri haline gelmiştir ve küresel olarak tahmini prevalansı dünya genelinde %25-30 civarındadır, aşırı obez hastalarda bu oran %90'a kadar yükselmektedir (18).

Obezite ve NAFL arasındaki ilişki multifaktöryeldir. Obezitede yağ dokusunun artması, fazla enerjiyi depolama yeteneğini azaltır. Obeziteye bağlı adiposit disfonksiyonunda, insülin direncinde artış ve lipoliz artışı olmakta, bunların sonucunda dolaşımda adiponektinde azalma, serbest yağ asitleri, leptin, sitokinler ve bazı interlökinlerin (IL) seviyesinde artış görülmektedir. Adiponektin azalması, leptin ve serbest yağ asit artışı intrahepatik yağ birikimi yaparak basit hepatosteatoza neden olmaktadır. Aynı zamanda diyetle yüksek miktarda karbonhidrat ve yağ alınmasına bağlı artan denovo lipogenezis basit hepatosteatoza neden olmaktadır. Sitokin, IL-1, IL-6 ve adiponektin artışı inflamasyon ve fibrozis etkileri ile NASH patogenezinde rol oynamaktadır. Hepatositlerin yüksek lipit ve karbonhidrata maruz kalması sonucu gelişen lipotoksosite ve glukotoksosite hem basit steatoz gelişiminde hem de sonrasında NASH'a ilerlemede merkezi rol oynamaktadır (18).

Aynı zamanda obeziteye bağlı artan intraabdominal yağ dokusunun yaptığı mekanik bası sonrası gastroözofagial reflü hastalığında artma olduğu ileri sürülmektedir (19).

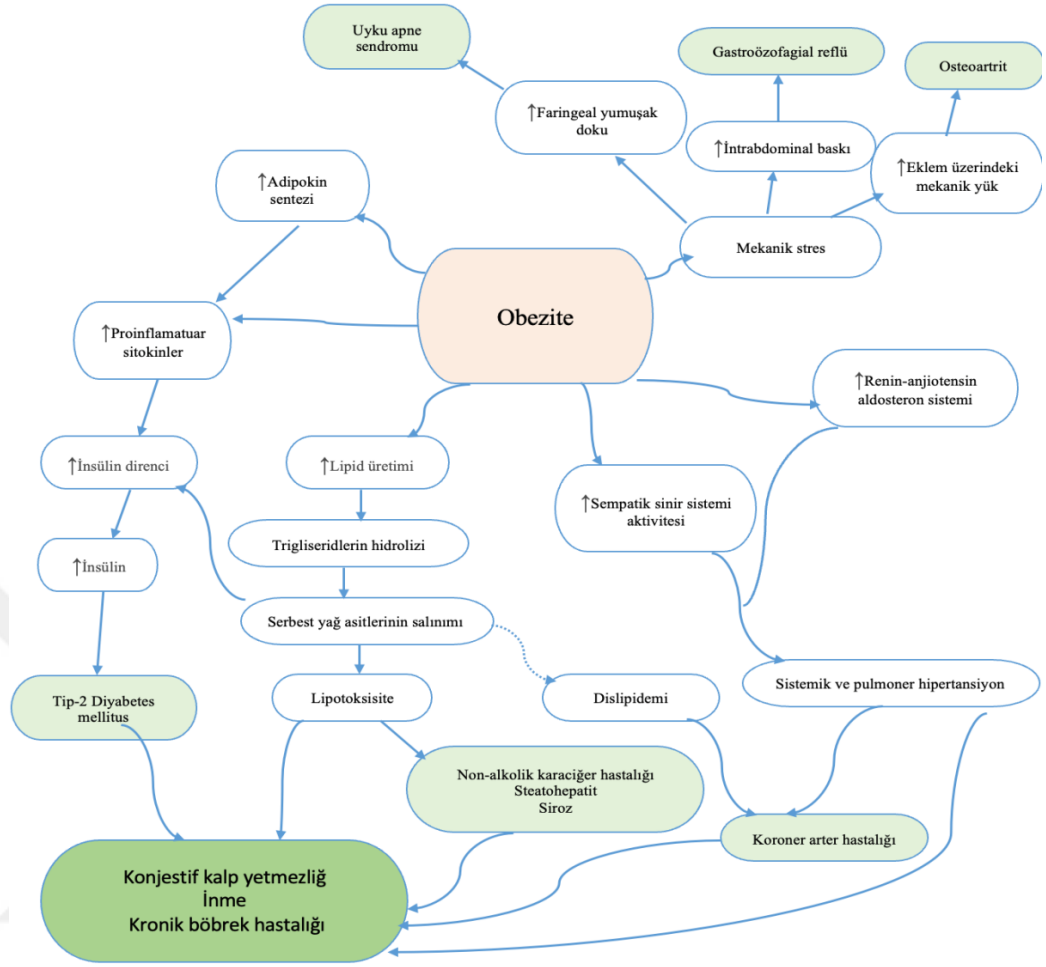
2.1.4.4. Kanser

Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı Çalışma Grubu'na göre obezite; meme, endometrium, over, özofagus, mide, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas, böbrek, tiroid ve meningeal kanserlerin yanı sıra multipl miyelom gibi 13 farklı kanser türü ile ilişkilendirilmiştir. 204 meta-analize göre, BKİ 'deki her 5 kg/m² artış erkeklerde rektal kanser için %9 iken safra yolu sistemi kanseri için %56'ya varan oranlarda kanser gelişme riskinde artışa neden olduğu bildirilmektedir (14).

Obezite çeşitli mekanizmalar üzerinden kanser gelişim riskini arttırmaktadır. Obeziteye bağlı olarak dokularda adiposit artışı ve adiposit hipertrofisi meydana gelmektedir. Dokudaki adiposit hipertrofisi; iskemi ve hipoksiye yol açmakta, bu da daha yüksek bir oksidatif stres durumuna ve ROS salınımına neden olarak mitokondriyal fonksiyon bozukluğunu indükleyerek DNA hasarına neden olabilmektedir. Adipoz doku tarafından salgılanan 15'ten fazla adipokin (adiponektin, leptin, adipsin, apelin gibi) kanser hücresi büyümesini, invazyonunu, anjiyogenezini ve metastazı uyarmaktadır (14).

Obezitenin vücutta oluşturduğu hiperinsülinemik durum, kanser hücrelerinde hücre proliferasyonu ve protein sentezi ile ilişkili olan PI3K/AKT/mTOR ve RAS/MAPK sinyal yollarını aktive etmektedir. Özellikle yüksek insülin seviyesi, inflamasyon ile ilişkilendirilen ve bağışıklık sistemini zayıflatan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) seviyesini artırmaktadır. IGF-1 salınımının artışı, mitojenezi ve anjiyogenezisi teşvik etmekte ve apoptozu inhibe ederek kanserin ilerlemesini kolaylaştırmaktadır (14).

Obezitenin birçok kanser türleri riskinde artış gösterilmesine karşın ilginç bir şekilde, son epidemiyolojik veriler küçük hücreli akciğer kanseri, baş-boyun kanserleri gibi belirli kanser türleri için obezitenin mortalite ve insidans açısından koruyucu bir faktör olabileceğini göstermektedir (14).



Şekil 1. Obezite ilişkili hastalıkların patofizyolojisi

2.1.4.5. Metabolik Sendrom

Metabolik Sendrom (MetS) birden fazla risk faktörünü barındıran, özellikle DM ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan metabolik bir disfonksiyon olarak tanımlanır (1).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) ATP 3 2005'e göre aşağıdaki 5 kriterden herhangi üçünün veya daha fazlasının varlığı MetS olarak tanımlanmaktadır:

1. Kan şekerinin 100 mg/dl'den (5,6 mmol/L) fazla olması veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi almak

2. Erkeklerde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol(HDL-Kol)< 40 mg/dl (1,0 mmol/L), kadınlarda < 50 mg/dl (1,3 mmol/L) veya düşük HDL-Kol için ilaç tedavisi almak
3. Kan trigliseridleri (TG) > 150 mg/dl (1,7 mmol/L) veya yüksek TG için ilaç tedavisi almak
4. Bel çevresi (BÇ) erkekte > 102 cm veya kadında > 88 cm olması
5. Kan basıncı> 130/85 mmHg veya HT için ilaç tedavisi almak (20).

Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi'ne göre, Birleşik Devletler'de 1980'lerde MetS tanısının ortaya çıkmasından 2012'ye kadar yaygınlıkta %35'lik bir artış görülmüştür (21). Tip 2 DM ve obezitenin görülme sıklığı ile MetS görülme sıklığı aynı olup, tip 2 DM olan hastaların %85'inde MetS olduğu görülmüştür (22). MetS etiyojisinde, obezite ve aşırı kilo ile ilişkili inflamatuvar mekanizmalar önemli bir rol oynamaktadır (23).

2.1.4.6. Diğer

Obezitesi olan kişilerde vücut yağ kütlesiyle beraber artan faringeal yumuşak doku kitlesi uyku apne sendromuna neden olmaktadır. Obezitenin eklemler üzerindeki mekanik yükü artırması sonucunda osteoartrit gelişme riski artmaktadır. Sempatik sinir sistemi ve renin-angiotensin-aldosteron sistemi aktivasyonunun artması; sistemik ve pulmoner hipertansiyona neden olarak koroner arter hastalığı, inme ve kronik böbrek yetmezliği riskini arttırmaktadır (19). Obezite, kişilerin öz saygısını ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir (24). Obezitesi olan kişilerin depresyona girme olasılığı, normal kilolu olan kişilere kıyasla %32 daha fazla bulunmuştur (25). Patogenezinde insülin direncinin de sorumlu olduğu polikistik over sendromu için; obezitesi olan kadınların normal kilodaki kadınlara göre 2 ile 3 kat daha fazla risk taşıdığı gösterilmiştir (24).

2.2. SCUBE [Sinyal peptid-Kompleman C1r/C1s, Uegf, Bmp1 (CUB)-Epitel büyüme faktörü alanı içeren protein]

SCUBE [Sinyal peptid-Kompleman C1r/C1s, Uegf, Bmp1 (CUB)-Epitel büyüme faktörü alanı içeren protein]; memelilerdeki keşif sırasına göre SCUBE-1, SCUBE-2, SCUBE-3 olarak adlandırılan 3 üyeye sahip bir protein ailesidir (26). SCUBE ailesi ilk olarak, embriyojenik gelişimde gelişmekte olan fare ürogenital çıkıntısında ve insan vasküler endotelinde tanımlanmış olup çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde kritik işlevlere sahip olduğu bulunmuştur (27). SCUBE genleri, yaklaşık 1000 amino asit uzunluğunda polipeptit molekülleri kodlamaktadır. N-terminal sinyal peptid dizisi, 9 ardışık EGF-benzeri modüller, büyük bir N-glikozile edilmiş boşluk bölgesi, benzersiz ve düzenli aralıklı 6 sistein kalıntısından oluşan üç tekrarlı segment ve C-terminus'ta bir CUB domaini olacak şekilde en az 5 tanınabilir motiften oluşan düzenli bir domain yapısını içermektedir (26). N-terminal sinyal peptid domaini, protein salgılanması ve membrana lokalizasyon için önemlidir (27). CUB domain içeren proteinler; anjiyogenez, hücre sinyalleşmesi, reseptör aracılı endositoz, hemostaz, fertilizasyon, nörotransmisyon, doku onarımı, tümör baskılama, kompleman aktivasyonu ve inflamasyon gibi çeşitli biyolojik süreçlerde yer alır (28–37).

2.2.1. SCUBE-2

SCUBE ailesinin tanımlanan ikinci üyesi olan SCUBE-2, yaygın olarak vasküler endotel ve yüksek vaskülarize dokularda eksprese edilmektedir. Meme dokusunda ve embriyogenez sırasında; nöroepitel, merkezi sinir sisteminin üçüncü ventrikülü, nazal septum, dil mezodermi, genioglossus kasında da SCUBE-2 ekspresyonu görülmüştür (3).

2.2.1.1. Fizyolojik fonksiyonu

Hedgehog (HH) sinyal yolu ilk olarak meyve sineğinde tanımlanmıştır. Memelilerde organogenez ve morfogenezde rol oynamakta olup sonic hedgehog (SHH), indian hedgehog (IHH) ve desert hedgehog (DHH) olmak üzere üç alt tipi bulunmaktadır. IHH; intrauterin iskelet gelişimi sırasında kondrosit farklılaşması ve çoğalmasının düzenlenmesinde, doğum sonrası ise büyüme plağının, trabeküler kemik gelişiminin ve iskelet büyümesinin korunmasında önemli rol oynamaktadır.

Farelerde yapılan çalışmalarda SCUBE-2'nin IHH uyarılı osteoblast oluşumunu uyararak osteogenezde rol oynadığı gösterilmiştir. Perikondriyal hücrelerden salgılanan SCUBE-2 proteininin; IHH'nin salınım ve mobilizasyonunu kolaylaştırarak endokondral kemik oluşumu sırasında osteoblastların farklılaşmasını desteklediği düşünülmektedir.

Vasküler endotelial growth faktör (VEGF); anjiyogenik bir faktör olup vasküler endotelial growth faktör reseptörü-2'ye (VEGFR2) bağlanarak proanjiyogenik sinyallenmeyi yönlendirmektedir. Vasküler endotelden üretilen SCUBE-2 proteininin; hem VEGF'ye hem de VEGFR2'ye bağlandığı ve bir koreseptör görevi görerek VEGF bağlanmasını kolaylaştırıp VEGFR2 sinyal aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir. Biyokimyasal ve moleküler çalışmalarda SCUBE-2'nin aşırı ekspresyonunun endotelial hücre proliferasyonunu ve kapiller ağ oluşumunu arttırdığı, baskılanmasının ise tam tersi bir etkiye sahip olduğu bulunmuştur (27).

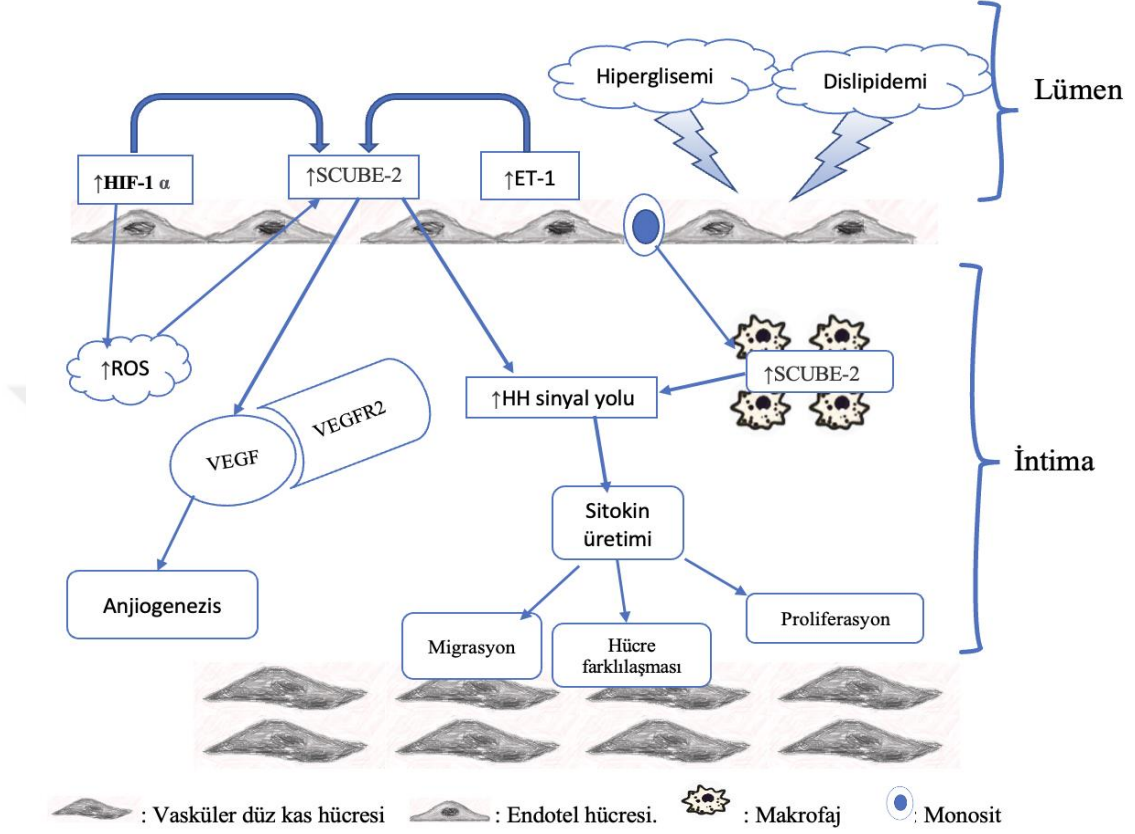
2.2.1.2. Patolojik fonksiyonu

SCUBE-2 proteini, endojen olarak sağlıklı meme dokusunun duktal epitelinde ve vasküler endotel hücre yüzeyinde ifade edilmektedir (38). Meme kanserinde SCUBE-2'nin; kanser hücrelerinin göçünü ve invazyonunu engellediği gösterilmiş olup tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü düşünülmektedir (27). Meme kanserinde hastalıksız sağkalım açısından; SCUBE-2 pozitif tümörlere sahip hastaların, SCUBE-2 negatif tümöre sahip olanlara göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu saptanmıştır (38).

Scube-2'nin genellikle küçük hücreli dışı akciğer kanserinde, kolorektal kanser, paratiroid adenom ve mide karsinomu dokularında düşük seviyelerde ifade edildiği görülmüştür (39–42). Bu durum SCUBE-2'nin farklı kanser türlerinde tümör baskılayıcı bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (27).

Diyabetik hastalarda ateroskleroz gelişimi öncesinde; insülin direncine, hiperglisemiye ve hiperlipidemiye bağlı olarak damar duvarında inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gelişmektedir. Endotel disfonksiyona bağlı olarak vasküler endotelial hücrelerden salgılanan ROS, endotelin-1(ET-1) ve hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1 α) etkisi ile SCUBE-2 salınımının arttığı tespit

edilmiştir. Artan SCUBE-2'nin, HH sinyal yollarını aktive ederek sitokin üretimini tetiklediği ve sonuçta vasküler düz kas hücrelerinde farklılaşma, migrasyon ve proliferasyona neden olduğu ileri sürülmektedir (3) (Şekil 2).



Şekil 2. Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu etkileri

Endotel hücrelerinde SCUBE-2 düzeylerinin; in vitro ortamda IL-1 beta ve tümör nekrozis faktör alfa tedavisinden sonra, in vivo ortamda ise lipopolisakkarit enjeksiyonundan sonra azalması, SCUBE-2'nin inflamatuvar yanıtta muhtemel rolü olduğunu düşündürmektedir (43).

SCUBE-2 romatoid artrit ve sistemik sklerozun da içinde bulunduğu çeşitli otoimmün hastalıklarla ilişkilendirilmektedir (27). Romatoid artritli sıçanlarda SCUBE-2 düzeyinde artış bulunmuştur. SCUBE-2'nin hücre proliferasyonunu kolaylaştırıp apoptozu baskıladığı, romatoid artrit gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (44).

2.2.2. SCUBE-1

Bir hücre yüzey glikoproteini olan ve SCUBE ailesinin tanımlanan ilk üyesi SCUBE-1, erken embriyogenez sırasında trombositlerden (PLT) ve endotel hücrelerinden eksprese edilmektedir (45). Beyin gelişimi ve hematopoezde rol oynamaktadır (27). Plazma SCUBE-1'in, PLT agregasyonunda aktif bir rol aldığı düşünülmekte olup akut koroner sendrom ve akut inmede düzeyinin önemli ölçüde arttığı görülmüştür. COVID-19 ile enfekte yoğun bakım takibi gerektiren ciddi seyirli hastalarda ve trombotik komplikasyonları olan hastalarda yüksek SCUBE-1 seviyeleri bulunmuştur (45). Akut miyeloid lösemide, SCUBE-1 ekspresyonunda artış görülmekte ve bu durum kötü prognozla ilişkilendirilmektedir (27).

2.2.3. SCUBE-3

SCUBE ailesinin tanımlanan son üyesi olan SCUBE-3; primer osteoblastlarda ve uzun kemiklerde (humerus ve femur) yüksek düzeyde, insan göbek kordonu veni endotel hücrelerinde ve kalpte düşük düzeyde ifade edilmektedir (46). SCUBE-3 proteininin fizyolojik olarak; saç büyümesi, kondrogenez, osteogenez ve hızlı kas gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir (27). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; ventriküler miyokarda SCUBE-3 ekspresyonu tespit edilmiş ve aşırı ekspresyonu sonucunda farelerde kardiyak hipertrofi geliştiği bildirilmiştir (47). SCUBE-3'ün küçük hücreli dışı akciğer kanserinde; tümör hücrelerinin göçünü, invazyonunu, tümör anjiogenezini uyaran sinyal yollarını aktive ettiği ve SCUBE-3 ekspresyonu yüksek olan hastaların diğer hastalara nispeten düşük bir sağ kalım oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca SCUBE-3, iskelet bozuklukları ve diş anormallikleri ile ilişkili olduğu ifade edilmiştir (27).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. MATERYAL VE METOD

‘Obezitesi Olan Olgularda SCUBE-2 Düzeyi’ isimli prospektif, kesitsel, vaka-kontrol çalışması, Şubat 2023- Haziran 2024 tarihleri arasında SBÜ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç hastalıkları ve Endokrinoloji kliniğine başvuran obez olgular ve sağlıklı gönüllülerde yürütüldü. Çalışmanın etik kurul onayı, hastanemiz etik kurulundan 25.05.2023 tarih ve 7/6 karar numarası ile verildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgulara çalışmanın içeriği ile ilgili ayrıntılı açıklama yapıldı, tüm olgulardan yazılı ve sözlü bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma Helsinki deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Çalışma, 18-65 yaş arası obezitesi olan hasta grubu ve BKİ normal, sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; DM, HT, hipotiroidi/hipertiroidi gibi bilinen kronik hastalık tanısı, malignite öyküsü, sürekli ilaç (herhangi bir psikoaktif tedavi, romatolojik, solunumsal, kardiyolojik ilaçlar, antiagregan, antikoagülan, diüretik, antihiperlipidemik, steroid, inhaler benzeri gibi) kullanımı olmaması olarak belirlendi. İlk taramada 130 obez olgu değerlendirildi, bu olguların 30 tanesi çalışma protokolüne uygun olmaması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı, 100 obez olgu ile çalışmaya devam edildi. Kontrol grubuna 54 gönüllü dahil edildi.

Obezite tanısı; boy ve kilo ölçümü yapıldıktan sonra BKİ hesaplanarak konuldu. BKİ; ağırlığın, boyun metre karesine bölünmesi ile hesaplandı ((BKİ): ağırlık (kg)/boy² (m²)).

BKİ 18,5- 24,99 kg/m² olan olgular kontrol grubu, BKİ \geq 30 kg/m² olan olgular obezite grubu olarak belirlendi.

Obezite grubu NCEP ATP 3 2005 kriterlerine göre MetS açısından değerlendirildi. MetS var olan ve olmayan olmak üzere iki gruba ayrılıp karşılaştırıldı. MetS tanısı aşağıdaki 5 kriterden 3 ve daha fazlasının olması ile konuldu:

- Kan şekerinin 100 mg/dl'den (5,6 mmol/L) fazla olması veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi almak
- Erkeklerde HDL-Kol < 40 mg/dl (1,0 mmol/L), kadınlarda < 50 mg/dl (1,3 mmol/L) veya düşük HDL-Kol için ilaç tedavisi almak
- Kan TG > 150 mg/dl (1,7 mmol/L) veya yüksek TG TG için ilaç tedavisi almak
- BÇ erkekte > 102 cm veya kadında > 88 cm olması
- Kan basıncı > 130/85 mmHg veya HT için ilaç tedavisi almak.

Çalışma grubundaki tüm hastaların boy, kilo, BKİ, yağ kütlesi, kas kütlesi, yağsız kütle, bazal metabolizma hızı (BMR) ölçümleri Body Composition Analyzer marka BC-418MA model otomatik tartı ile yapıldı. BÇ ölçümü; ayakta dik bir şekilde, bel çevresinde kıyafet olmadan, son kaburga altı ile krista iliakanın en üst noktası arasında orta nokta çizgisi esas alınarak, kalça çevresi (KÇ) ölçümü; ayakta dik bir şekilde kalçanın en geniş kısmı belirlenerek şerit metre ile ölçülmüş ve santimetre olarak kaydedildi. BÇ sınırı kadında ≤ 88 cm, erkekte ≤ 102 cm olarak belirlendi (NCEP ATP 3 2005) ve bel/kalça oranı (BKO), bel/boy oranı (BBO) bu kriterlere göre hesaplanıp değerlendirildi (20). Olguların tansiyon ve nabız ölçümleri, en az 15 dakika dinlendikten sonra oturur pozisyonda Omron marka M2 model tansiyon aleti ile yapıldı, tansiyon ölçümleri mmHg, nabız ölçümleri atım/dk olarak kaydedildi.

3.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ

Biyokimyasal analiz için, tüm çalışma grubunun kan örnekleri, en az 10-12 saat açlık sonrasında alındı. Alınan kan örneklerinden açlık kan şekeri, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), albümin, kalsiyum, fosfor, hemoglobin, lenfosit, PLT, açlık insülini, Homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), total kolesterol (TT-Kol), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-Kol), HDL-Kol, non yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (Non-HDL-Kol), TG, High Sensitif CRP (hs-CRP) düzeyleri hastanemiz laboratuvarında çalışıldı. Daha önceden 25 OH D vitamini bakılan olguların verileri retrospektif olarak eklendi. Serum açlık kan şekeri, kreatinin, ALT, albümin, kalsiyum, fosfor, TT-Kol, HDL-Kol, TG, hs-CRP spektrofotometrik yöntemle Beckman coulter ticari kitleri kullanılarak Beckman coulter AU5800 (Beckman coulter Inc. CA, USA) otoanalizöründe analiz edildi. LDL-Kol, Friedewald formül ile hesaplandı. İnsülin, 25 OH vitamin D testleri kemilüminesans yöntemle Beckman coulter DxI800 (Beckman coulter Inc. CA, USA) cihazında çalışıldı. Glikolize hemoglobin (HbA1c) seviyeleri ticari olarak temin edilebilen kitler ve yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılarak belirlendi (Tosoh HLC 723 G8; Tosoh Bioscience, Japan). Hemogram (tam kan analizleri) Sysmex XT-2000i (Sysmex, Kobe, Japan) cihazında analiz edildi. Bakılan parametrelerin referans aralığı tablo 3'te belirtildi.

Serum SCUBE-2 düzeyi ölçümü için, alınan kan örnekleri hastanemiz biyokimya laboratuvarında 10 dakika boyunca 4000 rpm devirde santrifüj edildi, ayrılan serumlar 1,5 mm'lik eppendorf tüplerinde -80 ° C'de daha sonra çalışılmak üzere muhafaza edildi.

SCUBE-2 ölçümleri; Human Signal peptide, CUB and EGF-like domain-containing protein 2 Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay (ELİSA) Kit (BT LAB, Bioassay technology Laboratory, Zhejiang, CHINA) ile ELİSA sandviç tekniği kullanılarak yapıldı. Bu ELİSA kitin sensitivitesi 0.024 ng/ml, standart sapma aralığı 0.05- 20 ng/ml, çalışma içi varyasyon katsayısı < %8, çalışmalar arası varyasyon katsayısı < %10 (İntra-Assay: CV<8%, İnter-Assay <10%) olarak belirlendi. Trigliserid/yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı (TG/HDL-Kol), non-yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol / yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol oranı (Non-HDL-Kol/HDL-Kol) ve trombosit/lenfosit oranı (PLT/LEN) hesaplandı. HOMA-IR: açlık glukozu (mg/dL) x açlık insülin (uIU/mL)/405; Lipid accumulation

product (LAP) skoru: kadında = BÇ (cm) – 58 x TG (mmol/L) , erkekte = BÇ (cm) – 65 x TG (mmol/L) formülleri kullanılarak belirlendi.

Tablo 3. Bakılan parametrelerin referans aralıkları

Parametre	Referans aralığı
Açlık kan şekeri	74-106 mg/dL
Kreatinin	0,66-1,09 mg/dL
ALT	0-35 U/L
Albümin	3,5 mg/dL
Kalsiyum	8,8- 10,6 mg/dL
Fosfor	2,5- 4,5 mg/dL
Hemoglobin	12,5- 16 g/dL
Lenfosit	1,16- 3,18 10 ³ /mm ³
PLT	150-450 10 ³ /mm ³
Açlık insülini	1,9- 23 uIU/mL
HOMA-IR indeksi	< 2,5
TT-Kol	< 200 mg/dL
LDL-Kol	10-100 mg/dL
HDL-Kol	40-60 mg/dL
TG	10-150 mg/dL
25 OH vitamin D	10-100 µg/L
hs-CRP	1,0- 3,0 mg/dL

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 22.0 paket programı kullanıldı. Numerik verilerin normal dağılıma uygunluğu Basıklık-Çarpıklık değerlerinin değerlendirilmesi ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile belirlendi. Bakılan parametrelerden BÇ, BKO, BBO, hemoglobin, PLT sayısı, açlık kan şekeri, TT-Kol, Non-HDL-Kol, TT-Kol/HDL-Kol, Non-HDL-Kol/HDL-Kol normal dağılım göstermekteyken, bakılan diğer parametreler normal dağılım içerisinde değildi. Normal dağılım göstermeyen parametreler median (IQR), normal dağılım gösteren parametreler ortalama \pm standart sapma olarak ifadelendirildi.

Normal dağılıma uymayan numerik verilerin, gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testleri; normal dağılıma uyan numerik verilerin, gruplar arası karşılaştırılmasında ise Student t-Testi kullanıldı. Kategorik verilerin kendi aralarında karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

Verilerin korelasyon analizleri, Pearson ve Spearman korelasyon analizleri ile çalışıldı. Korelasyon analizlerinde $r=0$: korelasyon yok, $0.01 < r < 0.29$: zayıf derece korelasyon, $0.3 < r < 0.7$: orta derecede korelasyon, $0.71 < r < 0.99$: güçlü derece korelasyon olarak kabul edildi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

Numerik verilerde farklı iki grup arasında ayrımı öngörmek için kesim noktası belirlenmesinde ROC (receiver operating characteristic) analizi kullanıldı.

Çalışmada örneklem büyüklüğü G*Power 3.1.9 programı kullanılarak belirlenmiştir. BKİ ile serum SCUBE-2 düzeyi arasındaki ilişkiyi gösteren herhangi bir çalışma bulunamadığı için orta düzey etki büyüklüğü ($p=0.3$) alınarak, %80 istatistiksel güç ve 0,05 hata payı için çalışmaya alınması gereken minimum örneklem sayısı 84 hasta olarak hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

4.1. OBEZİTE VE KONTROL GRUBU OLGULARININ DEMOGRAFİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Obezite grubunda 100 olgu, kontrol grubunda 54 olgu olmak üzere, çalışma grubu 154 olgudan oluşmaktaydı. Çalışma grubunda 110 kadın, 44 erkek olgu vardı. Obezite grubunun %74 (n= 74)'ü kadın, %26 (n= 26)'sı erkekti. Kontrol grubunun %66,7 (n= 36)'si kadın, %33,3 (n= 18)'ü erkekti. Obezite ve kontrol grubu arasında yaş (p=0,493), cinsiyet (p=0,336) açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı.

Obez grubundaki hastalar yaş gruplarına ayrılıp SCUBE-2 düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Hastalar 18-30, 31-40, 41-50 yaş olacak şekilde 3 gruba ayrılıp yaş grupları arasında SCUBE-2 düzeyi karşılaştırıldığında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,006). Alt grup analizlerinde bu farkın 18-30 ve 41-50 yaş grupları arasındaki farktan kaynaklandığı belirlendi. 18-30 yaş aralığındaki grupta ortalama SCUBE-2 düzeyi 2,03 ng/mL, 41-50 yaş arasında ise 1,01 ng/mL olarak hesaplandı.

BKİ ortalaması obezite grubunda 37,35 kg/m², kontrol grubunda 23,25 kg/m² idi ve kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yüksekti (p<0.001). Benzer şekilde, obez grubunda kas kütlesi (p<0,001), yağ kütlesi (p<0,001), yağsız kütle (p<0,001), BMR (p<0,001) istatistiksel anlamlı yüksekti.

Obezite grubunda; kadınlarda 88 cm üzerinde, erkeklerde 102 cm üzerinde BÇ olan toplam 76 olgu mevcuttu. Obez grubun BÇ, KÇ ve BBO ölçümleri, kontrol gruba göre yüksek ve istatistiksel anlamlıydı (sırasıyla; p<0,001, p<0,001 ve p<0,001). BKO ise obezite grubunda anlamlı daha düşük saptandı (p<0,001).

Obezite grubunda, SKB (p<0,001), diyastolik kan basıncı (DKB) (p= 0,001) ve nabız (p=0,002) istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. Obezite ve kontrol grubu olgularının demografik verilerinin karşılaştırılması

		Obezite Grubu (n=100)	Kontrol Grubu (n=54)	p değeri
Yaş		32 (26-40)	31 (25-40)	0,493*
Cinsiyet	Kadın	74 (%74)	36 (%66,7)	0,336***
	Erkek	26 (%26)	18 (%33,3)	
Boy (cm)		164 (159-171)	165 (159-173)	0,383*
Kilo (kg)		102,8 (90,2-117,7)	62,4 (57,1-70,2)	<0,001*
BKİ (kg/m ²)		37,35 (32,75-42,2)	23,25 (21,9-24,3)	<0,001*
Kas Kütlesi		54,6 (50,4-65,3)	42,9 (39,1-55,3)	<0,001*
Yağ Kütlesi		41 (33-51,8)	15,85 (13,5-17,8)	<0,001*
Yağsız Kütle		57,55 (53,4-68,7)	45,15 (41,7-57,8)	<0,001*
BMR (kCal)		1,81 (1,66-2,19)	1,36 (1,26-1,7)	<0,001*
BÇ (cm)		106,32±13,68	78,06±9,53	<0,001**
BÇ	Kadın≤ 88 cm, Erkek≤ 102 cm	11 (%12,6)	50 (%98)	<0,001***
	Kadın>88 cm, Erkek>102 cm	76 (%87,4)	1 (%2)	
KÇ (cm)		122 (115-134)	99 (96-103)	<0,001*
BKO		0,74±0,1	0,93±0,07	<0,001**
BBO		0,643±0,082	0,467±0,048	<0,001**
SKB (mmHg)		123 (110-135)	110 (105-113)	<0,001*
DKB (mmHg)		80 (69-85)	70 (65-78)	0,001*
Nabız atım/dk		86 (78-94)	78 (73-87)	0,002*

Değerler ortalama±standart sapma ve median (IQR) olarak verildi.

*p<0.05, Mann Whitney U testi, **p<0.05, Student t-testi, ***p<0.05, Pearson Ki-Kare testi.

4.2. OBEZİTE VE KONTROL GRUBU OLGULARININ BİYOKİMYASAL VE LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar arasında, hemoglobin (p=0,696), TT-Kol (p=0,193), LDL-Kol (p=0,377) ve açlık kan şekeri (p=0,624) açısından anlamlı fark saptanmadı. Obezite

grubunda ALT(p<0,001), hs-CRP(p<0,001), TG(p<0,001), açlık insülin düzeyi(p<0,001), HOMA-IR değeri(p<0,001) ve LAP skoru(p<0,001); kontrol grubunda 25 OH vitamin D düzeyi (p<0,001) ve PLT/LEN (p=0,009) istatistiksel anlamlı yüksek saptandı (Tablo 5).

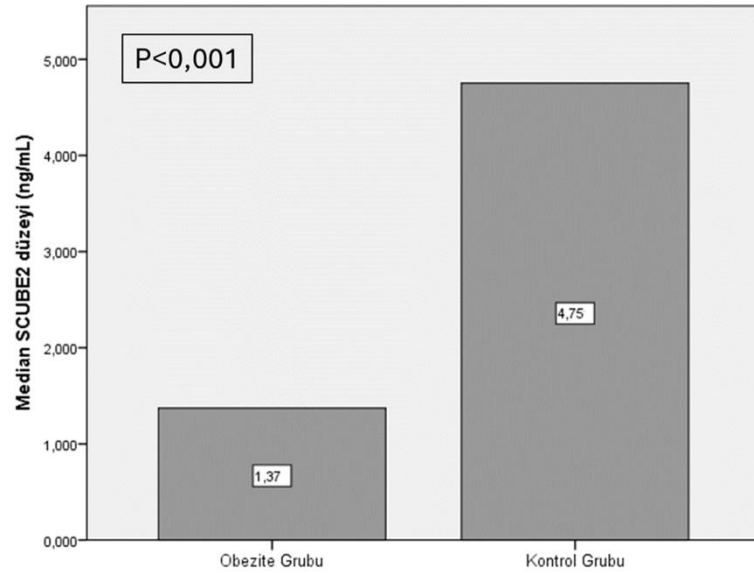
Tablo 5. Obezite ve kontrol grubu olgularının biyokimyasal laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	Obezite Grubu (n=100)	Kontrol Grubu (n=54)	p değeri
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	86±11	85±8	0,624**
Kreatinin (mg/dL)	0,85 (0,79-0,96)	0,82 (0,74-0,98)	0,254*
ALT (U/L)	21 (16-31)	16,5 (11-21)	<0,001*
Albümin (mg/dL)	4,31 (4,2-4,54)	4,53 (4,39-4,75)	<0,001*
Kalsiyum (mg/dL)	9,6 (9,4-9,9)	9,6 (9,4-9,9)	0,882*
Fosfor (mg/dL)	3,25±0,46	3,46±0,47	0,009**
25 OH vitamin D (µg/L)	13,88 (9,65-17,93)	18,97 (12,91-29,78)	<0,001*
Hemoglobin (g/dL)	13,7±1,68	13,59±1,55	0,696**
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2,54 (2,18-2,97)	2,01 (1,72-2,46)	<0,001*
PLT (10 ³ /mm ³)	301±71	272±46	0,003**
PLT/LEN	115,1 (91,35-144,43)	136,75 (111,62-159,39)	0,009*
Açlık İnsülin (uIU/mL)	10,76 (7,64-16,44)	5,24 (3,88-7,91)	<0,001*
HOMA-IR	2,32 (1,56-3,51)	1,11 (0,77-1,68)	<0,001*
TT-Kol (mg/dL)	197,83±37,32	189,76±34,98	0,193**
LDL-Kol (mg/dL)	116 (99-135)	115 (95-129)	0,377*
TG (mg/dL)	119 (86-193)	84 (60-108)	<0,001*
TG (mMol/L)	1,34 (0,97-2,18)	0,95 (0,68-1,22)	<0,001*
HDL-Kol (mg/dL)	50,32±9,11	57,48±12,64	<0,001**
Non-HDL Kol (mg/dL)	147,51±34,95	132,28±32,3	0,009**
TG/HDL-Kol	2,41 (1,75-4,28)	1,55 (0,87-2,17)	<0,001*
TT-Kol/HDL-Kol	4,01±0,81	3,4±0,72	<0,001**
Non-HDL-Kol/HDL-Kol	3,01±0,81	2,4±0,72	<0,001**
hs-CRP (mg/L)	4,03 (2,38-9,07)	0,68 (0,4-1,52)	<0,001*
LAP Skoru	67,98 (42,23-104,8)	15,66 (8,94-28,05)	<0,001*
SCUBE-2	1,37 (0,97-3,84)	4,75 (2,09-14,76)	<0,001*

Değerler ortalama±standart sapma ve median (IQR) olarak verildi.
*p<0.05, Mann Whitney U testi, **p<0.05, Student t-testi.

SCUBE-2 açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada; median SCUBE-2 düzeyi kontrol grubunda 4,75 (2,09-14,76) ng/mL, obez grupta 1,37 (0,97-3,84) ng/mL olarak ölçüldü ve obezite grubu verisi istatistiksel anlamlı düşüktü (p<0.001). Median SCUBE-2 düzeylerinin gruplar arasında grafik gösterimi Şekil 3'te verildi.

Obezite grubu BKİ'ye göre hafif (BKİ: 30- 34,99 kg/m² 38 kişi), orta (BKİ: 35- 39,99 kg/m² 30 kişi), morbid (BKİ: 40- 49,99 kg/m² 25 kişi) ve süper (BKİ: ≥50,00 kg/m² 7 kişi) obez olarak gruplara ayrıldı. Gruplar arasında SCUBE-2 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı (p= 0,612).



Şekil 3. Obezite ve kontrol grubu olgularının SCUBE-2 düzeylerinin karşılaştırılması

4.3. OBEZİTE GRUBU OLGULARININ METABOLİK SENDROM AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ, DEMOGRAFİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Obezite grubu MetS varlığı açısından değerlendirildiğinde; MetS olan grupta 24 kadın, 12 erkek, MetS olmayan grupta 45 kadın, 11 erkek olgu olduğu görüldü. MetS olan grubun yaş ortalaması 35±8, MetS olmayan grubun yaş ortalaması 32±9 idi ve gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p=0,139). MetS olan grupta; BÇ (p=0,014), BBO (p= 0,002), SKB (p<0,001), DKB (p<0,001), kilo (p=0,032), BKİ (p=0,033), kas kütlesi (p=0,032), yağsız kütle (p=0,031) ve BMR (p=0,024) anlamlı yüksek saptandı. Boy (p=0,564), yağ kütlesi (p=0,417), KÇ (p=0,405), BKO (p=0,869) ve nabız (p= 0,335) parametreleri gruplar arasında benzerdi (Tablo 6).

Tablo 6. Obezite grubunda MetS değerlendirilmesine göre demografik verilerinin karşılaştırılması

		MetS (-) (n=56)	MetS (+) (n=36)	p değerleri
Yaş		32±9	35±8	0,139**
Cinsiyet	Kadın	45 (%80,4)	24 (%66,7)	0,139***
	Erkek	11 (%19,6)	12 (%33,3)	
Boy (cm)		163 (159-170)	167 (158,5-172)	0,564*
Kilo (kg)		98,5 (86,3-115,6)	107,1 (95,5-122,9)	0,032*
BKİ (kg/m ²)		36,3 (32,1-40,25)	38,6 (34,4-45,8)	0,033*
Kas Kütlesi		53,3 (49,85-59,95)	60,7 (51,9-68,9)	0,032*
Yağ Kütlesi		38 (33,21-49,1)	43,5 (31-55,5)	0,417*
Yağsız Kütle		56,5 (52,5-63,2)	64 (54,7-72,3)	0,031*
BMR (kCal)		1,77 (1,61-2,01)	1,93 (1,73-2,3)	0,024*
BÇ (cm)		104 (95-110)	107,5 (102-119,5)	0,014*
KÇ (cm)		122,5 (115-129)	123 (116-138)	0,405*
BKO		0,74±0,08	0,74±0,12	0,869**
BBO		0,62±0,07	0,67±0,09	0,002**
SKB (mmHg)		111 (105-126)	134 (127-141)	<0,001*
DKB (mmHg)		75,5 (66-81)	83 (78-90)	<0,001*
Nabız atım/dk		86 (76,5-91,5)	87 (80-98)	0,335*

Değerler ortalama±standart sapma ve median (IQR) olarak verildi.
*p<0.05, Mann Whitney U testi, **p<0.05, Student t-testi, ***p<0.05, Pearson Ki-Kare testi.

4.4. METS OLAN VE OLMAYAN GRUPLARIN BİYOKİMYASAL LABORATUVAR VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

MetS olan grubun açlık kan şekeri (p=0,003), açlık insülini (p=0,008), HOMA-IR değeri (p=0,001), TG (p<0,001), Non-HDL-Kol (p=0,02), TG/HDL-Kol (p<0,001), TT-Kol/HDL-Kol(p<0,001), Non-HDL-Kol/HDL-Kol (p<0,001) ve LAP skoru (p<0,001) MetS olmayanlara göre istatistiksel anlamlı daha yüksek saptandı. HDL-Kol, MetS olan grupta istatistiksel anlamlı düşüktü (p=0,002). Hemogloblin (p=0,823), lenfosit (p=0,848), PLT (p=0,593), TT-Kol (p=0,151), LDL-Kol (p=0,801), hs-CRP (p=0,09), ALT (p=0,09), kreatinin (p=0,943), albümin (p=0,13), kalsiyum (p=0,168), fosfor (p=0,752), 25 OH vitamin D (p=0,96) değerleri ve PLT/LEN (p=0,759) açısından yapılan karşılaştırmada gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

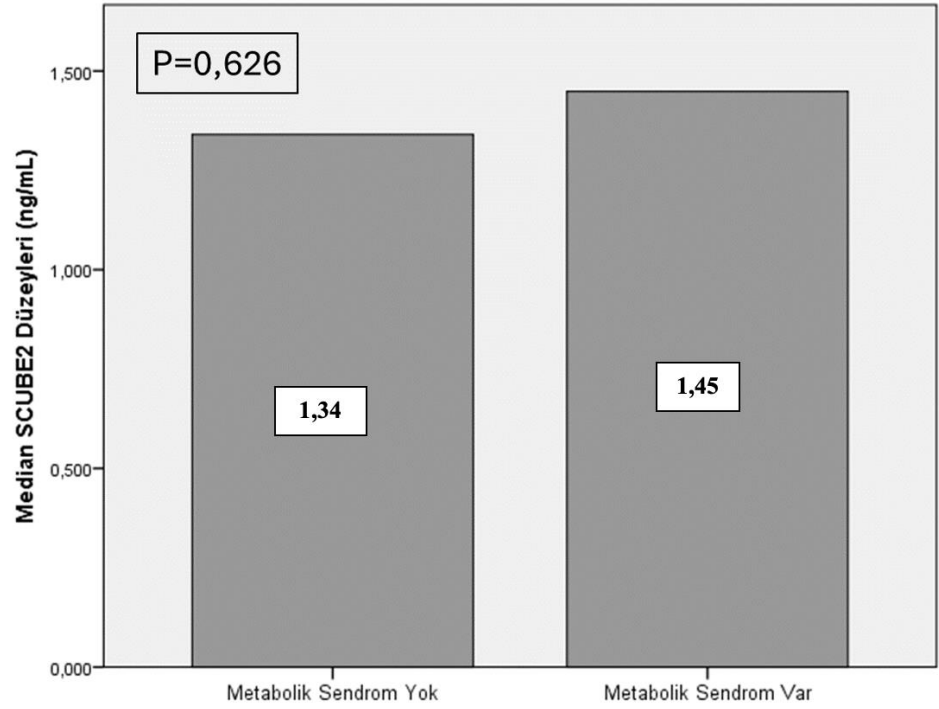
SCUBE-2 açısından gruplar arasında yapılan karşılaştırmada; median SCUBE-2 düzeyi MetS olan grupta 1,45(0,961-3,096) ng/mL, MetS olmayan grupta 1,34 (0,979-4,209) ng/mL olarak ölçüldü ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=0.626). Gruplar arasında median SCUBE-2 düzeyleri grafiksel olarak Şekil 4'te verildi.

Tablo 7. Obezite grubunda MetS değerlendirilmesine göre biyokimyasal laboratuvar verilerinin karşılaştırılması

	MetS (-) (n=56)	MetS (+) (n=36)	p değeri
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	83 (78-89)	89 (81-98)	0,003*
Kreatinin (mg/dL)	0,85 (0,79-0,94)	0,87 (0,78-0,96)	0,943*
ALT (U/L)	19,5 (15-29)	22 (18,5-31,5)	0,09*
Albümin (mg/dL)	4,35 (4,25-4,59)	4,3 (4,2-4,45)	0,13*
Kalsiyum (mg/dL)	9,7 (9,4-10)	9,55 (9,3-9,8)	0,168*
Fosfor (mg/dL)	3,26±0,44	3,22±0,49	0,752**
25 OH vitamin D (µg/L)	12,79 (9,54-18,18)	14,78 (8,64-17,56)	0,96*
Hemoglobin (g/dL)	13,73±1,76	13,81±1,39	0,823**
Lenfosit (10 ³ /mm ³)	2,51 (2,2-2,97)	2,47 (2,07-2,96)	0,848*
PLT (10 ³ /mm ³)	293,8±74,6	301,7±58,4	0,593**
PLT/LEN	114,2 (91,8-137,8)	120 (91,3-144,7)	0,759*
Açlık İnsülin (uIU/mL)	8,96 (7,48-14,42)	13,41 (9,67-19,62)	0,008*
HOMA-IR	1,96 (1,44-2,86)	3,33 (2,29-4,52)	0,001*
TT-Kol (mg/dL)	193,98±36,04	205,61±39,93	0,151**
LDL-Kol (mg/dL)	118,21±28,29	119,86±33,66	0,801**
TG (mg/dL)	97 (79-130,5)	181,5 (155,5-290)	<0,001*
TG (mMol/L)	1,1 (0,89-1,47)	2,05 (1,76-3,27)	<0,001*
HDL-Kol (mg/dL)	52,84±8,16	46,89±9,84	0,002**
Non-HDL-Kol (mg/dL)	141,14±33,97	158,72±35,75	0,02**
TG/HDL-Kol	1,88 (1,42-2,6)	4,04 (2,66-6,26)	<0,001*
TT-Kol/HDL-Kol	3,72±0,69	4,46±0,83	<0,001**
Non-HDL Kol/HDL-Kol	2,72±0,69	3,46±0,83	<0,001**
hs-CRP (mg/L)	3,65 (2,3-6,83)	6,28 (2,51-9,77)	0,09*
LAP Skoru	46,07 (36,87-73,23)	97,1 (82,53-127,53)	<0,001*
SCUBE-2	1,34 (0,979-4,209)	1,45 (0,961-3,096)	0,626*

Değerler ortalama±standart sapma ve median (IQR) olarak verildi.

*p<0.05, Mann Whitney U testi, **p<0.05, Student t-testi.



Şekil 4. MetS olan ve olmayan obezite olgularının SCUBE-2 düzeylerinin karşılaştırılması

4.5. ÇALIŞMA GRUBUNDA BAKILAN PARAMETRELER İLE SCUBE-2 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

Çalışma grubundaki olgularda bakılan parametreler ile SCUBE-2 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldı. Yaş ile SCUBE-2 düzeyleri arasında negatif yönlü korelasyon saptandı ($r = -0,256$, $p = 0,001$).

Nabız ($r = -0,168$, $p = 0,054$), açlık kan şekeri ($r = -0,081$, $p = 0,323$), TT-Kol ($r = -0,079$, $p = 0,329$), LDL-Kol ($r = -0,051$, $p = 0,53$), HDL-Kol ($r = 0,087$, $p = 0,288$), Non-HDL-Kol ($r = -0,141$, $p = 0,082$), PLT ($r = -0,143$, $p = 0,077$) ve PLT/LEN ($r = -0,025$, $p = 0,756$) ile SCUBE-2 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 8. Çalışma grubunda bakılan parametreler ile SCUBE-2 düzeyleri arasındaki korelasyon analizi

	Korelasyon Katsayısı (r)	p değeri
Yaş	-0,256	0,001
Boy (cm)	0,068	0,405
Kilo (kg)	-0,326	<0,001
BKİ (kg/m ²)	-0,364	<0,001
Kas Kütlesi	-0,183	0,023
Yağ Kütlesi	-0,342	<0,001
Yağsız Kütle	-0,186	0,022
BMR (kCal)	-0,206	0,011
BÇ (cm)	-0,435	<0,001
KÇ (cm)	-0,378	<0,001
BKO	0,312	<0,001
BBO	-0,439	<0,001
SKB (mmHg)	-0,318	<0,001
DKB (mmHg)	-0,323	<0,001
Nabız atım/dk	-0,168	0,054
Açlık Kan Şekeri (mg/dL)	-0,081	0,323
Açlık İnsülin (uIU/mL)	-0,197	0,016
HOMA-IR	-0,234	0,005
TT-Kol (mg/dL)	-0,079	0,329
LDL-Kol (mg/dL)	-0,051	0,53
TG (mg/dL)	-0,184	0,023
HDL-Kol (mg/dL)	0,087	0,288
Non-HDL Kol (mg/dL)	-0,141	0,082
TG/HDL-Kol	-0,193	0,017
TT-Kol/HDL-Kol	-0,205	0,011
Non-HDL-Kol/HDL-Kol	-0,205	0,011
hs-CRP(mg/L)	-0,370	<0,001
LAP Skoru	-0,375	<0,001
PLT (10 ³ /mm ³)	-0,143	0,077
PLT/LEN	-0,025	0,756

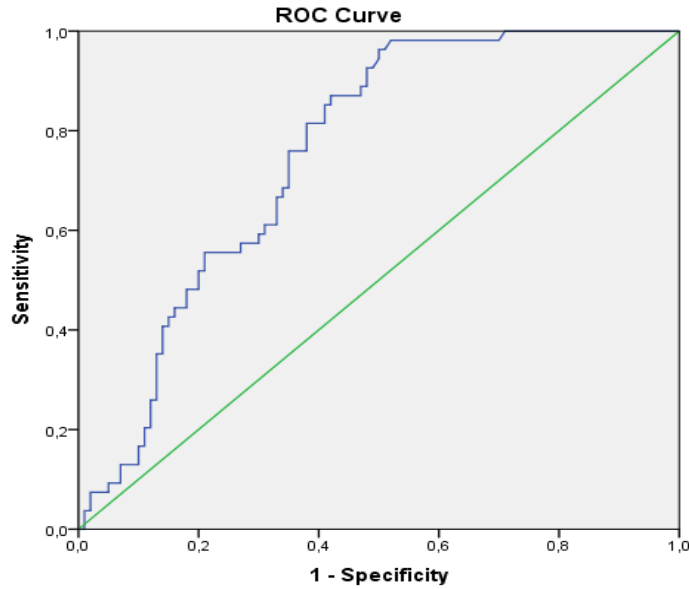
*p<0.05, Pearson/Spearman korelasyon analizi.

r=0: Korelasyon yok; 0,01<r<0,29 : Zayıf korelasyon; 0,3<r<0,7 : Orta derecede korelasyon; 0,71<r<0,99 : Güçlü korelasyon; r= 1: Tam korelasyon

Kilo ($r = -0,326$, $p < 0,001$), BKİ ($r = -0,364$, $p < 0,001$), BMR ($r = -0,206$, $p = 0,011$), BÇ ($r = -0,435$, $p < 0,001$), KÇ ($r = -0,378$, $p < 0,001$), BBO ($r = -0,439$, $p < 0,001$), SKB ($r = -0,318$, $p < 0,001$), DKB ($r = -0,323$, $p < 0,001$), açlık insülin ($r = -0,197$, $p = 0,016$), HOMA-IR ($r = -0,234$, $p = 0,005$), TG düzeyi ($r = -0,184$, $p = 0,023$), TG/HDL-Kol ($r = -0,193$, $p = 0,017$), TT-Kol/HDL- Kol ($r = -0,205$, $p = 0,011$), hs-CRP ($r = -0,370$, $p < 0,001$), LAP skoru ($r = -0,375$, $p < 0,001$) ile SCUBE-2 düzeyleri arasında negatif yönlü bir korelasyon saptandı. BKO ile SCUBE-2 arasında pozitif yönlü bir korelasyon tespit edildi ($r = 0,312$, $p < 0,001$) (Tablo 8).

4.6. ÇALIŞMA GRUBUNDA SCUBE 2 DÜZEYİ İÇİN KESME DEĞERİN BELİRLENMESİ

Serum SCUBE-2 düzeyi için bir kesme değeri (cut off) oluşturabilmek amacıyla ROC analizi ve ROC eğrisi oluşturuldu. ROC analizi sonucunda ROC eğrisi altında kalan alan %75,5 (0,681-0,829) olarak hesaplandı. Serum SCUBE-2 için kesme değeri 1,36 ng/mL olarak belirlendi. SCUBE-2 düzeyi 1,36 ng/mL değerinin üstünde %96 sensitivite ve %50 spesifite ile obezite yokluğunu tahmin etti (Tablo 9).



Şekil 5. Obezite ve kontrol grupları arasında ROC analizi

Tablo 9. Obezite ve kontrol grupları arasında ROC analizi ile SCUBE-2 düzeyi için kesme değerin belirlenmesi

Cut-Off Value	Area Under Curve	Standart Error	p değeri	Sensitivite	Spesifite	Youden Index	%95 CI Lower Bound	%95 CI Upper Bound
1,3575	0,755	0,038	<0,001	%96	%50	0,463	0,681	0,829



5. TARTIŞMA

Obezite; patogeneğinde birden fazla faktörün rol oynadığı, metabolik hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalık için risk faktörü olan kompleks bir hastalık olarak kabul edilmektedir. SCUBE-2; çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda fonksiyonu olduğu düşünülen SCUBE protein ailesinin keşfedilen 2. üyesidir. SCUBE-2'nin insülin direnci, inflamasyon, kanser, anjiogenez ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda; obezitenin metabolik hastalıklarla ilişkisinde SCUBE-2'nin rolü ve inflamasyon belirteçleri ile ilişkisi değerlendirilerek literatüre katkı sağlamayı amaçladık.

Hasan M. Shihab et al. tarafından yürütülen 'The Johns Hopkins Precursors Study' BKİ ile HT insidansı arasındaki ilişkiyi araştırmak için 1132 erkek olgu 46 yıl boyunca takip edilmiştir. Takip süresi sonunda 508 erkek olgu HT tanısı almıştır. Genç erişkinlerde obezite ile HT gelişimi arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. 25 yaşında normal BKİ'ye sahip olan ve 45 yaşında da aynı şekilde kilosunu koruyan erkeklerdeki HT gelişim riski ile 25 yaşında normal BKİ'ye sahip olan fakat 45 yaşında aşırı kilolu veya obez olan erkekler karşılaştırıldığında, HT gelişim riski ikinci grupta daha yüksek bulunmuştur. 25 yaşında aşırı kilolu veya obez olup 45 yaşında aşırı kilolu veya obez kalmaya devam eden olgularla, 25 ve 45 yaşlarında normal BKİ'ye sahip olan olgular karşılaştırıldığında birinci grupta HT gelişme riski, ikinci gruba göre neredeyse 2 kat daha fazla bulunmuştur (48). Çoban ve ark. tarafından 2001 yılında obezitesi olan 100 olgunun dahil edildiği çalışmada; 35 hastada HT saptanmıştır ve HT sıklığı ile BKİ arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (49). 2016 yılında yapılan diğer bir çalışmada, benzer şekilde obezitesi olan grupta SKB ve DKB daha yüksek görülmüştür (50). Literatürde obez olguların kilo verme sonrasında kan basınçlarında azalma sağlandığını bildiren çalışma mevcuttur (51). Bizim çalışmamızda benzer şekilde obezitesi olan grupta SKB ve DKB istatistiksel anlamlı yüksek saptandı.

Nalbant ve Konuk tarafından 2016 yılında yapılan çalışmada; BKİ<30 kg/m² olan (obez olmayan grup) 66 olgu ve BKİ ≥ 30 kg/m² (obez olan grup) olan 95 olgu karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda obez olan olgularda BÇ, yağ oranı, yağ kütlesi, BMR, açlık kan şekeri, HOMA-IR obez olmayan olgulara göre daha yüksek

saptanmıştır (50). Köksal ve ark. tarafından yapılan 104 obez (BKİ: ≥ 30 kg/m²) ve 50 normal kilolu (BKİ: 18,5-24,99 kg/m²) olgunun dahil edildiği çalışmada; BÇ, KÇ, vücut yağ oranı, visseral yağ yüzdesi obezite grubunda daha yüksek bulunmuştur. ALT, açlık kan şekeri, TT-Kol, LDL-Kol, TG düzeyleri kontrol grubuna göre obez grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (52). Liu et al. tarafından 2017-2019 yılları arasında yapılan retrospektif 7066 olgunun (BKİ'ye göre normal kilolu n=3447, kilolu n= 2801, obez n= 818) analiz edildiği çalışmada; obezite grubunda normal kilolu gruba göre ALT, HOMA-IR, açlık glukoz, açlık insülin, TG, LDL-Kol ve TT-Kol anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (53). Durmaz ve arkadaşları tarafından 2017-2019 yılları arasında 107 morbid obezitesi (BMI ≥ 40 kg/m²) olan hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada, kilo verme sonrasında hastaların açlık plazma insülin düzeyleri, BMR, HOMA-IR değerinde anlamlı olarak azalma ve insülin direncinde belirgin düzelme sağlanmıştır (51). Bizim çalışmamızda açlık kan şekeri, LDL-Kol ve TT-Kol açısından obezite grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken diğer parametreler literatürle uyumlu olarak obezite grubunda istatistiksel anlamlı yüksek bulundu.

Krishnamoorthy et al. tarafından 26 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde; aşırı kilolu ve obez yetişkinlerin MetS olma olasılığının normal veya düşük BKİ'li yetişkinlere göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (54). Yu et al. yürütülen 2015 yılında yapılan 149 yetişkin hastanın (MetS olan:74, MetS olmayan 75 hasta) dahil edildiği çalışmada; MetS olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında MetS olan grupta kan basıncı, BÇ, TG ve açlık kan şekeri daha yüksek saptanmıştır (55). Literatürde yer alan diğer bir kohort çalışmada; %62,3'ü (n=1191) MetS olan toplam 1912 obez olgu MetS olan ve olmayan şeklinde gruplandırılmış ve verileri karşılaştırılmıştır. MetS olan grupta BÇ, BKİ, glukoz, TT-Kol, TG, SKB ve DKB daha yüksek, HDL-Kol düzeyi daha düşük tespit edilmiştir (56). Benzer şekilde, postmenopozal kadın hastalar ile yapılan kesitsel vaka-kontrol çalışmasına, 270 MetS olan ve 253 MetS olmayan toplam 523 postmenopozal kadın hastanın dahil edilmiştir; BKİ, BÇ, BKO, açlık plazma insülini, HOMA-IR, açlık kan şekeri, TG, SKB ve DKB, TT-Kol, LDL-Kol, TT-Kol/HDL-Kol, LDL-Kol/HDL-Kol MetS olan grupta daha yüksek iken HDL-Kol/LDL-Kol daha düşük görülmüştür (57). Bizim çalışmamızda obezite grubunda MetS olan 36 olgu ve MetS olmayan 56 olgu karşılaştırılmış olup

literatürden farklı olarak TT-Kol açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı. HDL-Kol literatürle uyumlu olarak MetS olan grupta daha düşük saptanırken diğer parametreler istatistiksel anlamlı yüksekti. Literatürle uyumlu olarak TT-Kol/HDL-Kol MetS olan grupta daha yüksek bulundu.

BBO abdominal yağ miktarından çok visseral yağ miktarını yansıtmada yararlı olduğu gösterilen antropometrik bir ölçüttür. BBO abdominal yağlanmanın antropometrik bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (1,58,59) Yeşil ve ark. tarafından 2014 yılında yapılan 180 olgunun dahil edildiği çalışmada; BKİ, BÇ ve BBO ile açlık kan şekeri, LDL-Kol ve TG pozitif yönde, HDL-Kol negatif yönde korelasyon bulunmuştur. $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ (riskli grup) olan grup ve $BKİ < 25 \text{ kg/m}^2$ (normal grup) olan grup, BBO < 0.5 (normal grup) olan grupla BBO ≥ 2.5 (riskli grup) olan grup HOMA-IR ve insülin direnci açısından karşılaştırılmıştır. BKİ ve BBO açısından riskli gruplarda HOMA-IR yüksekliği ve insülin direnci anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. BKİ, BÇ ve BBO ile insülin direnci tanısı arasından pozitif yönde korelasyon olduğu gösterilmiştir (59). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak; BBO obez grupta kontrol grubuna göre, MetS olan grupta MetS olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptandı.

Özellikle lipitlerin santral birikimini değerlendirme kullanılan ve lipotoksisite derecesini tahmin etme yeteneğine sahip bir indeks olarak geliştirilen LAP skoru; visseral yağlanmanın bir göstergesi olarak BÇ ve açlık TG seviyeleri kullanılarak hesaplanmaktadır. İnsülin direnci ve kardiyometabolik riskin tahmin edilmesinde yararlı bir belirteç olarak kabul edilmektedir ayrıca obezite veya normal kiloya sahip farklı etnik kökenlerden bireylerde MetS ve Tip2 DM gibi metabolik bozuklukları öngörmede BKİ'den daha fazla klinik fayda sağladığı gösterilmiştir (56). Tamini et al. MetS olan ve olmayan olguları karşılaştırdıkları çalışmalarında; MetS olan grupta LAP skoru anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Tüm popülasyondaki LAP skoru; BÇ, glukoz konsantrasyonu ve MetS varlığı ile zayıf bir korelasyon gösterirken, TG düzeyi ile güçlü bir korelasyon göstermiştir. Tüm popülasyonda LAP skoru %63,06 sensitivite, %81,55 spesifite ile MetS varlığını belirlemiştir (56). Shin K. ve Kim Y. tarafından yapılan retrospektif, kesitsel bir çalışmada; MetS olan ve olmayan toplam 15490 yetişkin hasta değerlendirilmiştir. MetS olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında; MetS olan grupta, BBO, BKİ, BÇ ve LAP skorunun daha

yüksek olduğu bulunmuştur. LAP skoru ve BBO'nun, MetS bileşenlerinin sayısı ile orantılı olarak arttığı aynı zamanda TG ve açlık kan şekeri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Tüm çalışma grubunda, LAP skorunun %86,7 sensitivite ve %82,6 spesifite ile MetS varlığını tahmin ettiği gösterilmiştir (60). Bizim çalışmamızda; LAP skoru obez olgularda ve MetS olanlarda istatistiksel anlamlı olarak yüksekti. Literatürle uyumlu olan verilerimiz ile BBO ve LAP skorunun, obezite ve metabolik disfonksiyonlarda kullanıma uygun öngördürücü parametreler olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmamızda değerlendirdiğimiz diğer parametreler; hs-CRP, hemogram parametreleri, PLT/LEN ve 25 OH vitamin D düzeyi idi. Hemoglobin düzeyleri açısından gruplar arasında fark saptanmazken, hs-CRP, lenfosit ve PLT sayısı obezite grubunda, PLT/LEN ve 25 OH vitamin D kontrol grubunda daha yüksek saptandı. Bu parametrelerin MetS olan ve olmayan gruplar arasındaki karşılaştırmasında, gruplar arasında fark bulunmadı. 25 OH vitamin D düzeyi ile BKİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan, 34 makaleyi içeren bir meta-analizde; 25 OH vitamin D düzeyi ile BKİ arasında negatif ancak zayıf bir ilişki bulunmuştur (61). Lagunova at al. tarafından yürütülen 2126 hastanın dahil edildiği çalışmada; BKİ artışı ile 25 OH vitamin D düzeylerinde azalma ve BKİ ile 25 OH vitamin D arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (62). Bu çalışmalar bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Godala at al. tarafından MetS olan 231 ve sağlıklı 101 kişinin dahil edildiği çalışmada; MetS olan kişilerde ortalama 25 OH vitamin D düzeyi daha düşük saptanmıştır (63). 2014-2016 yıllarında yapılan 11114 olgunun dahil edildiği MetS olan ve olmayanların karşılaştırıldığı kesitsel çalışmada; MetS olanlarda lökosit, lenfosit, PLT, hemoglobin ve hematokrit düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Hematokrit düzeyleri ve PLT sayısı ile BKİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (64). Nalbant ve Konuk tarafından 2016 yılında yapılan 161 olguluk çalışmada; CRP değerlerinin obez grupta daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında hemoglobin, PLT ve PLT/LEN açısından anlamlı fark görülmemiş ve 25 OH vitamin D yetersizliğinin obez grupta daha fazla olduğu bulunmuştur (50). Erzurum ve ark. tarafından 2009 yılında yapılan bir çalışmada, 58'i MetS olan toplam 96 obez hasta değerlendirilmiş ve BKİ ile hs-CRP arasında anlamlı ilişki saptanmış olup MetS ile hs-CRP arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. BKİ yüksek olanlarda hs-CRP yüksek

görülmüştür (65). Bizim çalışmamızın sonuçları da, bu çalışma ve genel literatür bilgilerimizle uyumluydu.

Çalışmamızın yürütüldüğü obez grubun demografik ve baktığımız laboratuvar verileri beklenildiği şekilde yüksek oranda literatürle uyumlu özellikler göstermekteydi. Çalışmamızın temel araştırma konusu olan SCUBE-2 düzeylerine baktığımızda, bu belirtecin düzeylerinin obezite grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı düşük olduğunu bulduk. Obez olguların MetS olanlarla olmayanlar arasında ise SCUBE-2 düzeyleri anlamlı farklılık göstermemekteydi. Korelasyon analizlerimizde BKİ, kan basınçları, insülin direnci, TG, lipid parametrelerin oranları, hs-CRP, LAP skoru ile SCUBE-2 arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon mevcuttu. Sadece BKO ile SCUBE-2 anlamlı pozitif korelasyon göstermekteydi. Literatürde çalışma verilerimizin sonuçlarını karşılaştırabileceğimiz ve yorumlayabileceğimiz, çalışmamızla aynı özellikte obez olgularda yapılmış bir çalışma örneğine denk gelmemekle birlikte elde edebildiğimiz çalışma sonuçlarını inceledik.

Lee et al. tarafından 2020-2022 yılları arasında sepsis ilişkili evre 3 akut böbrek hasarı tanısı almış toplam 200 yoğun bakım hastasının değerlendirildiği tek merkezli prospektif çalışmada; bu hasta grubunda prognostik bir belirteç olarak SCUBE-2'nin kullanılıp kullanılmayacağını değerlendirmek amacıyla, hastalık şiddeti endeksleri, laboratuvar verileri, inflamatuvar sitokinler ve SCUBE-2 verileri toplanmıştır. Lökosit sayısı, CRP, prokalsitonin, laktat gibi inflamatuvar belirteçler, SCUBE2, IL-1 β , IL-6, IL-10 ve monosit kemotaktik protein-1 çalışılmış ve ölen hastalar ile sağ kalan hastaların değerleri karşılaştırılmıştır. Sağ kalan hastalarda SCUBE-2, IL-10 değerleri yüksekken, ölen hastalarda IL-1 β , IL-6 ve monosit kemotaktik protein-1 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Medyan plazma SCUBE-2 düzeylerinin sağ kalanlarda (115,9 ng/mL), ölenlere (35,6 ng/mL) göre daha yüksek olduğu görülmüştür. SCUBE-2, anti- inflamatuvar IL-10 ile pozitif, CRP ile negatif korelasyon göstermiştir. Bu veriler ışığında yazarlar, plazma SCUBE-2 düzeyinin artmasını daha yüksek sağkalım oranıyla ilişkilendirmişlerdir (66).

Ali H. tarafından Tip 2 DM tanısı almış 25 hasta ve 10 sağlıklı kontrol olgusunun dahil edildiği kesitsel kontrol çalışmada; dislipidemisi olan Tip 2 DM

hastalarında SCUBE-2 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bulmuştur (67). Ali et al. dislipidemik Tip 2 DM tanılı hastalarda SCUBE-2 ekspresyonundaki artış ve bu artışın ET-1 ile ilişkisini araştırmak amacıyla kesitsel vaka-kontrol çalışması yapmışlardır. Bu çalışmada; 28 Tip 2 DM tanılı hasta ve 15 sağlıklı kontrol araştırılmıştır. Sonuçlarında; kontrol grubuna göre dislipidemik Tip 2 DM grubunda, TT-Kol, TG, LDL-Kol, total-kol/HDL-kol ve LDL-Kol/HDL-Kol daha yüksek bulunmuştur. Dislipidemik Tip 2 DM hastalarında SCUBE-2 ekspresyonunda ve ET-1 düzeyinde artış görülmüştür. ET-1 ekspresyonu, Tip 2 DM tanılı hastalarda 3 kat daha yüksek saptanmıştır. Dislipidemik Tip2 DM hastalarında SCUBE-2 düzeyindeki artışın ET-1 artışı ile pozitif güçlü bir korelasyon gösterdiği bulunmuştur (4).

Ali H. çalışma verilerini yorumladığı derlemesinde; dislipidemik DM hastalarında hiperglisemi ve dislipidemiye bağlı olarak damar duvarında inflamasyon ve endotel disfonksiyonu geliştiğini ve bunun devamında vasküler endotel hücrelerden salgılanan ROS, ET-1 ve HIF-1 α etkisi ile SCUBE-2 salınımının arttığını ileri sürmüştür. Patogeneze açıklık getirmek için; artan SCUBE-2 düzeyinin HH sinyal yolaklarını aktive ederek sitokin üretimini tetiklediği ve sonuçta vasküler düz kas hücrelerinde farklılaşma, migrasyon ve proliferasyona neden olduğu şeklinde yorumlamıştır (3).

SCUBE-2'nin hücre farklılaşması, hücre göçü ve aterosklerozdaki rolünü incelemek üzere yürütülmüş bir deneysel hayvan çalışmasında, farelerde diffüz intimal kalınlaşmayı sağlamak ve ateroskleroz patogenezini taklit etmek amacıyla sol karotid arter ligasyonu yapılmıştır. Ligasyon yapılan sol karotid arter ve sağlam sağ karotid arter, ligasyonun 1. ve 2. haftalarında SCUBE-2 antikorları ile immünohistokimya boyaması yapılarak incelenmiştir. Ligasyonun 1. haftasında, ligasyon yapılan sol karotid arterde SCUBE-2 ekspresyonunun artmaya başladığı, 2. haftanın sonunda sağlam sağ karotid arterdeki SCUBE-2 düzeyleri ile karşılaştırıldığında, kalınlaşmış intima tabakasında SCUBE-2 düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada; insan ateroskleroz sürecini taklit etmek ve aterosklerozun erken ve ileri seviyelerini değerlendirmek için, diğer bir fare grubu 4 hafta ve 8 hafta boyunca yüksek yağlı diyetle beslenmiş, sonrasında aort damarları değerlendirilmiştir. 8 hafta yüksek yağlı diyet sonrası aort sinüsünde plak

oluşumu belirgin hale gelmiş, aynı zamanda SCUBE-2 mRNA seviyesinde belirgin bir artış görülmüştür. Bu çalışma kapsamında, yapılan iki farklı deneysel fare çalışması verileri ile insan otopsi koroner arter materyalleri de incelenmiştir. 20 insan otopsi vakasından elde edilen koroner arterler incelendiğinde; ilerleyen plak evresinde, makrofaj infiltrasyonu artmış ve bu evrede plak alanında SCUBE-2'nin zayıf şekilde ifade edildiği tespit edilmiştir. İnsan koroner arterinde yapılan immünohistokimyasal boyama sonucunda hem diffüz intimal kalınlaşma hem de ileri plak evresinde SCUBE-2'nin HH sinyal yolağı olan SHH ile aynı bölgede bulunmuştur. Sonuç olarak SCUBE-2'nin insan koroner arterinde ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesiyle ilişkili olduğu ve farelerde yüksek kolesterolü diyet sonrası artan plak oluşumuyla birlikte SCUBE-2 düzeyinde artış olduğu gösterilmiştir (5).

Ülkemizde, Gündüz İ. tarafından 2017-2018 yıllarında yürütülmüş bir tez çalışmasında, skleroderma tanılı (n= 30) ve sağlıklı kontrol (n=44) olgularını içeren toplam 74 olgu incelenmiş; hasta grubunda, lökosit sayısı yüksek saptanırken hemoglobin, PLT sayısı, CRP değeri ve sedimentasyon hızında gruplar arasında fark bulunmamıştır. Hasta ve kontrol grupları arasında SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 değerleri arasında fark gösterilmemiştir. Hasta grupta aktif hastalık ve inaktif hastalığı olanlar arasında da SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerinde anlamlı fark tespit edilmemiştir. SCUBE-2 ile BKİ arasında korelasyon saptanmamıştır. Hasta grubunda SCUBE-2 ile laboratuvar parametreleri arasında yapılan korelasyon analizinde; sedimentasyon, CRP, lökosit, PLT sayısı ve kompleman 3 arasında korelasyon yokken hemoglobin ile negatif, kompleman 4 düzeyi ile pozitif yönlü korelasyon olduğu tespit edilmiştir (68).

SCUBE-2'nin obezite ve ilişkili olduğu metabolik disfonksiyonlardaki patogenetik rolü üzerine açıklayıcı, yeterli kanıtlar ile kesin yorumlar getirebilecek çalışma verileri literatürde az sayıdadır. Yukarıdaki paragraflarda sunulan çalışma verileri doğrultusunda SCUBE-2'nin DM, dislipidemi, kardiyovasküler metabolik olaylarda yüksek seyrettiği yönünde veriler dikkat çekmektedir. Diğer taraftan, SCUBE-2'nin fizyolojik fonksiyonlar ve kanser patofizyolojisi üzerine elde edilen çalışma verilerini değerlendirmekle konu üzerine alternatif yorumlar getirebilme imkanı sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Fizyolojik şartlarda SCUBE-1 ve 3'ten daha etkin bir şekilde osteoblast oluşumunu kolaylaştırdığı ve osteogenezde rol

aldığı, SCUBE-2'nin genetik 'knock-out' olduğu durumlarda osteoblast diferansiyasyonu ve endokral kemik formasyonunda defekt geliştiği gösterilmiştir (69). Benzer şekilde, endotelial SCUBE-2'nin vaskülogenez ve anjiogenezde VEGF-VEGFR2 sinyal sistemini düzenleyerek rol aldığı bildirilmiştir. SCUBE-2 'knock-out' farelerde ekstremitelerdeki iskemisi durumunda, VEGF ilişkili proliferasyon ve proanjiyogenik sinyallerin aktivasyonunun baskılandığı, neovaskülarizasyonun bozulduğu tespit edilmiştir (70). Fizyolojik koşullar göz önüne alınırsa, SCUBE-2 düzeylerinin sağlıklı canlılarda ekspresyonunun ve kan düzeylerinin yüksek olmasının beklenir bir durum olduğu düşünülebilir.

SCUBE-2 proteini tümör endotelial hücre yüzünde lokalizedir, VEGF-uyarıcılı tümör anjiogenezini destekler (70). Lin et al. yayınladıkları derlemede, meme kanserinde ve bazı kanser türlerinde, SCUBE-2 ekspresyonunun yüksekliği ile uzun sağkalım ve iyi prognozla ilişkilendirildiğine dair çalışma verilerini sunmuşlar, ancak bu durumun tüm kanser türlerinde ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini özellikle vurgulamışlardır (27). Anjiogenez hem sağlıklı doku homeostazında hem de tümörögenizde devamlılık gösteren bir süreçtir, SCUBE-2'nin patolojik anjiogenezdeki rolü tamamıyla açıklanabilmiş değildir. Elde edilmiş kısmi verilerle, kanser patofizyolojisinde yüksek SCUBE-2 ekspresyonunun tümör supressör etkisi ve iyi prognozla ilişkilendirilmesi, sağlıklı homeostaza katkısını destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızın verilerine bu açıdan baktığımızda, SCUBE-2 düzeylerinin sağlıklı gönüllülerde ve özellikle yaş ile negatif korelasyonu dikkate alınırsa genç yetişkinlerde anlamlı yüksek olmasını, sağlık göstergesi olarak düşünülebilir bir veri olduğu görüşündeyiz. Obezite durumunda ise SCUBE-2 düzeylerinin düşüklüğünün metabolik bozuklukların, insülin direnci, DM veya kardiyovasküler olayların gelişiminde zemin hazırlayıcı bir rol üstlenebileceği şeklinde yorumlanabileceğini düşünmekteyiz.

Benzer hasta grubuyla yapılmış SCUBE-2 ile ilgili çok fazla literatür örneğimizin olmaması nedeniyle, aynı protein ailesinden SCUBE-1 ile MetS ilişkisini değerlendiren bir literatür örneği sunduk. Yağmur O. tarafından 2019-2020 yıllarında dahiliye polikliniğine başvuran MetS tanısı alan 58 hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubunun dahil edildiği 89 olgu üzerinde yapılan çalışmada; 58 MetS tanılı hastanın 38'inde $BKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olarak saptanmıştır. SCUBE-1 ile BÇ, KÇ, insülin,

TT-Kol, HDL-Kol ve LDL-Kol arasında yapılan korelasyon analizinde anlamlı korelasyon olmadığı, SCUBE-1 ile TG düzeyi arasında zayıf negatif yönlü korelasyon olduğu görülmüştür. BKİ'ye göre hastalar gruplara ayrıldığında, SCUBE-1 açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark yokken, SCUBE-1 ile yaş arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. Hem hasta hem kontrol grubunda yaş arttıkça SCUBE-1 düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. MetS olan hasta grubunda HT olan hastalar ile HT olmayan hastalar karşılaştırıldığında SCUBE-1 açısından farklılık bulunmamıştır. Açlık kan şekeri yüksek ve normal olan gruplar arasında SCUBE-1 düzeyi açısından fark saptanmamıştır (71).

Sonuç olarak; çalışmamızda, obez ve MetS olan hastaların biyokimyasal ve antropometrik değerlendirmeleri genel literatürle uyumlu bulundu. Visseral yağlanmayı değerlendirmek için kullanılan BBO ve lipitlerin santral dağılımını değerlendirmek için kullanılan LAP skoru, istatistiksel anlamlı olarak MetS olan grupta ve obez grupta daha yüksek saptandı.

Çalışmamızın temel araştırma konusu olan SCUBE-2 düzeyi ise kontrol gruba göre obez grupta anlamlı düşük olduğu saptandı ve obezitenin bazı antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal değerler ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Çalışma sonuçlarımızın; SCUBE-2'nin sağlıklı fizyolojik koşullarda yüksek olması, akut sistemik hastalık durumunda sağkalımla ilişkilendirilmesi ve bazı kanser türlerinde yüksek eksprese edildiğinde tümör süpresör etki göstermesi gibi kısıtlı sayıda çalışmaların verileriyle uyumlu olduğunu düşünmekteyiz. Obez olgularda SCUBE-2 düzeyleri düşük saptanmakla beraber obez MetS'lu olguların SCUBE-2 düzeyleri olmayanlara göre yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlı değildi. Fizyolojik koşullarda SCUBE-2 ekspresyonunun devamlılığının inflamatuvar ve metabolik dengelerin korunmasını sağladığı ileri sürülebilir ancak patolojik durumlarda bu dengelerin değişmesi halinde SCUBE-2'nin artma veya azalma eğilimini öngörebilmek halen mevcut verilerle mümkün değildir. Obez MetS olgularında SCUBE-2'deki yükselmenin patolojik durumlarda dengelerinin bozulmasını, vasküler endotel disfonksiyonuna bağlı ateroskleroz mekanizmalarının başlamasını göstermede bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Bu hasta grubunun prospektif takiplerinin yapılması, ortaya çıkabilecek kardiyovasküler ve metabolik

komplifikasyonlar ile SCUBE-2 düzeyi ilişkisinin değerlendirilmesinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktaydı. Çalışmanın, daha fazla sayıda olgu alınarak geniş ölçekli olması sağlanabilirdi. Ayrıca SCUBE-2 düzeyinin, inflamatuvar parametrelerle ilişkisini daha iyi yorumlayabileceğimiz, obezitede etki mekanizmaları üzerine bilgilerimizin daha fazla olduğu ek belirteçler (leptin, adiponektin, VEGF, vd...) bakılabilirdi. Serum düzeylerinin yanısıra SCUBE-2'nin gen ekspresyonları değerlendirilebilirdi. Benzer nitelikte tasarlanmış, deneysel bir hayvan çalışması ile SCUBE-2 verileri karşılaştırmalı olarak yorumlanabilirdi. İncelediğimiz literatür çalışmalarında, SCUBE-2 için önerilmiş başka bir kesme değer olmaması, bizim önerdiğimiz değer için yorum yapılabilirliği kısıtlayan diğer bir durumdu. Çalışmamızın en olumlu yönleri arasında, literatürde insan popülasyonunda yürütülmüş, obezite ve SCUBE-2 ilişkisine dair ilk çalışma olması, insülin direnci, dislipidemi gibi metabolik disfonksiyonlarda SCUBE-2 düzeylerinin nasıl değiştiği yönünde verileri içermesi sayılabilir.

6. SONUÇLAR

1. Obezite grubunda; beklenildiği gibi kan basınçları, BKİ, BÇ, KÇ, BKO, BBO, yağ kütlesi, BMR kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu.

2. Obezite grubunda, açlık insülini, HOMA-IR, ALT, TG değerleri, hs-CRP, LAP skoru kontrol grubuna göre daha yüksekti.

3. Obez hastalarda MetS olan grupta, BKİ, BBO, BÇ değerlerinin ve kan basınçlarının MetS olmayan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü. Biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında MetS olan grupta; açlık insülin, HOMA-IR, TG değerleri ve LAP skoru daha yüksek bulundu.

4. SCUBE-2 düzeyleri, obezite grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü. Obez olgularda MetS'un olup olmaması, SCUBE-2 düzeyleri açısından fark yaratmadı.

5. Serum SCUBE-2 düzeyinin; BKİ, yağ kütlesi, SKB, DKB, açlık insülin, HOMA-IR, TG, hs-CRP ve LAP skoru ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edildi.

6. Yapılan çalışmalarda SCUBE-2'nin vasküler dokularda, plazmada olmak üzere farklı alanlarda ve fareler, zebra balıkları olmak üzere farklı canlılarda düzeylerine bakılmış olup çalışmamızda insan serumunda SCUBE-2 düzeylerine bakıldı. Bu durum çalışma sonuçlarımızı karşılaştırmayı güçleştiren durumlardan biriydi.

7. Obezite ve MetS ile SCUBE-2 ilişkisini değerlendiren çalışmamızın, literatüre katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. SCUBE-2'nin fizyolojik ve patolojik süreçlerdeki rolü üzerine yapılmış çalışma verilerinin halen çok kısıtlı olduğu, açıklayıcı mekanizmaların halen aydınlatılamadığı ve konu üzerine yapılacak daha fazla olgu sayısı içeren, prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

6. KAYNAKÇA

1. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2019. TEMD OBEZİTE TANI ve TEDAVİ KILAVUZU. ANKARA; 2019.
2. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. 2009;
3. Ali H. SCUBE2, vascular endothelium, and vascular complications: A systematic review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Jul;127.
4. Ali H, Rustam R, Aprilia D, Arizal C, Gusadri IB, Utami PR. Upregulation of SCUBE2 expression in dyslipidemic type 2 diabetes mellitus is associated with endothelin-1. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019 Sep;13(5):2869–72.
5. Ali H, Emoto N, Yagi K, Vignon-Zellweger N, Nakayama K, Hatakeyama K, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein, SCUBE2, in the development and progression of atherosclerosis. *Kobe J Med Sci*. 2013 Nov 9;59(4).
6. World Health Organization [Internet]. 2024 [cited 2024 Nov 11]. Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
7. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dincag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb 14;28(2):169–80.
8. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity–An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021 Sep 29;11(10):1426.
9. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 6;12.
10. Achari AE, Jain SK. Molecular Sciences Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. [cited 2024 Apr 28]; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
11. Yu Z, Muehleman V. Eating Disorders and Metabolic Diseases. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 30;20(3):2446.
12. The Challenge of Obesity in the WHO European Region and the Strategies for Response - World Health Organization. Regional Office for Europe - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2024 Aug 10]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=QRLSk7M_6nAC&oi=fnd&pg=PR8&ots=

bBGcPpfqjv&sig=NND0C9YnDQNv9792WIsewfbT9QI&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false

13. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015 Dec 5;8(6):402–24.
14. Jin X, Qiu T, Li L, Yu R, Chen X, Li C, et al. Pathophysiology of obesity and its associated diseases. *Acta Pharm Sin B*. 2023 Jun;13(6):2403–24.
15. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, Lavie CJ, Blair SN. A Review of Obesity, Physical Activity, and Cardiovascular Disease. *Curr Obes Rep*. 2020 Dec 1;9(4):571–81.
16. El Meouchy P, Wahoud M, Allam S, Chedid R, Karam W, Karam S. Hypertension Related to Obesity: Pathogenesis, Characteristics and Factors for Control. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 14;23(20).
17. McGill HC, McMahan ; C Alex, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, et al. Obesity Accelerates the Progression of Coronary Atherosclerosis in Young Men. 2002 [cited 2024 Apr 24]; Available from: <http://www.circulationaha.org>
18. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019 Mar;92:82–97.
19. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 19;376(3):254–66.
20. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12.
21. Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic Syndrome Prevalence by Race/ Ethnicity and Sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012 PEER REVIEWED. *National Health and Nutrition Examination Survey [Internet]*. 1988 [cited 2024 Jul 6];14:160287. Available from: <https://doi.org/10.5888/pcd14.160287>.
22. Stoian AP, Rizvi AA, Fahed G, Aoun L, Zerdan MB, Allam S, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. 2022 [cited 2024 Jul 6]; Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms23020786>
23. Monteiro R, Azevedo I. Chronic Inflammation in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Mediators Inflamm*. 2010;2010.
24. Lam BC, Lim AL, Chan S, Yum MS, Koh NY, Finkelstein E. The impact of obesity: a narrative review. *Singapore Med J*. 2023;64(3):163.

25. Pereira-Miranda E, Costa PRF, Queiroz VAO, Pereira-Santos M, Santana MLP. Overweight and Obesity Associated with Higher Depression Prevalence in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Nutr.* 2017 Apr 3;36(3):223–33.
26. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai MT, Cheng CJ, et al. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE1. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2008 [cited 2024 May 26];283(18):12478–88. Available from: <http://www.jbc.org>
27. Lin YC, Sahoo BK, Gau SS, Yang RB. The biology of SCUBE. *J Biomed Sci.* 2023 May 26;30(1):33.
28. Klagsbrun M, Eichmann A. A role for axon guidance receptors and ligands in blood vessel development and tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2005 Aug;16(4–5):535–48.
29. Lun Y, Borjini N, Miura NN, Ohno N, Singer NG, Lin F. CDCP1 on Dendritic Cells Contributes to the Development of a Model of Kawasaki Disease. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 26];206:2819–27. Available from: www.jimmunol.org/cgi/doi/10.4049/jimmunol.2001406
30. Kangro K, Roose E, Erang Ere B, Joly S, Orgy Sinkovits G, Falter T, et al. Anti-ADAMTS13 autoantibody profiling in patients with immune-mediated thrombotic thrombocytopenic purpura. [cited 2024 May 26]; Available from: <http://ashpublications.org/bloodadvances/article-pdf/5/17/3427/1821149/advancesadv2020004172.pdf>
31. Gregory LA, Thielens NM, Arlaud GJ, Fontecilla-Camps JC, Gaboriaud C. X-ray Structure of the Ca²⁺-binding Interaction Domain of C1s. *Journal of Biological Chemistry.* 2003 Aug 22;278(34):32157–64.
32. Kang W, Reid KBM. DMBT1, a regulator of mucosal homeostasis through the linking of mucosal defense and regeneration? *FEBS Lett.* 2003 Apr 10;540(1–3):21–5.
33. McGovern JA, Heinemann JR, Burke LJ, Dawson R, Parker TJ, Upton Z, et al. Stratum basale keratinocyte expression of the cell-surface glycoprotein CDCP1 during epidermogenesis and its role in keratinocyte migration. *British Journal of Dermatology.* 2013 Mar;168(3):496–503.
34. Kiragasi B, Goel P, Perry S, Han Y, Li X, Dickman D. The auxiliary glutamate receptor subunit dSol-1 promotes presynaptic neurotransmitter release and homeostatic potentiation. [cited 2024 May 26]; Available from: <https://www.pnas.org>

35. Romero A, Romão MJ, Varela PF, Kölln I, Dias JM, Carvalho AL, et al. The crystal structures of two spermadhesins reveal the CUB domain fold. *Nat Struct Biol.* 1997 Oct;4(10):783–8.
36. Christensen EI, Birn H. Megalin and cubilin: multifunctional endocytic receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2002 Apr;3(4):256–66.
37. Li L, Wu D, Qin X, Mi LZ. PDGF-D Prodomain Differentially Inhibits the Biological Activities of PDGF-D and PDGF-B. *J Mol Biol.* 2022 Aug 30;434(16).
38. Cheng CJ, Lin YC, Tsai MT, Chen CS, Hsieh MC, Chen CL, et al. SCUBE2 Suppresses Breast Tumor Cell Proliferation and Confers a Favorable Prognosis in Invasive Breast Cancer. *Cancer Res [Internet].* 2009 [cited 2024 Jul 6];69(8):3634–75. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/>
39. Imam N. Identification of key regulators in parathyroid adenoma using an integrative gene network analysis. *Bioinformatics.* 2020 Nov 30;16(11):910–22.
40. SONG Q, LI C, FENG X, YU A, TANG H, PENG Z, et al. Decreased expression of SCUBE2 is associated with progression and prognosis in colorectal cancer. *Oncol Rep.* 2015 Feb 9;33(4):1956–64.
41. Wang X, Zhong RY, Xiang XJ. Reduced expression of SCUBE2 predicts poor prognosis in gastric cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol [Internet].* 2018 [cited 2024 Jul 10];11(2):972–80. Available from: www.ijcep.com/
42. Yang B, Miao S, Li Y. SCUBE2 inhibits the proliferation, migration and invasion of human non-small cell lung cancer cells through regulation of the sonic hedgehog signaling pathway. *Gene.* 2018 Sep 25;672:143–9.
43. Yang RB, Ng CKD, Wasserman SM, Colman SD, Shenoy S, Mehraban F, et al. Identification of a Novel Family of Cell-surface Proteins Expressed in Human Vascular Endothelium. *Journal of Biological Chemistry.* 2002 Nov;277(48):46364–73.
44. Wang J, Kong X, Hu H, Shi S. Knockdown of long non-coding RNA PVT1 induces apoptosis of fibroblast-like synoviocytes through modulating miR-543-dependent SCUBE2 in rheumatoid arthritis. *J Orthop Surg Res.* 2020 Apr 15;15(1):142.
45. Toprak K, Kaplangoray M, Palice A, Taşcanov MB, İnanır M, Memioğlu T, et al. SCUBE1 is associated with thrombotic complications, disease severity, and in-hospital mortality in COVID-19 patients. *Thromb Res.* 2022 Dec;220:100–6.
46. Wu BT, Su YH, Tsai MT, Wasserman SM, Topper JN, Yang RB. A Novel Secreted, Cell-surface Glycoprotein Containing Multiple Epidermal Growth Factor-like Repeats and One

- CUB Domain Is Highly Expressed in Primary Osteoblasts and Bones* □ S. 2004 [cited 2024 Jul 12]; Available from: <http://www.jbc.org>
47. YANG H, CHENG C, DJOKO B, LIAN W, TU C, TSAI M, et al. Transgenic overexpression of the secreted, extracellular EGF-CUB domain-containing protein SCUBE3 induces cardiac hypertrophy in mice. *Cardiovasc Res.* 2007 Jul 1;75(1):139–47.
 48. Shihab HM, Meoni LA, Chu AY, Wang NY, Ford DE, Liang KY, et al. Body Mass Index and Risk of Incident Hypertension Over the Life Course. *Circulation.* 2012 Dec 18;126(25):2983–9.
 49. Çoban E, Aykut A, Erbasan F, Mutlu H. Obez Hastalarımızdaki Hipertansiyon Sıklığı ve Bunun Obezite Derecesi ile İlişkisi. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003;45–6.
 50. Nalbant A, Konuk S. Association of obesity with vitamin D, C-reactive protein, blood group and hemogram parameters. *Ortadoğu Tıp Dergisi.* 2018 Apr 5;10(1):20–5.
 51. DURMAZ CEYLAN Ş, CEYLAN ŞA, EKER F, GÜNGÜNEŞ A. Morbid obez hastalarda kilo kaybının insulin direnci, bazal metabolizma hızı, antropometrik ölçümler ve tiroid fonksiyonlarına etkisi. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi.* 2019 Sep 22;1(4):99–104.
 52. Iner Koksall U, Erturk Z, Koksall AR, Ozsenel EB, Harmankaya Kaptanogullari O. What is the Importance of Body Composition in Obesity-related Depression? *Eurasian J Med.* 2017 Jun 6;49(2):102–6.
 53. Liu C, Shao M, Lu L, Zhao C, Qiu L, Liu Z. Obesity, insulin resistance and their interaction on liver enzymes. *PLoS One.* 2021 Apr 21;16(4).
 54. Krishnamoorthy Y, Rajaa S, Murali S, Sahoo J, Kar SS. Association Between Anthropometric Risk Factors and Metabolic Syndrome Among Adults in India: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Prev Chronic Dis.* 2022 May 5;19.
 55. Yu AP, Tam BT, Yau WY, Chan KS, Yu SS, Chung TL, et al. Association of endothelin-1 and matrix metalloproteinase-9 with metabolic syndrome in middle-aged and older adults. *Diabetol Metab Syndr.* 2015 Dec 10;7(1):111.
 56. Tamini S, Bondesan A, Caroli D, Sartorio A. The Lipid Accumulation Product Index (LAP) and the Cardiometabolic Index (CMI) Are Useful for Predicting the Presence and Severity of Metabolic Syndrome in Adult Patients with Obesity. *J Clin Med.* 2024 May 11;13(10).
 57. Gupta V, Mishra S, Mishra S, Kumar S, Gupta V. Association of Leptin: Adiponectin ratio and metabolic risk markers in postmenopausal women. *Immunol Lett.* 2018 Apr;196:63–7.

58. Xu Z, Qi X, Dahl AK, Xu W. Waist- to- height ratio is the best indicator for undiagnosed Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2013 Jun 4;30(6).
59. Yeşil E, Özdemir M, Aksoydan E, Çolak GA. Bel/Boy Oranı ve Diğer Antropometrik Ölçümlerin Kronik Hastalık Riski ile İlişkisinin Değerlendirilmesi. *Acibadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2019;10(2):241–6.
60. Shin KA, Kim YJ. Usefulness Of Surrogate Markers Of Body Fat Distribution For Predicting Metabolic Syndrome In Middle-Aged And Older Korean Populations. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Nov;Volume 12:2251–9.
61. Saneei P, Salehi- Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25- hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta- analysis. *Obesity Reviews*. 2013 May 18;14(5):393–404.
62. Lagunova Z, Porojnicu AC, Lindberg F, Hexeberg S, Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Res*. 2009 Sep;29(9).
63. Godala M, Gaszyńska E, Moczulski D, Materek-Kuśmierkiewicz I, Krzyżak M. Assessment of 25(OH)D concentration in people with metabolic syndrome working in agriculture. *Med Pr*. 2020 Oct 21;
64. Ahmadzadeh J, Mansorian B, Attari MMA, Mohebbi I, Naz-Avar R, Moghadam K, et al. The association between hematological parameters and metabolic syndrome in Iranian men: A single center large-scale study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2018 Jan;12(1):17–21.
65. Erzurum C, Halaçoğlu A, Yılmaz TT, Suher M. Metabolik sendromu olan ve olmayan obez hastaların antropometrik ölçümleri, yüksek sensitif CRP ve ürik asit düzeyleri açısından karşılaştırılması. *Yeni Tıp Dergisi*. 2011;28(2):101–4.
66. Lee KH, Lin YC, Tsai MT, Tu CF, Ou SM, Chen HY, et al. Plasma SCUBE2 as a novel biomarker associates with survival outcomes in patients with sepsis-associated acute kidney injury. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2024 Oct;57(5):720–9.
67. Ali H. An upregulation of scube 2 expression in type 2 diabetes mellitus with dyslipidemia. *Atherosclerosis*. 2022 Aug;355:161.
68. Gündüz İ. Sistemik Skleroz Hastalarında Serum Scube 1,2 Ve 3 Seviyesinin; Klinik Bulgularla Ve Ultrasonografik Deri Kalınlığı İle Olan İlişkisinin Araştırılması [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Diyarbakır]: T.C. Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
69. Lin YC, Roffler SR, Yan YT, Yang RB. Disruption of Scube2 Impairs Endochondral Bone Formation. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015 Jul 1;30(7):1255–67.

70. Lin YC, Chao TY, Yeh CT, Roffler SR, Kannagi R, Yang RB. Endothelial SCUBE2 Interacts With VEGFR2 and Regulates VEGF-Induced Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017 Jan;37(1):144–55.
71. Yağmur O. Metabolik Sendromlu Hastalarda Scube-1 Düzeylerinin İncelenmesi [Tıpta Uzmanlık Tezi]. [Tekirdağ]: T.C. Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2021.

