



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

**Otoimmün Hastalıkların Metabolik Yolaklarının  
Transkriptomik Verilerle Bütünleşik İncelenmesi**

Yüksek Lisans Tezi

**Şehnaz Melisa Acar**

Temmuz 2024



İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ  
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ  
BİYOMÜHENDİSLİK ANABİLİM DALI

**Otoimmün Hastalıkların Metabolik Yolaklarının  
Transkriptomik Verilerle Bütünleşik İncelenmesi**

Yüksek Lisans Tezi

**Şehnaz Melisa Acar**

Danışman

**Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Erkan Karabekmez**

Temmuz 2024

## TEZ JÜRİSİ ONAYI

Şehnaz Melisa Acar tarafından hazırlanan " Otoimmün Hastalıkların Metabolik Yolaklarının Transkriptomik Verilerle Bütünleşik İncelenmesi" başlıklı bu Yüksek Lisans Tezi, Biyomühendislik Anabilim Dalı'nda hazırlanmış ve jürimiz tarafından kabul edilmiştir.

### JÜRİ ÜYELERİ

### İMZA

**Tez Danışmanı:**

Unvanı Adı Soyadı

Kurumu

**Üyeler:**

Unvanı Adı Soyadı

Kurumu

Unvanı Adı Soyadı

Kurumu

Unvanı Adı Soyadı

Kurumu

Unvanı Adı Soyadı

Kurumu

Tez Savunma Tarihi: 02/07/2024

## **BEYANLAR**

### **Yazım ve Kaynak Gösterme Kılavuzu Beyanı**

Danışmanlığımda yazılan bu tezin APA yazım ve kaynak gösterme kılavuzunda belirtilen kurallara uygun olarak yapılandırıldığı ve bu kılavuzun APA kaynak gösterme standartlarının bu tezde tutarlı olarak uygulandığı tarafımdan incelenerek teyit edilmiştir.

İmza

Danışmanın Unvanı Adı Soyadı

### **Etik İlkelere Sadakat Beyanı**

Hazırladığım bu tezin tamamen kendi çalışmam olduğunu, akademik ve etik kuralları gözeterek çalıştığımı ve her alıntıya kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

İmza

Öğrencinin Adı Soyadı

# ÖZET

## Oto-İmmün Hastalıkların Metabolik Yolaklarının Transkriptomik Verilerle Bütünleşik İncelenmesi

Acar, Şehnaz Melisa

Yüksek Lisans Tezi, Biyomühendislik Anabilim Dalı

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Erkan Karabekmez

Temmuz 2024

Makrofajlar, monositler, T hücreleri ve B hücreleri gibi bağışıklık hücrelerinin otoimmün hastalıkların üstündeki etkisine ilişkin belirsizlikler devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, otoimmün hastalıklarda rol oynayan metabolik yolakları belirlemek ve potansiyel tedavi hedeflerini tespit etmektir. Tip 1 Diyabet, Sistemik Lupus Eritematozus, Vitiligo, Sjögren Sendromu, Parkinson Hastalığı, Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS), Multipl Skleroz ve Romatoid Artrit hastalarından elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC) transkriptomik veri kümeleri analiz edilmiştir. Açık erişim veritabanlarından elde edilen veriler, GIMME algoritması kullanılarak RECON3D insan metabolik ağ modeline entegre edilmiştir. Hastalıklı ve sağlıklı örnekler arasındaki farklı gen ekspresyon profilleri, farklı reaksiyon ifade profilleri ve bu profiller ile ilişkili metabolik yolaklar belirlenmiştir. Reaksiyon akıları için ACHR algoritması ile yapılan analizde, ortak reaksiyonların akı dağılımları incelenmiş, Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi (RSEA) ile aşağı doğru regüle ve yukarı doğru regüle reaksiyonlarla zenginleşmiş metabolik yolaklar tespit edilmiştir. Sonuçlar, Tip 1 Diyabet ve ALS modelleri arasında yüksek benzerlik ve Parkinson Hastalığı ile ALS modelleri arasında düşük benzerlik olduğunu göstermiştir. Pürin ve pirimidin metabolizmasının otoimmün hastalıkların patogeneğinde kritik rol oynadığı ve bu yolakların hedeflenmesinin potansiyel tedavi stratejileri sunabileceği belirlenmiştir. Bu çalışma, otoimmün hastalıkların moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına ve tedavi hedeflerinin belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Ancak, bu hastalıkların genetik ve çevresel faktörlerle etkileşimi üzerine daha fazla araştırma gerekmektedir. Genetik varyantların ve çevresel tetikleyicilerin metabolik yolaklar üzerindeki etkisinin ayrıntılı bir şekilde incelenmesi, hastalık gelişimini daha iyi anlamamıza ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu bağlamda, geniş ölçekli genomik ve metabolomik çalışmaların yapılması, otoimmün hastalıkların tedavisinde yeni ufuklar açabilir ve daha etkili tedavi stratejileri geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

**Anahtar Kelimeler:** otoimmün hastalıklar, metabolik yolaklar, GIMME, transkriptomik, Genom Ölçekli Metabolik Modeller

# ABSTRACT

## Integrated Analysis of Metabolic Pathways in Autoimmune Diseases Using Transcriptomic Datasets

Acar, Şehnaz Melisa

Master's Thesis, Department of Bioengineering

Supervisor: Asst. Prof. Muhammed Erkan Karabekmez

July 2024

Uncertainties remain regarding the roles of immune cells such as macrophages, monocytes, T cells, and B cells in autoimmune diseases. This study aims to identify metabolic pathways involved in autoimmune diseases using transcriptomic data and determine potential therapeutic targets. Transcriptomic datasets of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from patients with Type 1 Diabetes, Systemic Lupus Erythematosus, Vitiligo, Sjögren's Syndrome, Parkinson's Disease, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), Multiple Sclerosis, and Rheumatoid Arthritis were analyzed. Data from open-access databases were integrated into the RECON3D human metabolic network model using the GIMME algorithm. Differential gene expression profiles, reaction expression profiles, and associated metabolic pathways between diseased and healthy samples were identified. The ACHR algorithm was used for reaction flux analysis, examining flux distributions of common reactions. Reaction Set Enrichment Analysis (RSEA) identified metabolic pathways enriched with differentially fluxed upregulated and downregulated reactions. Results revealed high similarity between Type 1 Diabetes and ALS models and low similarity between Parkinson's Disease and ALS models. Purine and pyrimidine metabolism were found to play critical roles in autoimmune disease pathogenesis, suggesting that targeting these pathways could offer therapeutic strategies. This study enhances the understanding of molecular mechanisms in autoimmune diseases and helps identify therapeutic targets. However, more research is needed on the interaction between these diseases and genetic and environmental factors. Detailed examination of genetic variants and environmental triggers affecting these metabolic pathways could improve our understanding of disease development and facilitate personalized treatment approaches. Large-scale genomic and metabolomic studies could open new horizons in treating autoimmune diseases.

**Keywords:** autoimmune diseases, metabolic pathways, GIMME, transcriptomics, Genome Scale Metabolic Modeling

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                  |     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Özet .....                                                                       | v   |
| Abstract .....                                                                   | vi  |
| İçindekiler .....                                                                | vii |
| Şekiller Listesi.....                                                            | ix  |
| Tablolar Listesi.....                                                            | x   |
| 1. Giriş.....                                                                    | 1   |
| 1.1 Bağışıklık Sistemi .....                                                     | 1   |
| 1.2 Otoimmünite.....                                                             | 2   |
| 1.3 Otoimmün Hastalıklar .....                                                   | 2   |
| 1.3.1 Parkinson Hastalığı .....                                                  | 4   |
| 1.3.2 Sistemik Lupus Eritematozus.....                                           | 5   |
| 1.3.3 Sjögren Sendromu .....                                                     | 6   |
| 1.3.4 Tip 1 Diyabet.....                                                         | 7   |
| 1.3.5 Amiyotrofik Lateral Skleroz Hastalığı.....                                 | 8   |
| 1.3.6 Vitiligo .....                                                             | 10  |
| 1.3.7 Multipl Skleroz.....                                                       | 10  |
| 1.3.8 Romatoid Artrit .....                                                      | 11  |
| 1.4 Transkriptomik .....                                                         | 12  |
| 1.5 Metabolik Yolaklar ve Metabolik Yolakların Analizi .....                     | 14  |
| 1.6 Genom Ölçekli Metabolik Modelleme.....                                       | 15  |
| 1.6.1 Metabolizma ve Ekspresyon ile Düzenlenen Gen İnaktivitesi Algoritması..... | 16  |
| 1.6.2 Metabolik Ağlarda Örneklem Oluşturma (Sampling).....                       | 17  |
| 1.6.3 Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi.....                                 | 17  |
| 1.7 Literatür Özeti ve Çalışmanın Önemi .....                                    | 18  |

|                                                                                                                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2. Materyal ve Metod .....                                                                                                                                                      | 21 |
| 2.1 Farklı Otoimmün Hastalıklara Ait Gen Ekspresyon Veri Kümelerinin Toplanması ve İşlenmesi.....                                                                               | 21 |
| 2.2 Transkriptomik Verinin Bütünleşik Uygulaması .....                                                                                                                          | 22 |
| 2.3 Metabolik Ağlarda Örneklem Uygulaması.....                                                                                                                                  | 23 |
| 2.4 Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi (RSEA).....                                                                                                                           | 23 |
| 3.Sonuçlar.....                                                                                                                                                                 | 24 |
| 3.1 Gene Inactivity Moderated by Metabolism and Expressin (GIMME) Kullanılarak Gen Ekspresyon Verilerinin Recon3D <i>Homo Sapiens</i> Metabolik Modeline Entegre Edilmesi ..... | 24 |
| 3.2 Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi (RSEA) Uygulaması.....                                                                                                                | 31 |
| 4. Tartışma.....                                                                                                                                                                | 53 |
| Referanslar .....                                                                                                                                                               | 60 |
| Ekler .....                                                                                                                                                                     | 70 |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figür 1. Otoimmün Hastalıkların Oluşum Süreci .....                                                | 4  |
| Figür 2. Parkinson hastalığında (PD) bağışıklık sisteminin varlığına dair kanıtlar .....           | 5  |
| Figür 3. Tip 1 Diyabet Hastalığının Patogenezi .....                                               | 8  |
| Figür 4. ALS Hastalığının Klinik Belirtileri .....                                                 | 9  |
| Figür 5. Hastalık Modellerine Ait Reaksiyonlar Arasındaki Benzerlik Oranlarının Isı Haritası ..... | 28 |
| Figür 6. Hastalık Modellerine Ait Metabolitler Arasındaki Benzerlik Oranlarının Isı Haritası ..... | 30 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                                          |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. Farklı Otoimmün Hastalıklara Ait Gen Ekspresyon Veri Kümeleri ve Örnek Sayıları..                                                                               | 21 |
| Tablo 2. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerine Özgü Oluşturulan Otoimmün Hastalıklara Özgü Hastalıklı Modellere Ait Temel Özellikler .....                               | 25 |
| Tablo 3. Periferik Kan Mononükleer Hücrelerine Özgü Oluşturulan Otoimmün Hastalıklara Özgü Kontrol Modellere Ait Temel Özellikler .....                                  | 25 |
| Tablo 4. Parkinson Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....         | 32 |
| Tablo 5. Parkinson Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....          | 33 |
| Tablo 6. Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi ..... | 34 |
| Tablo 7. Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....  | 35 |
| Tablo 8. Sjögren Sendromu Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....            | 36 |
| Tablo 9. Sjögren Sendromu Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....             | 37 |
| Tablo 10. Tip 1 Diyabet Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....               | 39 |
| Tablo 11. Tip 1 Diyabet Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....               | 40 |
| Tablo 12. ALS Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....                        | 41 |

## TABLÖLAR LİSTESİ

|                                                                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 13. ALS Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.....                           | 41 |
| Tablo 14. Vitiligo Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....                    | 43 |
| Tablo 15. Vitiligo Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.....                      | 44 |
| Tablo 16. Sistemik Lupus Eritematosus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi ..... | 45 |
| Tablo 17. Sistemik Lupus Eritematosus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.....   | 46 |
| Tablo 18. Multipl Skleroz Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....             | 47 |
| Tablo 19. Multipl Skleroz Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....              | 48 |
| Tablo 20. Romatoid Artrit Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....             | 49 |
| Tablo 21. Romatoid Artrit Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....              | 50 |
| Tablo 20. Parkinson Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....         | 51 |
| Tablo 21. Parkinson Hastalığı ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi .....                 | 52 |

## 1. GİRİŞ

Monositler, makrofajlar ve adaptif bağışıklık T ve B hücreleri gibi çeşitli bağışıklık hücre tipleri, sistemik otoimmün hastalıkların oluşmasında önemli roller oynamaktadır. Ancak, bu bağışıklık hücrelerinin otoimmünite oluşumundaki etkisi tam olarak aydınlatılabilmiş değildir. Transkriptom analizi, otoimmün hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmaları anlamada güçlü bir araçtır. Otoimmün hastalıklarda, belirli genlerin aşırı veya yetersiz ekspresyonu, hastalığın patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Transkriptom verileri, hangi genlerin ve biyolojik yolların hastalık süreçlerine dahil olduğunu belirleyerek potansiyel tedavi hedeflerinin keşfine olanak tanımaktadır. Bu yaklaşımda, kontrol grubundaki ve farklı otoimmün hastalıklara sahip bireylerden alınan hücre örneklerinin karşılaştırılması sonucunda, hastalığa özgü gen ekspresyon profillerinin ortaya çıkarılmasına yardımcı olunabilir. Bu bilgiler ışığında, hastalıklar daha iyi sınıflandırılabilir, tanı koyulabilir ve kişiye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunulabilir.

### 1.1 Bağışıklık Sistemi

Bağışıklık sistemi; hücreler, proteinler ve organlardan oluşan, vücudu kendi hücrelerini korurken enfeksiyonlara karşı savunan karmaşık bir ağ olarak adlandırılmaktadır. Bağışıklık sistemi, çeşitli enfeksiyonlara sebep olan her bir patojeni tanır ve böylece bu patojen tekrar vücuda girdiğinde onu tanıyıp hızlıca yok edebilme özelliğine sahiptir (Delves & Roitt, 2000).

Bağışıklık sistemi, doğuştan gelen ve yeni evrimleşmiş olan adaptif bağışıklık sistemi olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin hafızası yoktur ve belirli patojenlere özgü değildir. İlk savunma hattı olarak tanımlanmaktadır ve tükürük, gözyaşı, cilt bariyeri, tamamlayıcı faktörler, çeşitli hücreler ve proteinler, bakteriyel flora, lizozim, kırmızı kan hücreleri, trombositler ve beyaz kan hücrelerini içermektedir (Charles A Janeway et al., 2001).

Adaptif bağışıklık sistemi ise hafıza oluşturma yeteneğine sahip bir bağışıklık sistemidir. Böylece, geçmişte karşılaşılan patojenlere karşı özgül bağışıklık yanıtları geliştirme özelliğine sahiptir. Adaptif bağışıklık sistemi, T ve B lenfositleri ve bunların ürünleri olan sitokinleri ve immünoglobulinleri kullanarak daha önce karşılaşılmış patojenlerin her yeni maruziyetinde bunlara karşı daha etkin hale gelerek özgül bir tepki oluşturmaktadır (Charles A Janeway et al., 2001).

Farklı patojenlere karşı koruma sağlamak amacıyla lenfositlerin üzerinde bulunan konakçı reseptörler, çeşitli ve çok sayıda antijeni tanıyabilmek amacıyla bir reseptör repertuarı oluşturmak amacıyla somatik mutasyon ve gen yeniden düzenlemesi süreçlerinden geçmektedir. Antijenleri tanıma süreci gerçekleştiğinde, adaptif bağışıklık sistemi tolerans veya bağışıklık yanıtı vermektedir. Tolerans süreci, vücutta halihazırda bulunan kendi antijenlerinin bir bağışıklık yanıtı oluşturmasını önleyen süreci ifade ederken, kendi olmayan antijenler ise uygun yanıt oluşturmaktadır. Tolerans süreci başarısız olursa, otoimmünite ortaya çıkmaktadır (Kurup & Pozun, 2022).

## **1.2 Otoimmünite**

Otoimmünite, bir bireyin, kendi dokusuna karşı yönlendirilen ve doku hasarına neden olabilecek ve bunun sonunda çeşitli hastalıklara yol açabilecek bir bağışıklık reaksiyonunu ifade etmektedir. Başka bir deyişle, insan vücudunun bağışıklık sisteminin kendi dokularını ve hücrelerini kendi olarak tanımlayamamasını ifade etmektedir. Sırasıyla, B lenfositleri ve T lenfositlerinin sorumlu olduğu hücresel ve humoral immün yanıtı, insan vücudunun kendi bileşenlerine, otoantijenlerine, patojenmiş gibi saldırılmaktadır (Rees, 1979).

Normal şartlar altında, bağışıklık sistemi, kendi ile kendi olmayanı ayırt etme özelliğine sahiptir. Fakat bazı durumlarda, lenfositler, otoimmün reaksiyonlar ile sonuçlanacak şekilde kendi hücrelerine veya dokularına karşı tepki göstermektedir. Genellikle bu durum, lenfositler yardımıyla baskılanmaktadır. Otoimmünite, her bir bireyde belirli bir dereceye kadar doğal bir şekilde ortaya çıkmaktadır ve çoğu bireyde hastalıklara yol açmamaktadır. Çünkü otoimmünite, karmaşık bir yapıya sahip olan bağışıklık sisteminin dengesinin sağlamasında önemli bir rol oynamaktadır. Bağışıklık sistemi, potansiyel patojenlere ve bunların oluşturabileceği tehditlere karşı koruyucu bir yanıt üretmektedir. Aynı zamanda, bağışıklık sistemi, kendi hücrelerine ve dokularına karşı da yanıt vermemeyi öğrenmektedir. Bu noktada, otoimmünite düzeyi, sağlıklı ve hastalıklı bireyler veya durumlar arasındaki hassas dengeyi de yansıtmaktadır.

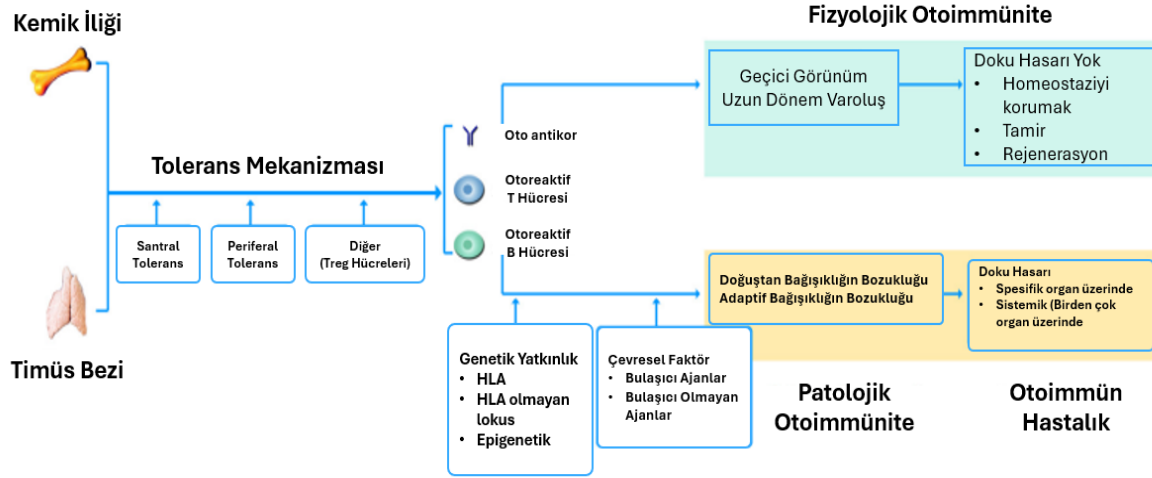
## **1.3 Otoimmün Hastalıklar**

Otoimmün hastalıklar, lenfositlerin baskılanmasından kaçınmasına müsaade edecek şekilde, normal bir şekilde ilerleyen kontrol sürecinin kesintiye uğraması ve vücutta bulunan doku ve hücrelerin kendi olarak tanınmadığı, bu sebeple saldırıya uğradığı durumlarda ortaya çıkmaktadır (Bolon, 2012).

Otoimmün hastalıklara sebep olan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamak ile beraber; virüsler, bakteriler, toksinler ve bazı ilaçlar, otoimmün hastalıkların gelişmesine kalıtsal olarak yatkınlığı olan bireylerde otoimmün sürecin ortaya çıkmasına sebep olabileceği öne sürülmektedir (De Luca & Shoenfeld, 2019). Toksik veya enfeksiyona sebep olabilecek olan ajanların başlattığı iltihaplanmanın vücutta ilgili hücrelerde ve dokularda otoimmün reaksiyon oluşturabileceği teorize edilmektedir. Otoimmün süreçler, kaynağı belirlenebilen veya belirlenemeyen bir tetikleyici sonucunda ortaya çıkabilir ve otoimmün bir yanıt dönüşebilir, bunun sonucunda da kalıtsal olarak yatkın bireylerde otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır (Carsons & Patel, 2023).

Otoimmün hastalıklar, çevresel koşullar ve genetik faktörlerin her ikisi tarafından da kontrol edilmektedir. Hem çevresel hem de genetik unsurlar, bağışıklık sisteminde bulunan hücrelerin genel kalitesini ve reaktivitesini etkileyerek otoimmüniteye ve bunun sonucunda oluşabilecek hastalıklara yatkınlığı artırma olasılığına sahiptir. Ayrıca, bu unsurlar, hangi antijenlerin ve bunun sonucunda hangi organların, bağışıklık saldırılarının hedefi olacağı belirlenmektedir. Antijen ve organların özgüllüğü, antijen işlenmesi ve sunumu, antijen ifadesi ve hedef organların durumu ve tepkisi gibi süreçler tarafından belirlenmektedir (Figür 1) (Banchereau et al., 2017).

Geçmişte yapılan çalışmalarda, otoimmün hastalıklar nadir olarak kabul ediliyordu. Fakat son dönemlerde yapılan ayrıntılı epidemiyolojik çalışmaların sonucunda, otoimmün hastalıkların nüfusun %3-5'ini etkilediği gösterilmiştir. Otoimmün hastalıklar arasında, hashimoto tiroidi (otoimmün tiroit hastalığı) ve Tip I diyabet hastalığı en yaygın olanlarıdır. En yaygın olanların yanı sıra, yaklaşık olarak 100 farklı otoimmün hastalık bulunmaktadır. Otoimmün hastalıkların büyük bir kısmı, zarar veren bağışıklık yanıtlarının hedef aldığı özel organlar veya dokulara göre sınıflandırılmaktadır. Bu otoimmün hastalıkların bazıları, sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi çoklu organları içeren, vücut genelinde yaygın olarak ifade edilen antijenlere karşı çeşitli immünolojik işlev bozukluklarını yansıtırken bazıları da primer biliyer siroz (PBC) gibi antijen spesifikliğini koruyarak geniş çapta ifade edilen antijenlerin tanınması bazen beklenmedik bir şekilde organa özgü işlev bozukluklarını yansıtmaktadır. Böylece, otoimmün sistemin karmaşık ve öngörülemez yapısı vurgulanmaktadır (L. Wang et al., 2015).



**Figür 1. Otoimmün hastalıkların oluşum süreci.** Santral tolerans ve periferel toleransın kontrolünün en sıkı olduğu durumlarda bile normal bireylerde küçük miktarlarda Otoreaktif T ve B hücreleri perifer bölgeye sızmaktadır. Ancak, toleransın bozulması için genetik bir yatkınlık veya çevresel tetikleyiciler olmadığı sürece, Otoreaktif hücreler zararsız kalmaya devam etmektedir. Bu durum, otoimmün hastalıkların genetik faktörler ve çevresel faktörlerin etkileştiği durumlarda ortaya çıktığının önemli bir kanıtıdır. Böylece, tedavi stratejilerinin gelişmesi ve hastalığın önlenmesi durumunda kritik bir yere sahiptir (L. Wang et al., 2015).

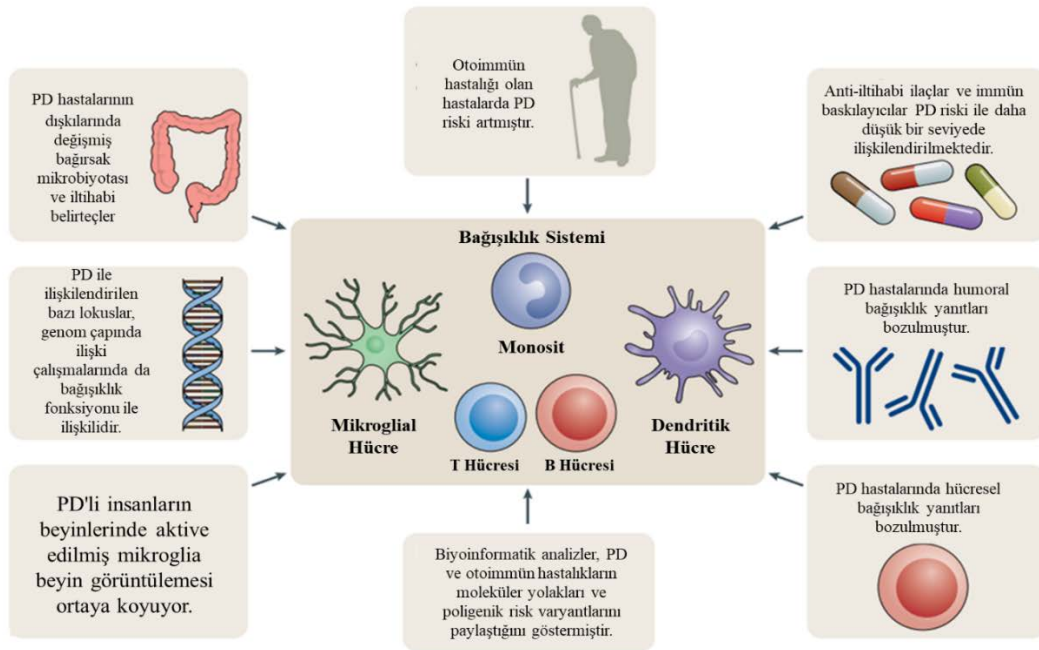
Otoimmün hastalıkların yaygınlığı ve neden olduğu ciddi sağlık sorunları göz önüne alındığında, bu hastalıkların her birini ayrı ayrı ele alarak detaylı bir şekilde incelemek gerekmektedir. Aşağıda, yaygın ve önemli otoimmün hastalıkların bazılarına dair açıklamalar yer almaktadır.

### 1.3.1 Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı (PD), ilk olarak 1817’de James Parkinson tarafından tanımlanan ve en yaygın nörodejeneratif bozukluklardan biri olarak bilinen bir hastalıktır (Parkinson, 2002). PD, beyinde normal şartlar altında nörotransmitter dopamin üreten beyin hücrelerinin ölmesiyle ortaya çıkan nörodejeneratif bir bozukluktur. Nörotransmitter dopamin üreten beyin hücrelerinin ölmesiyle beraber, beyin, hareketi kontrol etme yeteneğini kaybetmektedir. Bunun sonucunda da ellerde ve ayaklarda titreme gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. PD’nin progresyonu sonucunda, bu bireylerde yürüme ve konuşma yeteneklerini kaybetme gibi belirtiler ortaya çıkmaktadır. Hatta kronik ağrı, davranışlarda belirgin farklılıklar, depresyon, yorgunluk ve hafıza kaybı da yaşayabilmektedirler (Mutez et al., 2014).

Bağışıklık sisteminin anormal işleyişi, PD’ye yatkınlık ve progresyonunda kritik bir bileşen olarak öne sürülmektedir (Figür 2). Bu konudaki çalışmalar son on yıl içerisinde giderek daha fazla ilgili görmeye başlamıştır. PD’de bağışıklık sisteminin rolü, ön klinik kanıtlar ve bağımsız

klirik araştırmalar ile desteklenmektedir. Birtakım araştırmacılar, 2017 yılında yapılan bir araştırmada alfa-sinüklein adı verilen bir proteinin kümelenmelerinin, bazı T hücrelerinin yanlışlıkla beyin hücrelerine saldırmaya sevk ederek PD'ye sebep olabileceğini göstermiştir, bu da otoimmün sistemin PD'nin oluşumunda katkısı olabileceğine  ne sürülen ilk kanıttır (Sulzer et al., 2017). 2022'de yapılan başka bir çalışmada ise Parkinson hastalarının, alfa-sin kleini hedefleyen genlerle ilişkili ve sürekli iltihaba sebep olabilecek özgün bir gen imzasına sahip bellek T hücrelerine sahip olduğunu gösteren başka bir araştırma yayımlanmıştır (Dhanwani et al., 2022). Araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda PD'nin kısmen otoimmün hastalık olduğu da ortaya çıkarılmıştır (Tan et al., 2020).



**Figür 2. Parkinson hastalığında (PD) bağışıklık sisteminin varlığına dair kanıtlar.** PD'nin bağışıklık sistemi ile ilişkisi klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar doğrultusunda kanıtlar ortaya sunmaktadır (Tan et al., 2020).

### 1.3.2 Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), geniş bir otoantikor profili ile hücrenin çekirdeğine ait bileşenlere karşı antikorların üretimi ve farklı klinik semptomlar ile karakterize edilen otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (Y  et al., 2014). Doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sisteminin yukarı doğru düzenlenmesi, tamamlayıcı aktivasyon, bozulmuş apoptotik hücre temizlenmesi, immün kompleksler ile doku iltihabının karmaşık etkileşimi kendini idame ettiren bir otoimmün sürecin zirvesine ulaşmaktadır. Çoklu patojenik mekanizmalar, bu doğrultuda SLE olarak adlandırılan klinik fenotipler ile sonuçlanmaktadır (Fava & Petri, 2019).

SLE hastalarında görülen temel bulgular şu şekildedir; halsizlik, yorgunluk istemsiz kilo kaybı ve ateş. Fakat bu bulgular, SLE hastalığına özgün olmadığı için, fibromiyalji, depresyon, endokrinopati ve diğer bağ doku hastalıkları, vaskülit, inflamasyon, vaskülopati ve immün kompleks birikimi gibi diğer belirtiler, hastalığın patolojisinin belirlenmesinde göz ardı edilmemektedir (Mok & Lau, 2003). Bununla beraber, ultraviyole radyasyona maruz kalma, sülfonamid antibiyotikler, minosiklin ve anti-TNF ilaçlar gibi çevresel faktörler de tanı konulmasında önemli bir yere sahiptir (Lam & Petri, 2005).

Birçok doku ve organ SLE tarafından etkilenme olasılığına sahiptir. Bu sebepten dolayı, en sık görülen belirtiler arasında; artrit, cilt lezyonları, böbrek tutulumu, Raynaud fenomeni, merkezi sinir sistemine karşı tutulum, akciğer hastalıklarına eğilim, gastrointestinal hastalıklara yatkınlık, plevral iltihaplanmalar, miyokardit, perikardit, tromboflebit, miyozit, lenfadenopati bulunmaktadır (Lam & Petri, 2005).

SLE'nin kesin etiyolojisi bilinmemekle beraber, özellikle çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlarda hastalık riski daha yüksektir (Fava & Petri, 2019). Bununla beraber, SLE, afrika kökenli amerikalılarda ve latin kökenli kadınlarda, daha yaygın bir şekilde gözlenmektedir. Hastalık ise, hastaların birinci derece akrabaları arasında çok daha sık gözlemlenerek aile birikimi sonucunda oluşmaktadır (Mok & Lau, 2003). SLE hastalarının çoğunda genetik yatkınlık faktörlerine bakılmadan, sporadiktir. Böylece, kaynağı bilinmeyen ve çevresel faktörlerin beraber sorumlu olabileceğini düşündürmektedir (Mok & Lau, 2003).

### **1.3.3 Sjögren Sendromu**

Sjögren sendromu (SjS), tükürük ve gözyaşı bezleri başta olmak üzere, ekzokrin bezlerin etkilendiği, üst solunum yolu, orofarinks ve kadınlarda vajina da dahil olmak üzere inflamasyona sebep olma eğiliminde bulunan kronik bir otoimmün hastalık olarak tanımlanmaktadır (Brito-Zerón et al., 2016). SjS, etkilenmiş olduğu ekzokrin bezlerin infiltratları ile ilişkilendirildiğinden dolayı sistemik bir hastalıktır. Primer SjS hastalığı genelde, sicca semptomları ile kendini göstermektedir. Sicca, tükürük ve gözyaşı bezlerinin inflamasyonun bir sonucu olarak özellikle gözlerde ve ağızda olmak üzere mukozal bölgelerde kuruluk gibi belirtiler ile ortaya çıkmaktadır (Delaleu et al., 2005). SjS'den etkilenen bireylerden bazıları ise, ekstra-glandüler semptomlar da geliştirmektedir. Kısaca, gözyaşı ve tükürük bezlerinden farklı farklı organlarda semptomların çıkması demektir. Bu semptomlar arasında, akciğer, cilt bariyeri, gastrointestinal sistem, böbrek ve sinir sistemi bulunmaktadır

SjS, genellikle, SLE ve romatoid artrit (RA) gibi farklı otoimmün hastalıklar ile ortaya çıkmaktadır (Carsons & Patel, 2023).

SjS, ekzokrin dokularda bulunan mononükleer hücreler tarafından sızılmasını ve ribonükleoprotein parçacıkları olan SS-A/Ro ve SS-B/La'ya karşı otoantikörlerin bulunmasını içeren karmaşık bir patolojiye sahip romatizmal otoimmün hastalıktır. Bu noktada, tükürük ve gözyaşı bezleri, T hücre aracılı kronik inflamasyonun ana hedefleridir. Böylece, bu bezler atrofiye uğramaktadır ve fonksiyonlarını tam olarak yerine getirememektedir (Mavragani & Moutsopoulos, 2014).

SjS, nadir bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Yaygınlığı, RA'nın yaklaşık yarısı kadardır. Bu oranda, nüfusun %0,5 ile %1,0'ına karşılık gelmektedir. SjS, her yaştan bireyi etkileyebilme olasılığına sahiptir, genellikle belirtilerin ise 44 ila 55 yaş arasından ortalarında çıktığı gözlemlenmektedir. SjS, genellikle yetişkin bireylerde gözlemlenirken, nadir de olsa çocuk vakalarda bildirilmiştir. Bu noktada, yaygınlık açısından, coğrafi ya da ırksal bir eğilimi bulunmamaktadır (Carsons & Patel, 2023).

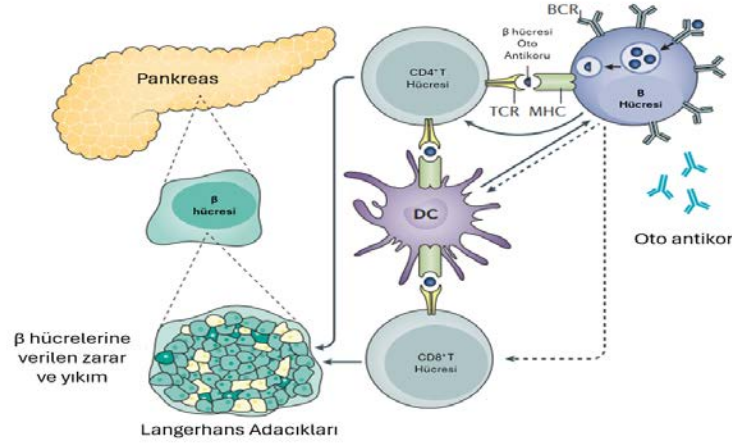
#### **1.3.4 Tip 1 Diyabet**

Tip 1 Diyabet, pankreasta bulunan beta hücrelerinin fonksiyonunun bozulması sonucunda ortaya çıkan insülin eksikliğinin bir sonucu olan artan kan glukoz seviyeleri (hiperglisemi) ile karakterize edilmiş olan kronik bir otoimmün hastalık olarak tanımlanmaktadır (Pociot & McDermott, 2002). Tip 1 diyabet hastalığı, genellikle ailesel öyküye sahip olmayan bireylerde gözlemlenmektedir. Tip 1 diyabet ile savaşılan bireylerdın yalnızca %10 ila %15'inde birinci veya ikinci derece bir akrabasında bu hastalığın olduğu gözlemlenmektedir. Genellikle, nüfusun %0,4'ünde gözlemlenirken, çocukların yaklaşık olarak %6'sında, kardeşlerin yaklaşık olarak %5'inde ve tek yumurta ikizlerinin yaklaşık %50'si bu hastalığa yakalanma olasılığına sahiptir (Paschou et al., 2018).

Genom ölçekli yapılan çalışmalarda ve meta-analizlerde, 50'den fazla tip 1 diyabete sebep olabilecek genetik risk faktörü tespit edilmiştir. Tip 1 diyabete eğilim gösteren ana genler; insan lökosit antijeni (HLA) olarak tanımlanan ve kromozom 6 üzerinde bulunan majör doku uygunluk kompleksi bölgesi içinde bulunmaktadır. HLA kompleksine ait polimorfik alelleri %40 ila %50 oranında tip 1 diyabetin oluşumundan sorumludur (Paschou et al., 2018).

Hastaların büyük bir çoğunluğunda, yaklaşık olarak %70 ila %90 oranında, beta hücrelerinin kaybı ile ilişkilendirilen Tip 1 Diyabet ile bağlantılı otoantikörlerin oluşumu sonucu

otoimmünite oluşması ile gözlemlenmektedir. Bu hastalar genelde, otoimmün Tip 1 Diyabet olarak tanımlanmaktadır. Daha küçük bir hasta grubunda ise, herhangi bir oto antikor veya immün yanıt tespit edilememesiyle beraber beta hücrelerinin fonksiyonlarının bozulmasının sebebi de bilinmemektedir, bu da idiyopatik tip 1 diyabet olarak tanılandırılmaktadır (Figür 3) (Katsarou et al., 2017).



**Figür 3. Tip 1 Diyabet Hastalığının Patogenezi.** Tip 1 Diyabet hastalığı immün aracılı bir hastalıktır. Aktive olmuş B hücreleri, CD8<sup>+</sup> T ve CD4<sup>+</sup> T hücreleri ile dentritik hücreler (DC) etkileşime girmektedir. B hücreleri ve dentritik hücreler tarafından antijen sunumu, β-hücre spesifik T hücrelerinin aktivasyonunu tetiklemektedir. Ayrıca, B hücrelerinin β-hücrelerine ait oto antijenlerine maruz kalması belirti göstermeyen hastalığın biyobelirteçleri olarak hizmet veren Langerhans adacık hedefli oto antikorların üretilmesine sebep olmaktadır. BCR, B hücre reseptörünü, TCR T hücre reseptörünü temsil etmektedir (Katsarou et al., 2017).

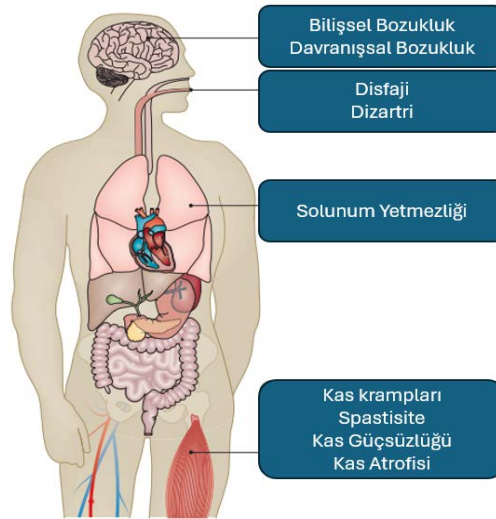
### 1.3.5 Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS) Hastalığı

Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), motor nöronları etkileyen nörolojik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Beyin ve omurilikte görev yapan motor nöronlar, istemli kas hareketlerini ve solunumu kontrol eden sinir hücreleridir. Burada görev yapan motor nöronlar bozulup işlevini yitirdikçe kaslara iletim yapmayı durdurmaktadırlar (Boillée et al., 2006). Bunun sonucunda, kaslar zayıflamaya başlamaktadır. Ayrıca, kaslar seğirmeye ve erimeye başlamaktadır. Hastalık ilerledikçe, ALS’li hastalarda beyin, konuşma, çiğneme gibi fonksiyonların bozulması meydana gelmektedir. ALS progresif bir hastalık olduğundan dolayı, hastalar, solunumu başlatma ve kontrol etme yeteneğini de kaybedilmektedir (Figür 4) (Hardiman et al., 2017).

ALS’ye özgün nöronal ölüm mekanizmasının patolojisi tam olarak bilinmemektedir (Pagani et al., 2011). Tam olarak bilinmemesi ile, hücre içinde Ca<sup>+2</sup> konsantrasyonunda artış, glutamat eksitotoksitesi, serbest radikallerin üretilmesi ve otoimmünite gibi belirli faktörlerin bir araya gelmesiyle oluşumu gibi sebepler bulunmaktadır. Potansiyel mekanizmaların genellikle ayrı bir şekilde incelenmesine rağmen, nöronal ölümlerin sebebi paralel veya bir dizi olayın bir araya

gelmesiyle oluřtuđu dűřűnűlmektedir. Örneđin,  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda artıř, glutamat salınımındaki artıřa ve serbest radikallerin üretimine sebep olabilir. Bunun bir sonucu olarak  $Ca^{+2}$  konsantrasyonunda artıř miktarı da fazlalařabilmektedir (Grosskreutz et al., 2010).

ALS, risk faktörleri arasında yař, biyolojik cinsiyet, ırk ve etnisite yer almaktadır. ALS hastalığı, her yaşta ortaya çıkabilirken, belirtiler 55 ila 75 yař arasında gelişmektedir. Kadınlara göre erkekler de ALS'nin ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Fakat, yař ilerledikçe, her iki cinsiyet arasında hastalığın ortaya çıkma olasılığı eşitlenmektedir. Yař, biyolojik cinsiyet, etnisite ve ırk gibi faktörlerin dışında, askeri veterinerler, ALS'nin görülme olasılığının yüksek olduğu bir grup olarak kabul edilmektedir. Fakat, bunun altında yatan temel sebep tam olarak  oz mlenememekle beraber, çevresel toksinler, pestisitler ve kurşun gibi faktörlere maruz kalmalarından kaynaklanabileceği dűřűn lmektedir. ALS hastalığının ortaya çıkmasında yaklaşık %10'luk bir kesimde kalıtsa olup, *C9orf72* ve *SOD1* genlerindeki mutasyonlarında ALS vakalarına sebep olabileceği öne sürülmüştür (Lattante et al., 2012).



**Figür 4. ALS hastalığının klinik belirtileri.** Kas zayıflığı ve yutma gücülüğü (disfaji) gibi motor belirtiler ALS'nin temel klinik belirtileri olarak tanılandırılrsa da, hastaların yarısından fazlasında bilişsel bozukluk gibi motor olmayan belirtiler bulunmaktadır. Dizatri; konuşmada zorluk, spastisite; sinir sisteminden kaynaklanan hareket bozukluğu (Hardiman et al., 2017).

### 1.3.6 Vitiligo

Vitiligo, melanositlerin seçici kaybı ile karakterize edilen deri depigmentasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Deri depigmentasyonu sonucunda, etkilenen bölgelerde pigmentin seyrelmesine yol açmaktadır (Nordlund & Lerner, 1982). Vitiligoda, karakteristik bir lezyon olarak şu şekilde tanımlanmaktadır; belirgin kenarları olan ve tamamen amelanotik, tebeşir beyazı ve pullanma görünümünde olmayan. Vitiligo hastalığının patogenizinde, yapılan son

çalışmalarda önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu alışmalar sonucunda ise vitiligo otoimmün bir hastalık olarak sınıflandırılmaktadır. Genellikle, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilendirilmekle beraber oksidatif stres, metabolik faktörler ve hücre ayrılma anomalileri de vitiligo ile ilişkilendirilmektedir (Bergqvist & Ezzedine, 2020).

Vitiligo, dünya genelinde en yaygın görülen deri depigmentesasyon bozukluğu olarak tanımlanmaktadır. Yetişkinler ve çocuklar arasında yaklaşık olarak %0,5-2 oranında görülmektedir. Vitiligo hastalığı, tüm cilt tiplerinde ve farklı etnik gruplar arasında herhangi bir fark olmadan ortaya çıkmaktadır (David Njoo & Westerhof, 2012).

Vitiligo, melanositlerin kaybı ile karakterize edilmiş multi faktörlü bir bozukluktur. Melanositlerin kaybı için birçok mekanizma öne sunulmuştur, bu mekanizmaların arasında; genetik faktörler, oksidatif stres, inflamatuvar mediatör oluşumu, otoimmün tepkiler ve melanositlerin ayrılma mekanizmaları bulunmaktadır. Vitiligo oluşumunda hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sisteminin etkili olduğu gözlemlenmektedir. Vitiligo patogenizinin fenotipe yansımadaki etkileri açıklamak için bahsedilen faktörler hiçbir zaman tek başına yeterli değildir fakat otoimmün sistemin vitiligo oluşumunda etkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Melanosit yıkımı için birkaç farklı mekanizma rol oynamaktadır. Hücrelerin dejenarasyonu ve immün saldırı bu mekanizmalar olarak sınıflandırılmaktadır. “Kesişme teorisi” veya “entegrasyon teorisi” olarak adlandırılan birden farklı mekanizmanın melanosit kaybına yol açabileceğine katkı sağlayabileceğini ve bunların sonucunda aynı klinik sonucu doğurabileceğini öne sürmektedir (Kemp et al., 2001).

### **1.3.7 Multipl Skleroz**

Multipl Skleroz (MS), çoğunlukla genç erişkinleri etkileyen, travma oluşmaması durumunda bile sakatlık yaratan hastalıklardan biridir. MS hastalığı karmaşık bir patogeneze sahiptir. MS hastalığı, birçok farklı gen hastalığına eğilimi arttırmaktadır. Bununla beraber, çevresel faktör olarak D vitamini veya ultraviyole B ışığına maruz kalma, obezite, sigara ve Epstein-Barr virüsünden (EBV) kaynaklı oluşabilecek bir enfeksiyon da hastalığına yatkınlığı arttırmaktadır (Dobson & Giovannoni, 2019).

MS hastalığı, omurilik ve beyinde ilerleyen, inflamatuvar ve kronik bir rahatsızlıktır. MS hastalığında inflamatuvar plak başlıca patolojik belirteçtir. MS hastalarının, beyinde oluşan lezyonlarında inflamatuvar hücreler gözlemlenmektedir. Bununla beraber, hayvan modelleri kullanarak yapılan deneylerin sonucu olarak MS hastalığının miyelin antijenlerine karşı patojenik T hücresi yanıtları ile aracılığı olduğu ve bunun bir sonucu olarak nörodejeneratif bir

sürece yol açtığı hipotezi ortaya atılmıştır. Otoimmün T hücreleri, kan-beyin bariyerini aşarak başta merkezi nöronlar ve miyelin kılıflar olmak üzere aksonlara da zarar verdiği görülmüştür (Lassmann, 2018). Bu noktada, MS'in temel morfolojik özelliği, demiyelinizasyon alanında iletimin yavaşlamasına sebep olmasıdır (Fletcher et al., 2010).

MS hastalığının yaygınlığı büyük ölçüde değişkenlik göstererek Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da yüksek oranlarda gözlemlenirken, Sahra Altı Afrika'da ve Doğu Asya bölgelerinde düşük oranlarda gözlemlenmektedir. Bununla beraber, cinsiyet, genetik yatkınlık da MS eğilimin de önemli bir rol oynamaktadır (Leray et al., 2016).

### **1.3.8 Romatoid Artrit**

Romatoid artrit (RA), kronik olarak inflamatuvar süreç ile ilişkili sistemik otoimmün bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. RA, hem eklem hem de eklem dışı organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açabilmektedir. Bunlar arasında; böbrek, akciğer, kalp, sindirim sistemi, sinir sistemi, cilt ve göz bulunmaktadır. RA'nın çeşitli tipleri incelenmiştir ve bunlar da şu şekilde sınıflandırılmıştır; otoimmün süreçler sonucunda oluşan inflamatuvar artritler, osteoartrit (inflamasyon içermeyen artritler), viral veya bakteriyal patojen (*Neisseria gonore*, *Staphylococcus aureus*, Enterovirus, Parvovirus) sonucunda oluşan artritler, kristal birikimi (gut hastalığı, bazik kalsiyum fosfat hastalığı, yalancı gut hastalığı) sonucunda oluşan artritler (Radu & Bungau, 2021).

Eklem zarı adı verilen sinovyumda inflamasyonun yanı sıra pannus adı verilen agresif doku cephesi yerel eklem yapılarını işgal eder ve ardından yok eder. Normal şartlar altında, hücresiz bir yapıya sahip olan sinovyum, RA hastalığında, B hücreleri, makrofajlar ve CD4+ T hücreleri tarafından sızıntı yapılır ve bazı durumlarda germinal merkezler lenfoid agregat oluşumuna yol açmaktadır. Kan damarları tarafından üretilen immün komplekslere katkıda bulunan plazma hücreleri, romatoid faktör (RF), antisiylik sitrulinize peptit (anti-CCP) antikoru gibi antikorlar üretmektedir. Fakat bu antikorlar olmadan da RA hastalığının gelişimi mümkündür. Makrofajlar da hastalıklı eklem zarına hastalığın erken dönemlerinde göç ederler, böylece artmış makrofaj türevi hücreler ve damar iltihapları da belirginleşmektedir. Eklem zarı dokusuna sızan lenfositler, esas olarak CD4+ T hücreleridir. Lenfositler ve makrofajlar, eklem zarında tümör nekroz faktörü-alfa gibi pro-inflamatuvar kemokinler ve sitokinler üretmektedir. Böylece, salınan inflamatuvar mediatörler ve çeşitli enzimler, RA'nın belirtileri olan eklem fonksiyonlarında bozulma, kemik ve kıkırdak yıkımına katkıda bulunmaktadır (McInnes & Schett, 2011).

RA, çocukları, kadınları ve erkekleri her yaşta etkilemektedir. Fakat, kadınlarda görülme olasılığı 2-3 kat daha fazladır. RA, hastalığı yaş ilerledikçe daha yaygın gözlemlenme eğilimindedir, en sık ise 60-70 yaş aralığında gözlemlenmektedir (Black et al., 2023). RA, binlerce yıl önce, erken Kızılderili nüfusunda gözlemlenmiştir, fakat Avrupa’da 17. Yüzyıla kadar ortaya çıkmadığı görülmüştür (Firestein, 2003).

#### **1.4 Transkriptomik**

Ribonükleik asitler (RNA), nükleotitlerin lineer zincirlerinden oluşan ve çeşitli biyolojik ve hücrel işlevlere sahip makromoleküller olarak tanımlanmaktadır. RNA’lar genellikle iki temel özelliğe sahiptir: ya kritik düzenleyici veya katalitik rol oynarlar ya da protein sentezi için şablon olarak hizmet ederler. Belirli bir doku veya hücreden, belli bir zamanda ve mekandaki tüm RNA’ların aktiviteleri ve miktarı transkriptom olarak adlandırılmaktadır. Transkriptom, hücre içerisindeki moleküler aktiviteye genel bir bakış açısı sunmanın yanı sıra, insan fizyolojisi ve patolojisi üzerinde de etkili olmaktadır (Liang, 2013).

Transkriptomik çalışmalar, transkriptomun incelenmesi yoluyla daha detaylı bir anlayış sağlar. Transkriptom, belirli bir hücre veya dokudan, belirli bir fonksiyonun gerçekleştiği durumda veya gelişim aşamasında üretilen tüm RNA’ların toplamı olarak tanımlanır. Transkriptom, genetik materyalin DNA’dan proteine aktarılmasında düzenleyici rol oynayan haberci RNA (mRNA) ve protein sentezini, çeşitli hücrel fonksiyonları ve gen ifadesinin düzenlenmesinden sorumlu olan kodlamayan RNA’yı (ncRNA) içerir. Bu doğrultuda, transkriptomun anlaşılması, dokuların ve hücrelerin fonksiyonlarını ve organizmaların faaliyetlerinin incelenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Lin et al., 2019).

Herhangi bir transkriptomik ölçüm teknolojisi mevcut değilken, bireysel transkriptler üzerinde farklı çalışmalar yürütülmüştür. 1970’lerin sonlarına doğru, ipek böceğine ait mRNA elde edilmiş ve tamamlayıcı DNA’ya (cDNA) dönüştürülerek saklanmıştır. Oluşturulan kütüphanelerden elde edilen transkriptlerin dizilenmesi için sınırlı verimliliğe sahip Sanger dizileme yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Sanger dizileme yöntemi, Solexa/Illumina gibi sentez yoluyla dizileme yöntemleri çıkana kadar en yaygın kullanılan yöntemlerden biri olarak kalmıştır (Lowe et al., 2017).

Transkriptom kelimesi, ilk olarak 1990’lı yıllarda literatürde kullanılmıştır ve transkriptomik çalışmalar ilk olarak bu yıllarda başlamıştır. 1995 yılında ise mikrodiziye dayalı transkriptomik yöntemlerden biri olan Gen Ekspresyonunun Seri Analizi (SAGE) geliştirilmiştir. Bu yöntem, düşük verimli Sanger dizileme yöntemi ile birleştirilmiş rastgele transkript parçalarının

dizilenmesiyle çalışıyordu. Bu yöntemde transkriptlerin dizileri belirlenerek bilinen genlerle eşleştirilmiştir. Ancak, bu yöntem, tüm transkriptlerin daha yüksek verimle dizilendiği mikrodizi yöntemlerinin keşfedilmesiyle geride bırakıldı (Lowe et al., 2017).

Nispeten daha çağdaş olan teknikler olarak tanımlandırılan mikrodizi ve RNA dizileme teknolojileri 1990'lı yılların sonuna doğru geliştirildi. Mikrodizi teknolojisi, belirli transkriptlerin miktarlarını ölçen bir yöntem olarak 1995 yılında literatürde bahsedilmeye başlanmıştır. Geçmişteki yöntemlere kıyasla, mikrodizi teknolojisi binlerce transkripti aynı anda analiz etmeyi mümkün kılarak, gen başına olan maliyetleri ve iş gücünü önemli derecede azaltmıştır (Lowe et al., 2017).

Yeni Nesil Dizileme (NGS) teknolojileriyle RNA dizileme (RNA-seq), transkriptlere ait tamamlayıcı DNA'ların dizilenmesini ifade eder ve bu yöntemde her bir transkriptin sayımından elde edilen bolluk bilgisi kullanılmaktadır. RNA-seq, yüksek verimli dizileme teknolojilerinin temelini oluşturarak geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Erken dönemde RNA-seq çalışmaları, 2006 yılında bir biyoteknoloji şirketine ait dizileme teknolojisini kullanarak 105 transkriptin dizilmesiyle yayımlanmıştır. RNA-seq, 2008 yılında, Solexa/Illumina teknolojileri ile 109 transkriptin kaydedilmesine olanak tanıdığına daha popüler bir hale gelmiştir. RNA-seq teknolojisi, insan transkriptomlarının tam ve doğru bir şekilde kantitatif olarak değerlendirilmesini sağlamıştır (Lowe et al., 2017).

RNA dizileme, ilgilenilen alandaki bir örnekte, doku parçası veya bu dokudan ayrılmış hücre, tüm transkriptomu tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir. RNA dizileme teknolojisinde, öncelikle RNA önyargısız bir şekilde izole edilir ve tamamlayıcı DNA'ya transkribe edilir. Sonrasında ise yeni nesil dizileme (NGS) ile uyumlu hale getirmek amacıyla belirli adaptörlere bağlanır ve bu şekilde elde edilen veriler biyoinformatik yöntemlerle analiz edilir (Jäkel & Williams, 2020).

Kronolojik olarak, transkriptom analizlerine olan güvenilirlik mikrodizi teknolojisinin geliştirilmesi ve insan genomunun tamamının dizilenmesi ile sağlanmıştır ve yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıçta DNA, mRNA ekspresyonu mikrodizi teknikleri ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (Real-Time PCR) teknikleri ile ölçülüyordu. Ancak, mikrodizi teknolojisinin hassasiyet oranı diğer tekniklere kıyasla daha düşüktür ve Real-Time PCR yöntemi ise oldukça pahalıdır ve gen ekspresyonunun genom genelinde incelenmesi için kullanılmamaktadır. Mikrodizi teknikleri, hibritleşme temelli olup, sadece daha önceden karakterize edilmiş transkriptlerin miktarını ölçebilir. Bu nedenle, sadece bilinen

diziler ve genler hakkında bilgi verirler. Buna karşılık, RNA dizileme (RNA-seq) teknolojisi, böyle bir kısıta sahip değildir ve tüm transkriptomun tam dizilenmesini sağlar (Rao et al., 2019). RNA-seq, yeni RNA dizilerini, düşük bollukta olan transkriptleri tespit edebilir, böylece gen ekspresyonunun daha geniş ve doğru bir şekilde profillenmesine olanak tanımaktadır. Daha hızlı ve daha ucuz olarak tanımlanan yeni nesil dizileme (NGS) teknolojileri, gen ekspresyonunun yüksek verimli bir şekilde profillenmesini, kodlanmayan RNA'ların keşfedilmesini ve genom anotasyonunun keşfinde önemli bir yer sunmaktadır. NGS teknolojisine yönelik artan çalışmalar, tanı koyma ve araştırmada yüksek verimli örnek işlemeye de olanak sağlamaktadır. Günümüzde devam eden biyoloji, tıp ve biyoteknoloji araştırmaları, hücrenin ve dokunun fizyolojisini, hücresel durumu ve hücre içerisindeki aktiviteyi incelemek için hızlı transkriptom veya genom ölçeğinde analiz teknolojilerine ihtiyaç duymaktadır. Mikrodizi teknolojisi, RNA miktarı, dizi bilgisi ve transkript seviyelerinin kantitatif ölçümü açısından sınırlamalara sahipken, RNA dizileme teknolojisi modern analizlerde sınırsız imkân sunmaktadır (Mutz et al., 2013).

### **1.5 Metabolik Yolaklar ve Metabolik Yolakların Analizi**

Metabolizma, yaşamsal süreçleri yönlendiren kimyasal bir parçadır. Çok hücreli veya tek hücreli organizmalar, binlerce organik bileşiği, geniş bir taşıma süreci ve enzimatik tepkime repertuarı kullanarak çeşitli biyomoleküllere dönüştürmektedir. Metabolik yolak, hücre içindeki biyokimyasal reaksiyonların ardışık dizilimi olarak tanımlanır ve belirli bir son ürün veya işlev elde etmek için işlev görür. Organizmalar veya en temelde hücreler, metabolitlerin geniş yol haritası boyunca işlenmesini ve dağıtımını yönlendirmekten sorumludur. Vücutta bu mekanizmayı anlamaya çalışırken, hücre mühendisliği kapsamında metabolik yolakları manipüle edilmeye ve aynı zamanda kullanılmaya da çalışılmaktadır. Belirli yolakların performansını artırmak, ticari olarak faydalı çeşitli biyokimyasalların üretimi için yeni yolaklar geliştirmek ve antibiyotikler aracılığıyla yolakları ortadan kaldırıp bakteriyel enfeksiyonları kontrol altına alarak mikroorganizmaların büyümesini etkili bir şekilde durdurmak, hücre mühendisliğinin hedefleri arasındadır. Hücrelerin metabolik hedeflerine nasıl ulaştığını anlamak veya bir organizmanın üretim yeteneklerini artırmak, yok etmek veya yaratmak için metabolik yolakların analizi gerekmektedir. Çeşitli amaçlarla hücreyi manipüle etmek için hücre veya organizmaya ait metabolik ağın yapısal tasarımı ve yeteneklerini anlamak, hücre mühendisliği alanındaki gelişmeler için avantajlıdır (Schilling et al., 1999).

Metabolik yolakların analizi, metabolik mühendislik ve biyoteknoloji alanında post-genomik dönemde önemli bir yere sahiptir. Bu analizler, hücresel metabolizmanın daha iyi anlaşılmasına

olanak tanıyarak manipölasyon için olası hedeflerin belirlenmesinde kritik bir rol oynar. Metabolik yolların tahmin edilmesi ve hücrel metabolizma mekanizmalarının anlaşılabilmesi için analiz metodolojileri, araçlar ve algoritmaların geliştirilmesi post-genomik dönemde zorunlu hale gelmiştir. Özellikle metabolik yolların matematiksel modellemeleri, hücrel işlevlerin temel prensiplerine içgörüler sunarak sanal bir laboratuvar ortamı sağlar. Bu modeller, metabolik akı dağılımlarını simüle etmek için kullanılır ve böylece hücrel metabolizmanın dinamikleri daha iyi anlaşılır. Moleküler etkileşimlerin kinetiğini daha derin bir şekilde anlatan ağ modelleri oluşturmak, metabolik yolların analizlerinde kullanılan görselleştirme araçlarındaki ilerlemelerle mümkün kılınmaktadır. Bu da sistem biyolojisi uygulamalarının hızlandırılmasını, deneysel tasarımlar ve modellere dayalı simölasyonlarla sağlar. Ayrıca, birçok organizmanın genom dizilerinin elde edilmesi, genom ölçekli metabolik modellerin (GSMM) geliştirilmesine olanak tanımıştır. GSMM, bir organizmanın tüm genomunun biyokimyasal ağlarını ve metabolik yollarını kapsayan modellerdir. Bu modeller, hastalık süreçlerinde değişen hücre metabolizmasına karşı ilaç keşiflerinde de kullanılabilir. Metabolik mühendislik ve bu alanda uygulanan analizler, metabolizmanın sistemsel bir görünümünden büyük ölçüde faydalanmaktadır. Metabolik yolların analizi, organizmaların biyokimyasal süreçlerinin anlaşılmasında ve bu süreçlerin manipüle edilmesinde temel bir araçtır (Tomar & De, 2014).

## **1.6 Genom Ölçekli Metabolik Modelleme**

Mikroorganizmalar, metabolik süreçlerini karmaşık şekillerde gerçekleştirirler ve bu süreçler, bilgisayar araçları kullanılarak tahmin edilebilir ve modellenmektedir. Bilgisayar araçlarından biri olan kısıtlamaya dayalı yeniden yapılandırma ve analiz araç kutusu (constraint-based reconstruction and analysis, COBRA Toolbox), MATLAB ortamında kullanılmak üzere tasarlanmış bir masaüstü yazılım paketidir. COBRA Toolbox, Genom Ölçekli Metabolik Modelleri (GSMM) kullanarak mikroorganizmaların metabolik ağlarını analiz eder ve simüle eder. GSMM, bir organizmanın tüm genomunun biyokimyasal ağlarını ve metabolik yollarını kapsayan modellerdir ve bu modeller, hücrel metabolizmanın dinamiklerini anlamak ve optimize etmek için kullanılır. COBRA Toolbox, genom ölçeğinde metabolik ağlara kısıtlamaya dayalı analizler uygulayarak hücrel davranışların niceliksel olarak tahminlerini sağlamaktadır (Becker et al., 2007). Moleküler sistemler biyolojisi verilerini bütünleşik bir şekilde analiz ederek fizikokimyasal ile biyokimyasal olarak mümkün fenotipik durumları nicel olarak tahmin etmek için moleküler bir çevre de sunmaktadır. COBRA Toolbox, biyolojik,

biyomedikal ve biyoteknolojik araştırmalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Heirendt et al., 2019).

COBRA Toolbox, dinamik optimal büyüme ve durağan durum analizini, metabolik sistem içerisinde ağ modüllerinin tanımlanmasını ve görselleştirilmesini, metabolik ağların dayanıklılığını anlamaya yönelik kapsamlı analizleri, metabolizma üzerindeki gen silmelerinin etkilerinin incelenmesi, metabolomik, transkriptomik, proteomik ve termokimyasal verilerin ağ entegrasyonunun desteklenmesi gibi çeşitli tahminsel hesapları kolaylaştırmaya yardımcı olmaktadır (Becker et al., 2007).

COBRA Toolbox içerisinde bulunan metotların birleştirilmesi ve çeşitlendirilmesi ile biyokimyasal ağların yeniden yapılandırılmasını ve modellemesini kapsayacak şekilde işlevselliğini genişletmiştir. COBRA Toolbox’a gelen son güncelleme ile metabolik ağlar görselleştirilebilir, kullanıcının biyolojik olarak alakalı yüksek kaliteli bir model oluşturmasını sağlarken yeni tahminler ile hipotez üretimine olanak tanımaktadır (Heirendt et al., 2019).

#### **1.6.1 Metabolizma ve Ekspresyon ile Düzenlenen Gen İnaktivitesi Algoritması**

Genom ölçekli metabolik modeller, belirli bir organizmadaki tüm bilinen metabolik reaksiyonları ve genleri içerecek şekilde yeniden yapılandırılmaktadır. Yeniden yapılandırılmalar, organizmada herhangi bir zamanda işlev gören metabolik tepkimelerin bir üst kümesini temsil etmektedir. Kısıtlamaya dayalı modelleme çalışmalarında, göz ardı edilen yönlerden biri ise hücre içerisinde enzim aktivitesinin düzenlenmesidir. Özellikle, hücre içerisindeki transkripsiyonel düzenleyici süreç, herhangi bir zamanda enzim aktivitesi içerisinde mümkün olan enzimlerin bir alt kümesini seçme rolü oynamaktadır. Bu seçici süreç, çeşitli fizyolojik koşullar altında hücrenin gerçek metabolik yeteneklerini anlamak için kritik bir role ve öneme sahiptir. Genom ölçeğinde yeniden yapılandırılmalarını bağlama özgü modeller için spesifik metotlar, belirli bir durum için *in silico* modellemeye yardımcı olacaktır. Örneğin, E-flux (Colijn et al., 2009), iMAT (Zur et al., 2010), tINIT (Agren et al., 2012), ve FASTCORE (Vlassis et al., 2014), gibi veri entegrasyon yöntemleri, farklı veri türlerini metabolik modellerle bütünleştirerek bağlama özgü modellerin oluşturulmasını sağlamaktadır. Gene Inactivity Moderated by Metabolism and Expression (GIMME) algoritması, niceliksel gen ifadesi verilerini ve bir veya daha fazla varsayımsal metabolik hedefi kullanarak, mevcut olarak bulunan verilerle tutarlı bir şekilde bağlama özgü yeniden yapılandırılmış bir model üretmektedir. Ayrıca, GIMME algoritması, gen ekspresyon veri kümesinin belirlenmiş bir metabolik hedef ile tutarlılığını niceliksel olarak ölçebilmek için tutarsızlık skoru da

sağlamaktadır. GIMME algoritması ile ekspresyon profillemesi verilerinin mevcut olduğu koşullara özgü metabolik modeller üretmek mümkün hale gelmiştir (Becker & Palsson, 2008a).

### **1.6.2 Metabolik Ağlarda Örneklem Oluşturma (Sampling)**

Kısıtlamaya dayalı birçok metot, biyolojik olarak ilgi çekici akı dağılımlarını bulmak için önerilmektedir. Akı Denge Analizi (FBA), biyolojik olarak ilgili bir amaç fonksiyonu tanıtır ve bu amacı optimize eden bir akı dağılımı bulmak için lineer programlama (LP) kullanarak başarılı bir kısıtlamaya dayalı metot olarak bilinmektedir. FBA, tek hücreli türler için, maksimum büyüme gibi iyi tanımlanmış bir amaç fonksiyonu için faydalı olmuştur. FBA, çeşitli deneysel durumlarda, muhtemel fenotipleri ve yan ürün oluşumlarını belirlemek için başarıyla uygulanırken, genellikle altta yatan iç akı durumlarını belirlemek için yetersiz kalmaktadır (Megchelenbrink et al., 2014).

Ağdaki her reaksiyona ait ulaşılabilir akı değerlerinin tahmini bir olasılık dağılımını elde etmek için genellikle üniform örneklem oluşturma metotları kullanılır. Böylece, ağ içerisinde bulunan her reaksiyona ait akı için tahmini bir olasılık dağılımı elde edilmektedir. Bunun için hızlı bir algoritma olarak tanımlanan vur-kaç (“hit-and-run”) (HR) algoritması, çözüm alanı içerisinde kalan bir sonraki bölgeye ulaşmak için rastgele bir yön ve bu yönde rastgele bir adım büyüklüğü seçerek örnekleri tekrarlayarak toplamaktadır. Metabolik ağların düzensiz şekilde bulunan çözüm alanları için daha uygun olan başka bir algoritma ise, “Artificial Centering Hit-and-Run” (ACHR) algoritmasıdır. Bunun sebebi ise, çözüm alanının uzun yönlerde örneklem oluşturmak için özelleştirilmiş olmasıdır (Megchelenbrink et al., 2014).

### **1.6.3 Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi**

Genom ölçekli metabolik modeller (GEM’ler), organizma üzerinde bilinen bütün metabolik tepkimeleri kapsarken, bu tepkimelerin farklı durumlarda nasıl değişebileceğini tahmin etmemize olanak tanımaktadır. Metabolik mühendislik alanında GEM’ler ile yapılan çalışmalar, hücre içerisinde gerçekleşen fonksiyonları optimize etmek amacıyla tercih edilmektedir. Reaksiyonların, hangi koşullar altında aktif olduğunu anlamak bu modellerin analizlerinde temel bir yere sahiptir. GEM’ler kullanılarak yapılan analizler doğrultusunda metabolik akılar ve reaksiyon ekspresyonunda gerçekleşen değişiklikler kapsamlı bir şekilde değerlendirilmektedir. Bu değerlendirmeler sonucunda, metabolik reaksiyonların hangi biyolojik yollaklarda yer aldığı belirlenmektedir. Reaction Set Enrichment Analysis (RSEA) (Yarici et al., 2024) ise biyokimyasal araştırmaları ve metabolik mühendislik uygulamalarını destekleyecek şekilde GEM’ler üzerinden elde edilecek olan reaksiyon setlerini, KEGG veri

tabanında yer alan etiketlere dönüştürüp, bu reaksiyon setlerinin hangi metabolik yollarda zenginleştiğini istatistiksel olarak belirleyen bir yazılı araçtır. RSEA ile metabolik mühendislikte, gen merkezci yaklaşım yerine reaksiyon merkezci bir yaklaşım ile yolları ve yollarda bulunan reaksiyonları incelemek ve ilaç geliştirme ve biyoteknoloji alanında kullanılacak daha verimli yöntemler geliştirilmesine katkıda bulunmaktadır (<https://rseatool.com/>).

### **1.7 Literatür Özeti ve Çalışmanın Önemi**

Otoimmün hastalıkların metabolik yollarını transkriptomik verilerle birlikte incelemek, bu hastalıkların fizyolojik temelleri üzerine derinlemesine bilgi sağlamaktadır. Bu yaklaşım, hastalıkların erken teşhisinde, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde ve biyobelirteçlerin tespitinde önemli katkılar sunmaktadır. Böylece, kişiye özel tedavi uygulamalarının yaygınlaşmasına ve tedavi etkinliğinin artmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca, genetik ve metabolik farklılıkları dikkate alarak yapılan bu tür analizler, tedavilerin yan etkilerini azaltmada da önemli bir rol oynamaktadır.

Peck ve Nguyen tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada, Sjögren sendromu (SS) ve SS benzeri (SjS) hastalıkların, tükürük ve gözyaşı bezlerine karşı kronik bağışıklık saldırıları ile karakterize edildiğini ortaya koymuşlardır. Çalışmada hem insanlarda hem de fare modellerinde interferon (IFN) proteinlerinin (tip I ve tip II) ve IFN ile düzenlenen genlerin (ISG'ler) ifade seviyelerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Özellikle, IFN ile uyarılan genlerin farklı doku ve hastalık evrelerinde özgün olarak aktive edildiği veya baskılandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle, SS ve SjS benzeri hastalıkların, 'interferon-imza' hastalıkları olarak sınıflandırılmasının gerekliliği vurgulanmıştır. Çalışmada ayrıca, IFN imzasının SS patolojisinin kritik ayrıntılarını tanımlamada moleküler ve biyolojik olarak nasıl etkileşime girdiği de incelenmiştir (Peck & Nguyen, 2012).

Richard K. Perez ve ekibi, 2022 yılında Science dergisinde yayınlanan araştırmalarında, tek hücreli RNA dizileme (scRNA-seq) kullanarak, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalığında hücre tipi–spesifik moleküler ve genetik ilişkilendirmeleri ortaya koymuşlardır. Çalışmada, 162 SLE vakası ve 99 sağlıklı kontrol olmak üzere toplamda 1,2 milyondan fazla periferik kan mononükleer hücresi (PBMC) profili çıkarılmıştır. SLE vakalarının, hücresel bileşimde ve PBMC'lerin durumlarında farklılıklar gösterdiği bulunmuştur. Özellikle, klasik monositlerde tip 1 interferon ile uyarılan genlerin (ISG'ler) yüksek seviyede ifade edildiği ve bu gen ekspresyonunun naif CD4<sup>+</sup> T hücre bolluğu ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Bu

bulgular, SLE ile ilişkili genetik varyantların hücre tipi-spesifik ekspresyonlarını haritalandırarak, hastalığın moleküler alt tiplerini tanımlamaya yardımcı olmuştur (Perez et al., 2022).

Wang ve arkadaşları tarafından 2022 yılında yapılan bir çalışmada ise, periferik kan mononükleer hücrelerinin (PBMC'ler) transkriptom analizini kullanarak tip 1 diyabet mellitus (T1DM) hastalarında potansiyel biyolojik biyomarkerları keşfetmeyi amaçlamışlardır. Çalışmada, Gene Expression Omnibus (GEO) veritabanından iki mikroarray veri seti (GSE55098 ve GSE156035) sistematik olarak çıkarılmış, diferansiyel olarak eksprese edilen genler (DEG'ler) ve ağırlıklı gen ko-ekspresyon ağ analizi (WGCNA) perspektifinden ortak genler tanımlanmış ve en az mutlak daralma ve seçim operatörü (LASSO) analizi ile merkezi genler belirlenmiştir. Sonuç olarak, yedi merkezi gen (DDIT4, ESCO2, SH3BP4, PRICKLE1, EPM2AIP1, KCNJ15 ve GRM8) tespit edilmiştir. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) analizi, bu genlerin yüksek ekspresyonunun T1DM'nin oluşumunu iyi bir şekilde tahmin edebileceğini göstermiştir. Gen seti zenginleştirme analizi (GSEA), bu merkezi genlerin çoğunun inflamasyon, enfeksiyon, bağışıklık, kanser ve apoptoz gibi biyolojik fonksiyonlardaki değişikliklerle ilişkili olabileceğini önermiştir. Ayrıca, kontrol grubuna kıyasla, bu merkezi genlerin ekspresyon seviyelerinin romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve primer biliyer kolanjit (PBC) gibi bazı diğer otoimmün hastalıklarda da değiştiği gözlemlenmiş olup, bu durum bu genlerin otoimmün hastalıkların ortak hedefleri olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, PBMC perspektifinden T1DM ile ilişkili yeni genler belirlemiş ve T1DM'nin erken teşhisi, izlenmesi, değerlendirilmesi ve tahmini için yeni fikirler sağlayabileceğini öne sürmüştür (Z. Wang et al., 2022).

Yapılan bu çalışmada ise Tip 1 Diyabet, Sistemik Lupus Eritematozus, Pemfigus, Vitiligo, Sjögren Sendromu, Parkinson Hastalığı, ALS Hastalığı, Multipl Skleroz ve Romatoid Artrit gibi farklı otoimmün hastalıklara ait 11 gen ekspresyon veri kümesi Gene Expression Omnibus (GEO) veri tabanından toplanmıştır. Bu veri setleri, kontrol ve hastalıklı örneklerden alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) yapılan genom çapında ekspresyon çalışmalarından elde edilmiştir. Toplanan veriler, RECON3D olarak adlandırılan insan metabolik ağ modeline COBRA Toolbox'a ait Gene Inactivity Moderated by Metabolism and Expression (GIMME) algoritması kullanılarak entegre edilmiştir. Hastalıklı ve sağlıklı örnekler için farklı eşik değerleri belirlenerek gen ekspresyon seviyeleri değerlendirilmiş ve inaktif genler belirlenmiştir. Kontrol ve hastalıklı modeller birleştirilmiş ve Jaccard benzerlik indeksi kullanılarak modeller arasındaki benzerlikler ve farklılıklar analiz edilmiştir. Örneklem

uygulamaları için ACHR Sampling algoritması kullanılmıştır. Kontrol grubu ile hastalıklı örneklerle ait ortak reaksiyonlar bulunmuş olup, bu reaksiyonların ortalamalarına ait medyan alındıktan sonra o medyanın üstünde kalan aşağı doğru regüle ve yukarı doğru regüle olarak sınıflandırılan örneklerle reaksiyon zenginleştirme analizi (RSEA) aracı ile yapılmıştır.

Yapılan bu araştırma sonucunda, otoimmün hastalıklara derin bir anlayış sağlanırken, bilimsel literatüre önemli katkılarda bulunarak disiplinler arası iş birlikleri için olanak tanımaktadır.

## 2. MATERYAL VE METOD

### 2.1 Farklı Otoimmün Hastalıklara Ait Gen Ekspresyon Veri Kümelerinin Toplanması ve İşlenmesi

Farklı otoimmün hastalıklara ilişkin 11 farklı veri kümesi Gene Expression Omnibus (GEO) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) veri tabanından toplanmıştır. Bu veri setleri, kontrol ve hastalıklı örneklerden alınan periferik kan mononükleer hücrelerinde (PBMC) yapılan genom çapında ekspresyon çalışmalarından elde edilmiştir. GEO veri tabanından elde edilen veri setlerine erişim kodları şu şekildedir; **GSE156035** (Tip 1 Diyabet) (Santos et al., 2022), **GSE144390** (Sistemik Lupus Eritematozus), **GSE90880** (Vitiligo) (Dey-Rao & Sinha, 2017), **GSE84844** (Sjögren Sendromu) (Tasaki et al., 2017), **GSE55098** (Tip 1 Diyabet) (Yang et al., 2015), **GSE50772** (Sistemik Lupus Eritematozus) (Kennedy et al., 2015), **GSE49126** (Parkinson Hastalığı) (Mutez et al., 2014), **GSE28253** (ALS Hastalığı) (Mougeot et al., 2011), **GSE21942** (Multipl Skleroz) (Kemppinen et al., 2011), **GSE15573** (Romatoid Artrit) (Teixeira et al., 2009) (Tablo 1).

GEO veri tabanından toplanan örnekler, kontrol ve hasta olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.

**Tablo 1. Farklı Otoimmün Hastalıklara Ait Gen Ekspresyon Veri Kümeleri ve Örnek Sayıları**

| Erişim Kodu      | Hastalık                    | Kontrol | Hasta | Veri Kümesi<br>Analiz<br>Yöntemi |
|------------------|-----------------------------|---------|-------|----------------------------------|
| <b>GSE49126</b>  | Parkinson Hastalığı         | 20      | 30    | Mikrodizi                        |
| <b>GSE144390</b> | Sistemik Lupus Eritematozus | 3       | 3     | Mikrodizi                        |
| <b>GSE84844</b>  | Sjögren Sendromu            | 30      | 30    | Mikrodizi                        |
| <b>GSE55098</b>  | Tip 1 Diyabet               | 10      | 12    | Mikrodizi                        |
| <b>GSE28253</b>  | ALS Hastalığı               | 10      | 11    | Mikrodizi                        |
| <b>GSE90880</b>  | Vitiligo                    | 6       | 8     | Mikrodizi                        |
| <b>GSE50772</b>  | Sistemik Lupus Eritematozus | 20      | 61    | Mikrodizi                        |
| <b>GSE21942</b>  | Multipl Skleroz             | 15      | 14    | Mikrodizi                        |
| <b>GSE15573</b>  | Romatoid Artrit             | 15      | 18    | Mikrodizi                        |
| <b>GSE156035</b> | Tip 1 Diyabet               | 20      | 20    | Mikrodizi                        |

## 2.2 Transkriptomik Verinin Bütünleşik Uygulaması

GEO veri tabanından alınmış, *Homo sapiens* türüne özgü farklı hastalıklara ait 11 farklı gen ekspresyon veri kümesi hastalıklı ve kontrol olarak ayrıldıktan sonra her biri **RECON3D** (Brunk et al., 2018) olarak adlandırılan insan metabolik ağ modelinin en kapsamlı versiyonu COBRA Toolbox'a ait bir fonksiyon olan *Gene Inactivity Moderated by Metabolism and Expression (GIMME)* (Becker & Palsson, 2008b) yaklaşımı kullanılarak entegre edildi.

Öncelikle, GIMME uygulaması esnasında hastalıklı ve sağlıklı örneklerin birbirinden ayrılıp ortanca değeri baz alınarak her bir gen ekspresyon setine ait hastalıklı ve sağlıklı örnekler için farklı eşik değerleri kullanılmıştır. Bu eşik değerinin altında gen ekspresyon seviyesine sahip olan genler ve bu genler ile ilişkili olan reaksiyonlar inaktif kabul edilmiştir.

GIMME entegrasyonu öncesi, 11 farklı gen ekspresyon verileri, hastalıklı ve sağlıklı olmak üzere ön işleme fonksiyonu olarak adlandırılan ve GPR kurallarına dayanan *mapExpressionToReactions* fonksiyonu kullanılarak reaksiyon ifadelerine dönüştürüldü. Ardından, *GIMME* algoritması kullanılarak gen ifadeleri **RECON3D**'ye entegre edilmiştir.

Hastalıklı ve kontrol gen ekspresyon veri setleri için GIMME kullanılarak periferik kan mononükleer hücrelerine özgü modeller oluşturulduktan sonra, 11 farklı veri kümesi için oluşturulan kontrol modeller CobraToolbox'a ait bir fonksiyon olan her iki metabolik modeli alıp tek bir modelde birleştirmeyi amaçlayan ve her iki modelden gelecek olan reaksiyonları içeren bir model üretmeye yardımcı olacak olan *mergeTwoModel* fonksiyonu kullanılarak birleştirilmiştir.

11 farklı veri kümesine ait hastalıklı örneklerin gen ekspresyon veri setleri kullanılarak oluşturulan modeller ise önce *intersect* fonksiyonu kullanılarak bu modeller arasındaki ortak reaksiyonlar ve metabolitler bulunmuştur.

Daha sonra, hastalıklı örnekler için oluşturulmuş metabolik modeller arasındaki Jaccard benzerlik indeksi bulunmuştur. Jaccard benzerlik indeksi, her iki modelin kesişiminin birleşimine oranı olarak tanımlanmaktadır ve 0 ila 1 arasında bir değer almaktadır. Jaccard benzerlik indeksi sonucunda her iki modelin birbirine ne kadar benzer olduğu bulunmaktadır. 0'a yakın değer düşük oranda benzerliği temsil ederken, 1'e yakın değerler ise yüksek oranda benzerliği temsil etmektedir. Buradan elde edilen hastalıklı modellere ait Jaccard benzerlik indeksleri kullanılarak heatmap oluşturulmuş ve hastalıklı modeller arasındaki benzerlik ve farklılıklar görselleştirilmiştir.

## 2.3 Metabolik Ağlarda Örneklem Uygulaması

Örneklem uygulanırken, COBRA Toolbox’a ait bir araç olan ACHR Sampling algoritması kullanılmıştır. ACHR uygulaması, olası tüm akışların alanını düzgün bir şekilde örnekleyen akış dağılımları kümesinin oluşturulmasına yardımcı olmaktadır. Her 11 örnek için öncelikle, 5000 “**warm-up points**” olarak adlandırılan düzgün olmayan rastgele nokta üretilmiştir. Bir dizi yinelenme sonucunda, warm-up noktaları rastgele yönlerle hareket ettirilir ve bu hareket esnasında noktanın müsaade edilen akış alanı içinde kalmasına olanak sağlamıştır. Sayısız yinelenmeden sonra, noktalar karıştırılmıştır ve çözüm alanının düzgün bir örneğine yaklaşmıştır. Ayrıca, 10 çıktı dosyası oluşturulmuş ve her bir dosyada 1000 nokta kaydedilmiştir. Örneklem uygulaması, COBRA Toolbox’da halihazırda bulunan **sampleCbModel** fonksiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Bu fonksiyon, her bir kaydedilen nokta için 200 adım ve analiz için 2000 nokta kullanarak varsayılan ayarlarla çalıştırılmıştır. Maksimum süre sınırı ise 36000 saniye olarak belirlenmiştir.

## 2.4 Ortalama Hesaplama ve Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi (RSEA)

Örneklem sonucunda elde edilen her bir hastalık örnekleminin kontrol grubu ile ortak olan reaksiyonları bulunmuştur. İlk adım olarak, reaksiyon adları her iki örneklem setinden de çıkarılmış ve ortak reaksiyonlar belirlenmiştir. Ortak reaksiyonlar belirlendikten sonra, bu reaksiyonların her iki örneklem setindeki akıların ortalamaları hesaplanmıştır. Hesaplanan akılara ait ortalamalar kullanılarak ortanca değeri belirlenmiştir. Medyandan daha büyük ortalama akı değerine sahip olan reaksiyon setlerine, hangi metabolizma ile zenginleştirildiğini görselleştirmek amacıyla reaksiyon zenginleştirme analizi (RSEA) yapılmıştır. RSEA yapılırken, model olarak *Homo sapiens* seçilmiş olup yaygın çoklu karşılaştırma analizlerinden biri olan Bonferroni kullanılmıştır. Bu analiz, <https://rseatool.com/> adresinde bulunan RSEA aracı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### 3. SONUÇLAR

#### 3.1 Gene Inactivity Moderated by Metabolism and Expression (GIMME) Kullanılarak Gen Ekspresyon Verilerinin Recon3D *Homo sapiens* Metabolik Modeline Entegre Edilmesi

Farklı otoimmün hastalıkların, periferik kan mononükleer hücrelerine özgü modellerini çıkartmak için, bu otoimmün hastalıklara ait transkriptomik veriler GEO veri tabanından alınarak RECON3D adlı insana özgü genom ölçekli metabolik modele entegre edilmiştir.

Bu noktada, 8 farklı hastalığa ait 10 transkriptomik veri kümesi alınarak GIMME algoritması aracılığıyla RECON 3D'ye entegre edilmiştir. 10 transkriptomik veri kümesi hastalıklı örnekler ve sağlıklı örnekler olarak Excel yardımıyla ikiye ayrılmıştır. Daha sonrasında, 10 farklı veri kümesine ait sağlıklı örnekler RECON 3D'ye entegre edildikten sonra, bu veri setleri birleştirilerek bütün bir veri kümesi oluşturulmuştur.

10 farklı transkriptomik veri kümesi genom ölçekli metabolik model olan RECON 3D kullanılarak periferik kan mononükleer hücrelerine özgü modeller oluşturmak için yeniden yapılandırılmıştır. Yeniden yapılandırılan genom ölçekli modeller, GSE49126'a ait hastalıklı örnek, 5300 reaksiyon ve 5015 metabolit; sağlıklı örnek ise 5294 reaksiyon ve 5003 metabolit içermektedir. GSE50772'e ait hastalıklı örnek, 5064 reaksiyon ve 4757 metabolit; sağlıklı örnek ise 4838 reaksiyon ve 4664 metabolit içermektedir. GSE84844'e ait hastalıklı örnek, 6173 reaksiyon ve 5937 metabolit; sağlıklı örnek ise 6054 reaksiyon ve 5883 metabolit içermektedir. GSE90880'e ait hastalıklı örnek, 5045 reaksiyon ve 5104 metabolit; sağlıklı örnek ise 5155 reaksiyon ve 5116 metabolit içermektedir. GSE144390'a ait hastalıklı örnek, 5648 reaksiyon ve 5481 metabolit; sağlıklı örnek ise 5466 reaksiyon ve 5423 metabolit içermektedir. GSE156035'e ait hastalıklı örnek, 5151 reaksiyon ve 5091 metabolit; sağlıklı örnek ise 5212 reaksiyon ve 5104 metabolit içermektedir. GSE21942'ye ait hastalıklı örnek, 5947 reaksiyon ve 5651 metabolit; sağlıklı örnek ise 5979 reaksiyon ve 5609 metabolit içermektedir. GSE28253'e ait hastalıklı örnek, 4434 reaksiyon ve 4545 metabolit; sağlıklı örnek ise 3223 reaksiyon ve 3342 metabolit içermektedir. GSE15573'e ait hastalıklı örnek, 6578 reaksiyon ve 5986 metabolit; sağlıklı örnek ise 6511 reaksiyon ve 5944 metabolit içermektedir. GSE55098'e ait hastalıklı örnek, 6071 reaksiyon ve 5705 metabolit; sağlıklı örnek ise 6165 reaksiyon ve 5767 metabolit içermektedir. Bu örneklerden oluşturulan bütün sağlıklı model (model\_total) ise 9116 reaksiyon ve 6971 metabolit içermektedir. Bu oluşturulan genom ölçekli modeller 3697 gen içermektedir (Tablo 2 ve Tablo 3).

**Tablo 2.** Periferik Kan Mononükleer Hücrelerine Özgü Oluşturulan Otoimmün Hastalıklara Özgü Hastalıklı Modellere Ait Temel Özellikler.

| Erişim Kodu | Hastalık İsmi               | Reaksiyon Sayısı | Metabolit Sayısı | Gen Sayısı |
|-------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------|
| GSE49126    | Parkinson Hastalığı         | 5300             | 5015             | 3697       |
| GSE144390   | Sistemik Lupus Eritematozus | 5648             | 5481             | 3697       |
| GSE84844    | Sjögren Sendromu            | 6173             | 5937             | 3697       |
| GSE55098    | Tip 1 Diyabet               | 6071             | 5705             | 3697       |
| GSE28253    | ALS Hastalığı               | 4434             | 4545             | 3697       |
| GSE90880    | Vitiligo                    | 5045             | 5104             | 3697       |
| GSE50772    | Sistemik Lupus Eritematozus | 5064             | 4757             | 3697       |
| GSE21942    | Multipl Skleroz             | 5947             | 5651             | 3697       |
| GSE15573    | Romatoid Artrit             | 6578             | 5986             | 3697       |
| GSE156035   | Tip 1 Diyabet               | 5151             | 5091             | 3697       |

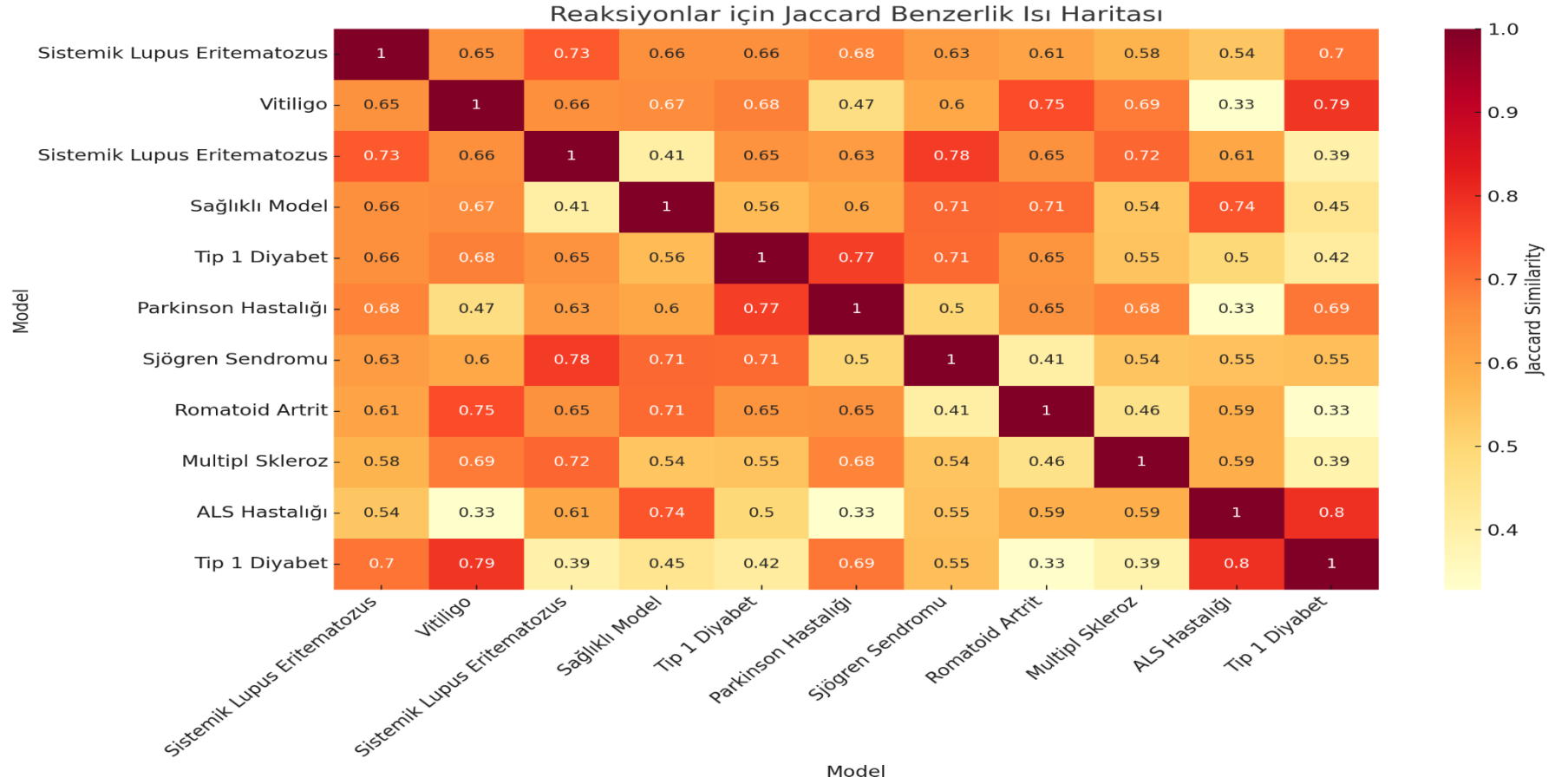
**Tablo 3.** Periferik Kan Mononükleer Hücrelerine Özgü Oluşturulan Otoimmün Hastalıklara Özgü Kontrol Modellere Ait Temel Özellikler

| Erişim Kodu    | Hastalık İsmi               | Reaksiyon Sayısı | Metabolit Sayısı | Gen Sayısı |
|----------------|-----------------------------|------------------|------------------|------------|
| GSE49126       | Parkinson Hastalığı         | 5294             | 5003             | 3697       |
| GSE144390      | Sistemik Lupus Eritematozus | 5466             | 5423             | 3697       |
| GSE84844       | Sjögren Sendromu            | 6054             | 5883             | 3697       |
| GSE55098       | Tip 1 Diyabet               | 6165             | 5767             | 3697       |
| GSE28253       | ALS Hastalığı               | 3223             | 3342             | 3697       |
| GSE90880       | Vitiligo                    | 5155             | 5116             | 3697       |
| GSE50772       | Sistemik Lupus Eritematozus | 4838             | 4664             | 3697       |
| GSE21942       | Multipl Skleroz             | 5979             | 5609             | 3697       |
| GSE15573       | Romatoid Artrit             | 6511             | 5944             | 3697       |
| GSE156035      | Tip 1 Diyabet               | 5212             | 5104             | 3697       |
| Sağlıklı Model |                             | 9116             | 6971             | 3697       |

Ardından oluşturulan hastalıklı modeller kullanılarak Jaccard Benzerlik Oranı hem reaksiyonlar hem de metabolitler için hesaplanmıştır. Jaccard benzerlik oranı, hangi modellerin benzer hangilerinin farklı olduğu gözlemlemek üzere kullanılmıştır. Daha sonra, bu Jaccard Benzerlik Oranları kullanılarak matriks oluşturulmuş ve bu matriks benzerlik veya farklılık oranını ölçmek için ısı haritasına çevrilmiştir. Jaccard benzerlik oranı 0 ile 1 arasında değer alarak, 0'a yakın değerlerin daha az benzerlik oranına sahip olduğu gözlemlenirken, 1'e yakın değerlerin daha çok benzerlik oranına sahip olduğu gözlemlenmektedir.

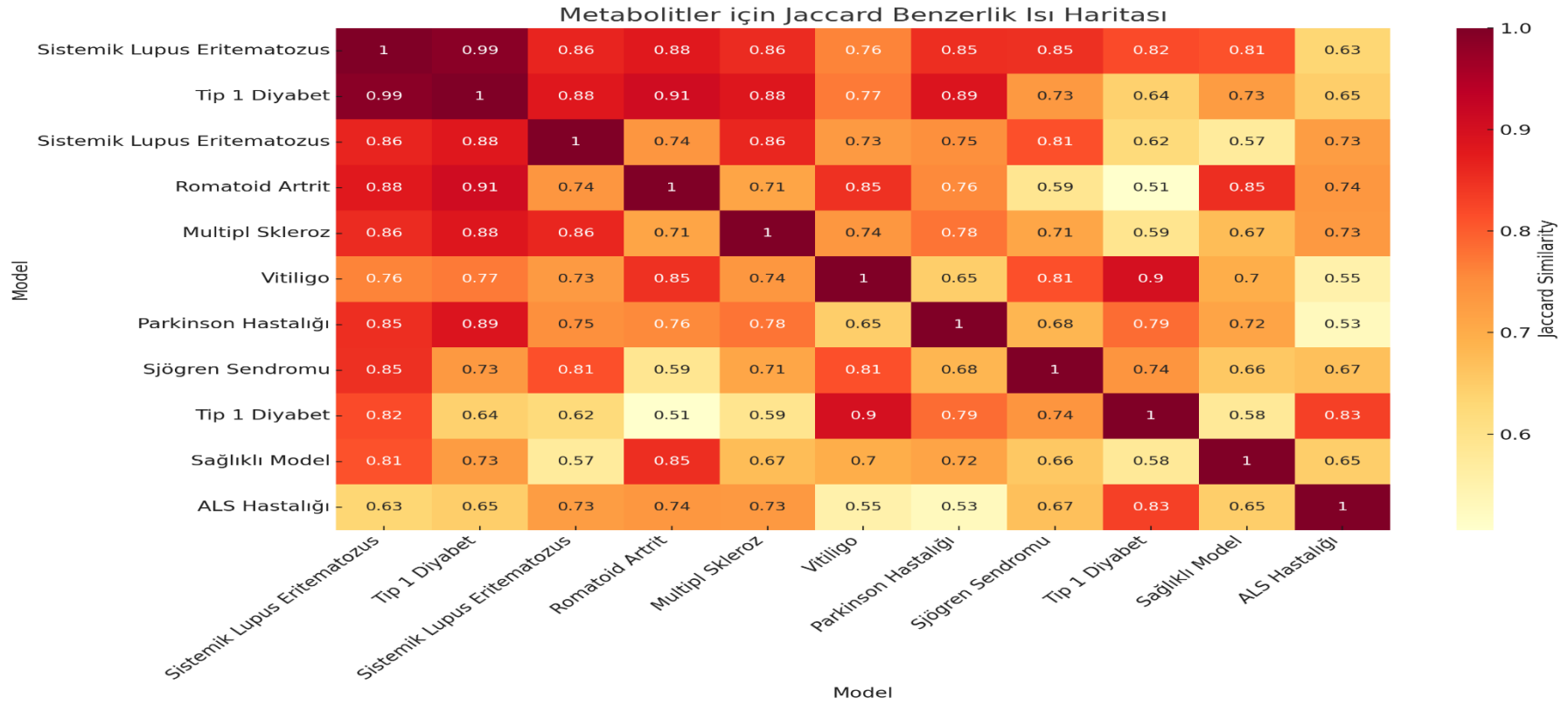
Hastalık modelleri arasındaki benzerlik ve farklılıkları değerlendirmek için Jaccard Benzerlik Oranı kullanılmıştır. Bu oranlar, 0 ile 1 arasında değişmekte olup, 0'a yaklaştıkça benzerliğin azaldığını, 1'e yaklaştıkça ise arttığını göstermektedir.

GSE50772, GSE144390 ile 0.7327 Jaccard indeksi ile oldukça yüksek bir benzerlik göstermiştir. Ancak, GSE28253 ile olan benzerlik oranı 0.538 ile görece daha düşüktür. GSE90880, GSE55098 ile 0.7889 Jaccard indeksi ile en yüksek benzerliği sergilemektedir, fakat GSE28253 ile 0.3289 gibi oldukça düşük bir orana sahiptir. GSE144390 ve GSE84844 arasındaki benzerlik 0.778 ile dikkat çekicidir. Buna karşın, GSE55098 ile olan benzerlik 0.3943 ile en düşük değerlere sahiptir. GSE156035, GSE90880 ile 0.6825 Jaccard indeksi ile yüksek bir uyum gösterirken, GSE55098 ile olan 0.4164 benzerlik oranı daha azdır. GSE49126 ve GSE156035 arasında 0.7738 ile oldukça yüksek bir benzerlik mevcuttur. Ancak, GSE28253 ile olan benzerlik 0.3285 ile minimum seviyededir. GSE84844 ile GSE144390 arasındaki yüksek uyum (0.778) dikkat çekerken, GSE15573 ile olan 0.407 benzerlik oranı düşüktür. GSE15573 ve GSE90880 arasında 0.7527 Jaccard indeksi ile güçlü bir benzerlik bulunmaktadır. Ancak, GSE55098 ile olan 0.3327 benzerlik oranı oldukça azdır. GSE21942, 0.7162 Jaccard indeksi ile en yüksek benzerliği gösterirken, GSE55098 ile 0.3887 oranında düşük bir benzerlik sergilemiştir. GSE28253, 0.7972 ile en yüksek benzerliği gösterirken, GSE49126 ile 0.3285 benzerlik oranıyla en az uyum göstermiştir. Son olarak, GSE55098 ve GSE28253 arasında 0.7972 ile oldukça yüksek bir benzerlik bulunurken, GSE15573 ile olan 0.3327 oranı oldukça düşüktür. Bu sonuçlar, modellerin birbiriyle olan ilişkilerini ve benzerliklerini ortaya koymak için bir ısı haritasında görselleştirilmiştir. Her bir değer, modeller arasındaki benzerlik seviyesini renklerle ifade ederek, hangi modellerin birbirine daha yakın veya uzak olduğunu anlamamıza yardımcı olur (Figür 5).



**Figür 5. Hastalık Modellerine Ait Reaksiyonlar Arasındaki Jaccard Benzerlik Oranlarının Isı Haritası.** Bu ısı haritası, çeşitli hastalık modelleri arasındaki reaksiyonlar için Jaccard benzerlik indekslerini görselleştirmektedir. Harita, sol üstten sağ alta doğru uzanan modeller arası benzerlik oranlarını renk skalasıyla ifade eder. Renkler, 0 (düşük benzerlik, kırmızı) ile 1 (yüksek benzerlik, yeşil) arasında değişmektedir. Her hücre, karşılık gelen iki model arasındaki benzerlik oranını temsil etmektedir. Görsel, modeller arasında yüksek benzerlik gösteren alanları (sarı ve yeşil tonları) ve düşük benzerlik gösteren alanları (turuncu ve kırmızı tonları) belirgin şekilde ortaya koymaktadır. Haritada belirtilen GSE kodları, ilgili genetik veri setlerini tanımlamak için kullanılan benzersiz tanımlayıcılardır.

GSE50772 ve GSE156035 arasında 0,99 gibi olağanüstü yüksek bir Jaccard benzerlik indeksi saptanmış, bu ikili arasındaki benzerlik dikkate değerdir. Öte yandan, GSE28253 ile olan benzerlik 0,6327 gibi daha düşük bir seviyede kalmıştır. GSE144390, GSE156035 ile 0,8831 gibi yüksek bir uyum sergilerken, sağlıklı modellerin birleştirilmiş hali olan total sağlıklı model ile 0,5741 gibi nispeten düşük bir benzerlik göstermiştir. GSE15573, GSE156035 ile 0,9082 gibi çok yüksek bir benzerlik paylaşmaktadır. Ancak GSE55098 ile benzerlik 0,6327 gibi orta seviyede bir değere işaret etmektedir. GSE21942, GSE144390 ile 0,861 gibi kuvvetli bir benzerlik gösterirken, GSE55098 ile 0,5933 gibi daha düşük bir benzerlik değeri elde etmiştir. GSE90880, GSE55098 ile 0,9008 gibi oldukça yüksek bir benzerlik göstermektedir, fakat GSE28253 ile 0,553 gibi göreceli olarak düşük bir benzerlik saptanmıştır. GSE49126, GSE156035 ile 0,88805 gibi yüksek bir uyum içindedir, ancak GSE55098 ile 0,5933 gibi daha az bir benzerlik gözlemlenmiştir. GSE84844, GSE50772 ile 0,851 gibi yüksek bir benzerlik oranına sahipken, GSE55098 ile 0,5933 gibi daha düşük bir değer elde etmiştir. GSE55098, GSE90880 ile 0,9008 gibi yüksek bir benzerlik sergilemiştir. Bununla birlikte, GSE15573 ile olan benzerlik 0,5057 gibi en düşük seviyede kalmıştır. GSE28253, GSE55098 ile 0,8307 gibi oldukça yüksek bir benzerlik paylaşmaktadır, ancak GSE49126 ile 0,5274 gibi daha düşük bir benzerlik değeri saptanmıştır (Figür 6).



**Figür 6. Hastalık Modellerine Ait Metabolitler Arasındaki Jaccard Benzerlik Oranlarının Isı Haritası.** Bu ısı haritası, çeşitli hastalık modelleri arasındaki metabolitler için Jaccard benzerlik indekslerini görselleştirmektedir. Harita, sol üstten sağ alta doğru uzanan modeller arası benzerlik oranlarını renk skalasıyla ifade eder. Renkler, 0 (düşük benzerlik, kırmızı) ile 1 (yüksek benzerlik, yeşil) arasında değişmektedir. Her hücre, karşılık gelen iki model arasındaki benzerlik oranını temsil etmektedir. Görsel, modeller arasında yüksek benzerlik gösteren alanları (sarı ve yeşil tonları) ve düşük benzerlik gösteren alanları (turuncu ve kırmızı tonları) belirgin şekilde ortaya koymaktadır. Haritada belirtilen GSE kodları, ilgili genetik veri setlerini tanımlamak için kullanılan benzersiz tanımlayıcılardır.

### 3.2 Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi (RSEA) Uygulaması

ACHR Örneklem algoritması kullanılarak gerçekleştirilen örneklem işlemi sonucunda, elde edilen verilerin kapsamlı analizi yapılmıştır. Bu süreçte, her 11 örnek için 5000 warm-up points üretilmiş ve ardından sayısız yinelenme sonucunda bu noktalar düzgün bir örneklem oluşturmak amacıyla karıştırılmıştır. Elde edilen örnekler 10 ayrı dosyada kaydedilmiş olup, her dosyada 1000 nokta bulunmaktadır. Örneklerin analizinde *sampleCbModel* fonksiyonu kullanılarak, her bir noktada 200 adım ve toplamda 2000 nokta ile çalışılmıştır. Yanlı başlangıç örneklerinden kaçınmak amacıyla iki çıktı dosyası atlanmış ve işlem süresi maksimum 36000 saniye olarak sınırlandırılmıştır.

Reaksiyon Seti Zenginleştirme Analizi (RSEA) için öncelikle hastalık örneklemeleri ve kontrol grubu arasındaki ortak reaksiyonlar belirlenmiş, bu reaksiyonlara ait ortalama akı değerlerinin mutlak farklarına bakılmıştır. Bu mutlak farkların ortanca değeri bulunmuş ve ortanca değerden büyük mutlak farka sahip olanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir. Daha sonra, bu anlamlı reaksiyonların hastalıklı ortalamasından sağlıklı ortalamasını çıkararak negatif olanlar aşağı doğru regüle, pozitif olanlar ise yukarı doğru regüle olarak sınıflandırılmıştır.

Parkinson hastalık modelinde yukarı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonucunda, pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 20 reaksiyon ile ve pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 14 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Ayrıca, fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu (Yolak ID: RN00710) ve piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 7 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 2,11E-15). Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 2,75E-13). Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolları (Yolak ID: RN00720) 5 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 3,52E-11). Sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020), pentoz fosfat yolu (Yolak ID: RN00030), metan metabolizması (Yolak ID: RN00680), folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670), propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640), gliserofosfolipid metabolizması (Yolak ID: RN00564), arginin ve prolin metabolizması (Yolak ID: RN00330) ve valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280) ise 4 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 4,44E-09). Tablo 4'te en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir, ancak 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler ekler kısmında yer almaktadır (Tablo E1).

**Tablo 4.** Parkinson Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 20             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 14             |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 2,11E-15 | 7              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 2,11E-15 | 7              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 2,75E-13 | 6              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 3,52E-11 | 5              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 4,44E-09 | 4              |
| RN00030  | Pentoz fosfat                                 | 4,44E-09 | 4              |
| RN00680  | Metan metabolizması                           | 4,44E-09 | 4              |
| RN00670  | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 4,44E-09 | 4              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 4,44E-09 | 4              |
| RN00564  | Gliserofosfolipid metabolizması               | 4,44E-09 | 4              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması               | 4,44E-09 | 4              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 4,44E-09 | 4              |

Parkinson hastalık modelinde aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonucunda, valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280) 8 reaksiyon ile ve prokaryotlarda karbon fiksasyon yolları (Yolak ID: RN00720) 8 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Ayrıca, piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 9 reaksiyon ile, pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) ve pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 13 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 0). Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) ve bütanoat metabolizması (Yolak ID: RN00650) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 6,66E-14). Propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1,08E-11). Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010), yağ asidi yıkımı (Yolak ID: RN00071) ve sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020) ise 4 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1,74E-9). Tablo 5'te en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir, ancak 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler ekler kısmında yer almaktadır (Tablo E2).

**Tablo 5.** Parkinson Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                                 | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|--------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00280</b> | Valin, lösin ve izolösin yıkımı            | 0        | 8              |
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolları    | 0        | 8              |
| <b>RN00620</b> | Piruvat metabolizması                      | 0        | 9              |
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                    | 0        | 13             |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                        | 0        | 13             |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması | 6,66E-14 | 6              |
| <b>RN00650</b> | Bütanoat metabolizması                     | 6,66E-14 | 6              |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması                    | 1,09E-11 | 5              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                   | 1,74E-09 | 4              |
| <b>RN00071</b> | Yağ asidi yıkımı                           | 1,74E-09 | 4              |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)               | 1,74E-09 | 4              |

Sistemik lupus eritematozus verisine ait hastalık modelinin kontrol grubuyla ortak reaksiyonları belirlendikten sonra, medyanın üstündeki yukarı doğru regüle ortalama akı değerlerine sahip reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonucunda çeşitli metabolik yolların zenginleştiği gözlemlenmiştir. Analiz sonucunda, pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 12 reaksiyon ile ve pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 21 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Gliserofosfolipid metabolizması (Yolak ID: RN00564) 7 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 2.55E-15). Sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 3.17E-13). Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010), prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720), fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu (Yolak ID: RN00710), piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 3.94E-11). Folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670), glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) ve doymamış yağ asitlerinin biyosentezi (Yolak ID: RN01040) ise 4 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 4.86E-09).

Tablo 6’da en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E3).

**Tablo 6.** Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 12             |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                           | 0        | 21             |
| <b>RN00564</b> | Gliserofosfolipid metabolizması               | 2.55E-15 | 6              |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 3.17E-13 | 6              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 3.94E-11 | 5              |
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 3.94E-11 | 5              |
| <b>RN00710</b> | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 3.94E-11 | 5              |
| <b>RN00620</b> | Piruvat metabolizması                         | 3.94E-11 | 5              |
| <b>RN00670</b> | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 4.86E-09 | 4              |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 4.86E-09 | 4              |
| <b>RN01040</b> | Doymamış yağ asitlerinin biyosentezi          | 4.86E-09 | 4              |

Aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonucunda önemli bulgular elde edilmiştir. Pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 9 reaksiyon ile ve pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 13 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Ayrıca, prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) 4 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 6,49E-10).

Tablo 7’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E4).

**Tablo 7.** Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                             | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|----------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                    | 0        | 9              |
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                | 0        | 13             |
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı | 6,49E-10 | 4              |

Sjögren sendromu modeli üzerinde yapılan analizlerde, hastalıklı model ve kontrol grubu arasında ortalama akı değerlerinin mutlak farklarına bakılmıştır. Bu mutlak farkların ortanca değerinin üstünde kalanlar anlamlı olarak kabul edilmiştir. Daha sonra bu anlamlı reaksiyonların hastalıklı ortalamasından sağlıklı ortalamasını çıkararak pozitif olanlar yukarı doğru regüle, negatif olanlar ise aşağı doğru regüle olarak sınıflandırılmıştır. Yukarı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonucunda önemli bulgular elde edilmiştir.

Pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) ve pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 16 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Pirüvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) ve primer safra asidi biyosentezi (Yolak ID: RN00120) 7 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 6,22E-15). Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 6,84E-13).

Sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020), prokaryotlarda karbon fiksasyon yolları (Yolak ID: RN00720), yağ asidi yıkımı (Yolak ID: RN00071), gliserofosfolipid metabolizması (Yolak ID: RN00564) ve alanin, aspartat ve glutamat metabolizması (Yolak ID: RN00250) ise 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 7,48E-11).

Son olarak, metan metabolizması (Yolak ID: RN00680), amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması (Yolak ID: RN00520), valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280), doymamış yağ asitlerinin biyosentezi (Yolak ID: RN01040) ve yağ asidi uzaması (Yolak ID: RN00062) 4 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 8,08E-09).

Tablo 8’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E5).

**Tablo 8.** Sjögren Sendromu Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                   | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                          | 0        | 16             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                      | 0        | 16             |
| RN00620  | Pirüvat metabolizması                        | 6,22E-15 | 7              |
| RN00120  | Primer safra asidi biyosentezi               | 6,22E-15 | 7              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                     | 6,84E-13 | 6              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                 | 7,48E-11 | 5              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı       | 7,48E-11 | 5              |
| RN00071  | Yağ asidi yıkımı                             | 7,48E-11 | 5              |
| RN00564  | Gliserofosfolipid metabolizması              | 7,48E-11 | 5              |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması   | 7,48E-11 | 5              |
| RN00680  | Metan metabolizması                          | 8,08E-09 | 4              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması | 8,08E-09 | 4              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı              | 8,08E-09 | 4              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitlerinin biyosentezi         | 8,08E-09 | 4              |
| RN00062  | Yağ asidi uzaması                            | 8,08E-09 | 4              |

Sjögren sendromu için aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonucunda aşağıdaki bulgular elde edilmiştir:

Piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 10 reaksiyon ile, prokaryotlarda karbon fiksasyon yolları (Yolak ID: RN00720) 9 reaksiyon ile, pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 8 reaksiyon ile ve pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 12 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0).

Propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640), folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670) ve valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280) 6 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 4,62E-14).

Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) ve glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) 5 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 8,02E-12).

Tablo 9'da en az 5 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E6).

**Tablo 9.** Sjögren Sendromu Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                                 | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|--------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00620</b> | Pirüvat metabolizması                      | 0        | 10             |
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı     | 0        | 9              |
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                    | 0        | 8              |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                        | 0        | 12             |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması                    | 4,62E-14 | 6              |
| <b>RN00670</b> | Folat tarafından tek karbon havuzu         | 4,62E-14 | 6              |
| <b>RN00280</b> | Valin, lösin ve izolösin yıkımı            | 4,62E-14 | 6              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                   | 8,02E-12 | 5              |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması | 8,02E-12 | 5              |

Tip 1 diyabet verisine dayanarak yapılan analizlerde, hastalıklı model ile kontrol grubu arasındaki ortalama akı değerlerinin mutlak farkları belirlenmiştir. Bu mutlak farkların ortanca değerin üstünde olanları anlamlı kabul edilmiştir. Bu anlamlı reaksiyonlar arasında, hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak pozitif olanlar yukarı doğru regüle olarak sınıflandırılmıştır. Tip 1 diyabet için yukarı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

Pirüvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 9 reaksiyon ile, pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 17 reaksiyon ile ve pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 18 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0).

Sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020), prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) ve alanin, aspartat ve glutamat metabolizması (Yolak ID: RN00250) 7 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 2,00E-14).

Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010), niasin ve niasinamid metabolizması (Yolak ID: RN00760), fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu (Yolak ID: RN00710), propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640), glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) ve gliserofosfolipid metabolizması (Yolak ID: RN00564) 6 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 1,86E-12).

Folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670), doymamış yağ asitlerinin biyosentezi (Yolak ID: RN01040) ve pentoz fosfat yolağı (Yolak ID: RN00030) 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1,71E-10)

Son olarak, beta-alanin metabolizması (Yolak ID: RN00410), lizin yıkımı (Yolak ID: RN00310), arginin ve prolin metabolizması (Yolak ID: RN00330), metan metabolizması (Yolak ID: RN00680), yağ asidi yıkımı (Yolak ID: RN00071) ve arginin biyosentezi (Yolak ID: RN00220) 4 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1,56E-08).

Tablo 10'da en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E7).

**Tablo 10.** Tip 1 Diyabet Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00620  | Pirüvat metabolizması                         | 0        | 9              |
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 17             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 18             |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 2,00E-14 | 7              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 2,00E-14 | 7              |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 2,00E-14 | 7              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 1,86E-12 | 6              |
| RN00760  | Niasin ve niasinamid metabolizması            | 1,86E-12 | 6              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 1,86E-12 | 6              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 1,86E-12 | 6              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1,86E-12 | 6              |
| RN00564  | Gliserofosfolipid metabolizması               | 1,86E-12 | 6              |
| RN00670  | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 1,71E-10 | 5              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitlerinin biyosentezi          | 1,71E-10 | 5              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,71E-10 | 5              |
| RN00410  | beta-Alanin metabolizması                     | 1,56E-08 | 4              |
| RN00310  | Lizin yıkımı                                  | 1,56E-08 | 4              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması               | 1,56E-08 | 4              |
| RN00680  | Metan metabolizması                           | 1,56E-08 | 4              |
| RN00071  | Yağ asidi yıkımı                              | 1,56E-08 | 4              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 1,56E-08 | 4              |

Tip 1 diyabet için aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

Piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 8 reaksiyon ile, pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 9 reaksiyon ile ve pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 13 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0).

Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720), propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) ve valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280) 6 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 4,20E-14).

Arginin ve prolin metabolizması (Yolak ID: RN00330) 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 7,41E-12).

Son olarak, glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010), sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020) ve folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670) 4 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1,29E-09).

Tablo 11’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E8).

**Tablo 11.** Tip 1 Diyabet Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                              | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|-----------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00620</b> | Piruvat metabolizması                   | 0        | 8              |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                     | 0        | 9              |
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                 | 0        | 13             |
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolları | 4,20E-14 | 6              |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması                 | 4,20E-14 | 6              |
| <b>RN00280</b> | Valin, lösin ve izolösin yıkımı         | 4,20E-14 | 6              |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması         | 7,41E-12 | 5              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                | 1,29E-09 | 4              |
| <b>RN00020</b> | Sitrik asit döngüsü (TCA döngüsü)       | 1,29E-09 | 4              |
| <b>RN00670</b> | Tek karbon havuzu folat ile             | 1,29E-09 | 4              |

ALS hastalık verisine göre yapılan analizlerde, hastalıklı model ile kontrol grubundaki ortalama akı değerlerinin mutlak farkları belirlenmiştir. Bu mutlak farkların ortanca değerin üzerinde olanları anlamlı kabul edilmiştir. Bu anlamlı reaksiyonlar arasında, hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak pozitif olanlar yukarı doğru regüle olarak sınıflandırılmıştır. ALS hastaları için yukarı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 8 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Arginin ve prolin metabolizması (Yolak ID: RN00330), gliserofosfolipid metabolizması (Yolak ID: RN00564), pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) ve propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) ise 4 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 2,83E-10).

Tablo 12’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E9).

**Tablo 12.** ALS Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi

| Yolak ID       | Yolak İsmi                      | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|---------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması         | 0        | 8              |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması | 2,83E-10 | 4              |
| <b>RN00564</b> | Gliserofosfolipid metabolizması | 2,83E-10 | 4              |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması             | 2,83E-10 | 4              |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması         | 2,83E-10 | 4              |

ALS hastaları için aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 8 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) ise 3 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 1,16E-08).

Tablo 13’de en az 3 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E10).

**Tablo 13.** ALS Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi              | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|-------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması | 0        | 8              |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması     | 1,16E-08 | 3              |

Vitiligo verilerine dayanarak yapılan analizler sonucunda, hastalıklı model ile kontrol grubu arasındaki ortalama akı değerlerinin mutlak farkları belirlenmiştir. Bu mutlak farkların ortanca değerinin üstünde olanları anlamlı kabul edilmiştir. Bu anlamlı reaksiyonlar arasında, hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak pozitif olanlar yukarı doğru regüle olarak sınıflandırılmıştır. Vitiligo hastaları için yukarı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir:

Pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 15 reaksiyon ile, pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 8 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0).

Pirüvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 7 reaksiyon ile (p değeri:  $5,55E-16$ ), pentoz fosfat yolağı (Yolak ID: RN00030) 6 reaksiyon ile (p değeri:  $9,41E-14$ ), glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) ve valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280) 5 reaksiyon ile (p değeri:  $1,45E-11$ ) zenginleşme göstermiştir. Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010), prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720), propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640), tirozin metabolizması (Yolak ID: RN00350), alanin, aspartat ve glutamat metabolizması (Yolak ID: RN00250), beta-alanin metabolizması (Yolak ID: RN00410) ve sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020) 4 reaksiyon ile (p değeri:  $2,19E-9$ ) zenginleşme göstermiştir.

Tablo 14’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E11).

**Tablo 14.** Vitiligo Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                 | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|--------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                        | 0        | 15             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                    | 0        | 8              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                      | 5,55E-16 | 7              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                       | 9,41E-14 | 6              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması | 1,45E-11 | 5              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı            | 1,45E-11 | 5              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                   | 2,19E-9  | 4              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı     | 2,19E-9  | 4              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                    | 2,19E-9  | 4              |
| RN00350  | Tirozin metabolizması                      | 2,19E-9  | 4              |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması | 2,19E-9  | 4              |
| RN00410  | beta-Alanin metabolizması                  | 2,19E-9  | 4              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)               | 2,19E-9  | 4              |

Vitiligo hastaları için aşağı yönde regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 12 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) ve pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 7 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 1.11E-16).

Piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 6 reaksiyon ile (p değeri: 3.12E-14), glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) 5 reaksiyon ile (p değeri: 5.81E-12), sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020), fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu (Yolak ID: RN00710) ve glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) 4 reaksiyon ile (p değeri: 1.06E-09) zenginleşme göstermiştir.

Tablo 15’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E12).

**Tablo 15.** Vitiligo Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi

| Yolak ID       | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                           | 0        | 12             |
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 1.11E-16 | 7              |
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                       | 1.11E-16 | 7              |
| <b>RN00620</b> | Piruvat metabolizması                         | 3.12E-14 | 6              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 5.81E-12 | 5              |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1.06E-09 | 4              |
| <b>RN00710</b> | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 1.06E-09 | 4              |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1.06E-09 | 4              |

Sistemik lupus eritematozus verilerine göre yapılan analizler sonucunda, hastalıklı model ile kontrol grubu arasındaki ortalama akı değerlerinin mutlak farkları belirlenmiştir. Bu mutlak farkların ortanca değerin üstünde olanları anlamlı kabul edilmiştir. Bu anlamlı reaksiyonlar arasında, hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak pozitif olanlar up regüle olarak sınıflandırılmıştır. Sistemik lupus eritematozusu hastaları için up regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 23 reaksiyon ile, pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 12 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) 7 reaksiyon ile (p değeri: 1,78E-15), glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) 6 reaksiyon ile (p değeri: 2,39E+13), sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020), glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) ve piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 5 reaksiyon ile (p değeri: 3,13E-11) zenginleşme göstermiştir. Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu (Yolak ID: RN00710), metan metabolizması (Yolak ID: RN00680), folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670), glutatyon metabolizması (Yolak ID: RN00480), doymamış yağ asitlerinin biyosentezi (Yolak ID: RN01040) ve yağ asidi yıkımı (Yolak ID: RN00071) 4 reaksiyon ile (p değeri: 4,04E-09) zenginleşme göstermiştir.

Tablo 16’da en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E13).

**Tablo 16.** Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 23             |
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 12             |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 1,78E-15 | 7              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 2,39E-13 | 6              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 3,13E-11 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 3,13E-11 | 5              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 3,13E-11 | 5              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 4,04E-09 | 4              |
| RN00680  | Metan metabolizması                           | 4,04E-09 | 4              |
| RN00670  | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 4,04E-09 | 4              |
| RN00480  | Glutasyon metabolizması                       | 4,04E-09 | 4              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitlerinin biyosentezi          | 4,04E-09 | 4              |
| RN00071  | Yağ asidi yıkımı                              | 4,04E-09 | 4              |

Sistemik lupus eritamatozusu hastaları için aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) 9 reaksiyon ile, piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) ve pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 8 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 12 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 0). Propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) ve valin, lösin ve izölösün yıkımı (Yolak ID: RN00280) 7 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1,11E-16). Sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020), folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670) ve glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 3,43E-12). Son olarak, glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) 4 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 6,99E-10).

Tablo 17’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E14).

**Tablo 17.** Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                                 | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|--------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı     | 0        | 9              |
| <b>RN00620</b> | Piruvat metabolizması                      | 0        | 8              |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                        | 0        | 8              |
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                    | 0        | 12             |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması                    | 1,11E-16 | 7              |
| <b>RN00280</b> | Valin, lösin ve izolösin yıkımı            | 1,11E-16 | 7              |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)               | 3,43E-12 | 5              |
| <b>RN00670</b> | Folat tarafından tek karbon havuzu         | 3,43E-12 | 5              |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması | 3,43E-12 | 5              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                   | 6,99E-10 | 4              |

Multipl skleroz verilerine göre yapılan analizler sonucunda, hastalıklı model ile kontrol grubu arasındaki ortalama akı değerlerinin mutlak farkları belirlenmiştir. Bu mutlak farkların ortanca değerin üstünde olanları anlamlı kabul edilmiştir. Bu anlamlı reaksiyonlar arasında, hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak negatif olanlar aşağı doğru regüle olarak sınıflandırılmıştır. Multipl skleroz hastaları için hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak pozitif olan yukarı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) 9 reaksiyon ile, gliserofosfolipid metabolizması (Yolak ID: RN00564) 8 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 15 reaksiyon ile, pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 11 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 0). Sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020) ve arginin ve prolin metabolizması (Yolak ID: RN00330) 7 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 3,66E-15). Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) ve glutatyon metabolizması (Yolak ID: RN00480) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 4,42E-13). Son olarak, glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630), amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması (Yolak ID: RN00520) ve propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 5,20E-11).

Tablo 18’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E15).

**Tablo 18.** Multipl Skleroz Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                                   | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|----------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı       | 0        | 9              |
| <b>RN00564</b> | Gliserofosfolipid metabolizması              | 0        | 8              |
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                      | 0        | 15             |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                          | 0        | 11             |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                 | 3,66E-15 | 7              |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması              | 3,66E-15 | 7              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                     | 4,42E-13 | 6              |
| <b>RN00480</b> | Glutasyon metabolizması                      | 4,42E-13 | 6              |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması   | 5,20E-11 | 5              |
| <b>RN00520</b> | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması | 5,20E-11 | 5              |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması                      | 5,20E-11 | 5              |

Multipl skleroz hastaları için aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 13 reaksiyon ile, pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 14 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) ve valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280) 8 ve 9 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 0). Propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) ve piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 7 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 3,33E-16). Folat tarafından tek karbon havuzu (Yolak ID: RN00670) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 6,10E-14). Son olarak, sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020) ve glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630) 5 reaksiyon ile (p değeri: 1,01E-11), pentoz fosfat yolağı (Yolak ID: RN00030) 4 reaksiyon ile (p değeri: 1,64E-09) zenginleşme göstermiştir.

Tablo 19’da en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E16).

**Tablo 19.** Multipl Skleroz Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                 | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|--------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                        | 0        | 13             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                    | 0        | 14             |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı     | 0        | 8              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı            | 0        | 9              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                    | 3,33E-16 | 7              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                      | 3,33E-16 | 7              |
| RN00670  | Folat tarafından tek karbon havuzu         | 6,10E-14 | 6              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)               | 1,01E-11 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması | 1,01E-11 | 5              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                       | 1,64E-09 | 4              |

Romatoid artrit verilerine dayanarak yapılan analizler sonucunda, hastalıklı model ile kontrol grubu arasındaki ortalama akı değerlerinin mutlak farkları belirlenmiştir. Bu mutlak farkların ortanca değerin üstünde olanları anlamlı kabul edilmiştir. Bu anlamlı reaksiyonlar arasında, hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak negatif olanlar aşağı doğru regüle, pozitif olanlar yukarı doğru regüle olarak sınıflandırılmıştır. Romatoid artrit hastaları için yukarı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 21 reaksiyon ile, pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 17 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) 11 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 0). Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması (Yolak ID: RN00250) 7 reaksiyon ile (p değeri: 1.88E-14) zenginleşmiştir. Piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620), arginin ve prolin metabolizması (Yolak ID: RN00330), valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280), arginin biyosentezi (Yolak ID: RN00220), glutatyon metabolizması (Yolak ID: RN00480) ve bütanoat metabolizması (Yolak ID: RN00650) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1.76E-12). Gliserofosfolipid metabolizması (Yolak ID: RN00564), fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu (Yolak ID: RN00710), prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720), glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID: RN00630), sistin ve metionin metabolizması (Yolak ID: RN00720), pentoz fosfat yolağı (Yolak ID: RN00030), sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020)

ve glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) 5 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1.64E-10).

Tablo 20’de en az 5 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 4, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E17).

**Tablo 20.** Romatoid Artrit Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0.00E+00 | 21             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0.00E+00 | 17             |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 0.00E+00 | 11             |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 1.88E-14 | 7              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 1.76E-12 | 6              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması               | 1.76E-12 | 6              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 1.76E-12 | 6              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 1.76E-12 | 6              |
| RN00480  | Glutasyon metabolizması                       | 1.76E-12 | 6              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                        | 1.76E-12 | 6              |
| RN00564  | Gliserofosfolipid metabolizması               | 1.64E-10 | 5              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 1.64E-10 | 5              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 1.64E-10 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1.64E-10 | 5              |
| RN00720  | Sistin ve metionin metabolizması              | 1.64E-10 | 5              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1.64E-10 | 5              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1.64E-10 | 5              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 1.64E-10 | 5              |

Romatoid artrit hastaları için aşağı doğru regüle olan reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonuçları aşağıda belirtilmiştir: Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı (Yolak ID: RN00720) 10 reaksiyon ile, pürin metabolizması (Yolak ID: RN00230) 12 reaksiyon ile anlamlı düzeyde zenginleşmiştir (p değeri: 0). Pirimidin metabolizması (Yolak ID: RN00240) 15 reaksiyon ile, piruvat metabolizması (Yolak ID: RN00620) 8 reaksiyon ile zenginleşme göstermiştir (p değeri: 0). Valin, lösin ve izolösin yıkımı (Yolak ID: RN00280) 7 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 6,66E-16). Glikoliz / glukoneogenez (Yolak ID: RN00010) 6 reaksiyon ile zenginleşmiştir (p değeri: 1,02E-13). Sitrat döngüsü (TCA döngüsü) (Yolak ID: RN00020), bütanoat metabolizması (Yolak ID: RN00650), propanoat metabolizması (Yolak ID: RN00640) ve glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması (Yolak ID:

RN00630) 5 reaksiyon ile (p değeri: 1,55E-11), yağ asidi bozunması (Yolak ID: RN00771) 4 reaksiyon ile (p değeri: 2,31E-9) zenginleşme göstermiştir.

Tablo 21’de en az 4 reaksiyon ile eşleştirilen zenginleşme analizleri gösterilmiştir. Ekler kısmında ise, 3, 2 ve 1 reaksiyon ile zenginleşen analizler yer almaktadır (Tablo E18).

**Tablo 21.** Romatoid Artrit Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                 | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|--------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı     | 0        | 10             |
| RN00230  | Pürin metabolizması                        | 0        | 12             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                    | 0        | 15             |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                      | 0        | 8              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı            | 6,66E-16 | 7              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                   | 1,02E-13 | 6              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)               | 1,55E-11 | 5              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                     | 1,55E-11 | 5              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                    | 1,55E-11 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması | 1,55E-11 | 5              |
| RN00771  | Yağ asidi bozunması                        | 2,31E-9  | 4              |

#### 4.TARTIŞMA

Bu çalışmada, otoimmün hastalıkların patogeneğinde çeşitli bağışıklık hücrelerinin ve transkriptom analizlerinin rolü detaylı olarak ele alınmıştır. Monositler, makrofajlar ve adaptif bağışıklık hücreleri olan T ve B hücreleri, otoimmün hastalıkların gelişiminde kritik öneme sahiptir (Ma et al., 2019). Ancak, bu hücrelerin otoimmün süreçlerdeki kesin etkisi tam olarak anlaşılmamıştır. Transkriptom analizleri, otoimmün hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmaları aydınlatmada güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır. Özellikle, gen ekspresyon profilleri, hastalığa özgü biyolojik yolların ve genlerin belirlenmesini sağlayarak potansiyel tedavi hedeflerinin keşfine olanak tanımaktadır. Bu bağlamda, kontrol grubuyla otoimmün hastalığa sahip bireylerden alınan hücre örneklerinin karşılaştırılması, hastalığa özgü biyobelirteçlerin ortaya çıkarılmasına yardımcı olabilir (Nagafuchi et al., 2022). Sonuç olarak, otoimmün hastalıkların moleküler düzeyde anlaşılması, transkriptomik ve metabolomik analizlerin bir arada kullanılmasıyla mümkün olabilir. Bu entegre yaklaşımlar, otoimmün hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni ufuklar açarak, hastalık süreçlerinin daha iyi anlaşılmasına ve kişiye özgü tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir. Gelecekteki çalışmalar, bu yöntemlerin daha geniş çapta uygulanması ve iyileştirilmesi yönünde ilerleyerek, otoimmün hastalıkların yönetiminde önemli gelişmeler sağlayacaktır.

Bu çalışmada, farklı otoimmün hastalıklara ait gen ekspresyon veri kümeleri GEO veri tabanından toplanmış ve işlenmiştir. Toplamda 11 farklı veri kümesi, kontrol ve hasta örneklerinden elde edilen periferik kan mononükleer hücreleri içermektedir. Veriler, RECON3D metabolik ağ modeli kullanılarak GIMME algoritması ile entegre edilmiştir. Her bir gen ekspresyon seti, hastalıklı ve sağlıklı örnekler için farklı eşik değerleri kullanılarak işlenmiştir. Kontrol grubu modelleri birleştirilmiş ve hastalıklı örnekler için ortak reaksiyonlar ve metabolitler belirlenmiştir. Jaccard benzerlik indeksi hesaplanarak modeller arasındaki benzerlikler görselleştirilmiştir. Örneklememe işlemi, COBRA Toolbox'a ait ACHR Sampling algoritması kullanılarak gerçekleştirilmiş ve olası tüm akışların alanı düzgün bir şekilde örneklenmiştir. Son olarak, Hastalıklı model ile kontrol grubu arasındaki ortalama akı değerlerinin mutlak farkları hesaplanmış ve bu farkların ortanca değerinin üzerinde olanları önemli olarak kabul edilmiştir. Bu önemli reaksiyonlar arasında, hastalıklı modelin ortalamasından sağlıklı modelin ortalamasını çıkararak negatif olanlar "aşağı doğru regüle", pozitif olanlar ise "yukarı doğru regüle" olarak sınıflandırılmıştır. Aşağı doğru regüle ve yukarı doğru regüle olan reaksiyon setlerine RSEA ile zenginleştirme analizi uygulanıp, reaksiyonların hangi yollarda biyolojik olarak anlamlı olduğunun bulunmasına yardımcı olmaktadır. Bu

metodoloji, otoimmün hastalıkların moleküler mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını ve potansiyel tedavi hedeflerinin keşfini amaçlamaktadır.

Tip 1 diyabet hastalarına ve kontrol örneklerinden oluşan GSE55098 modeline ait reaksiyonlar ve ALS hastalarına ve kontrol örneklerinden oluşan GSE28253 modeline ait reaksiyonlar arasındaki Jaccard benzerlik indeksi hesaplandığında, benzerlik oranı 0.7972 olarak hesaplanmıştır. Jaccard benzerlik indeksi, her iki modelin birbirine ne kadar benzer olduğunu hesaplamak için kullanılmaktadır. 0'a yakın değerler, benzerliğin düşük olmasını temsil ederken, 1'e yakın değerler daha yüksek benzerlik oranını temsil etmektedir. Modeller arasında, reaksiyonlara ait en yüksek benzerlik GSE28253 ve GSE55098 modelleri arasında gözlemlenmiştir. ALS'nin tanı koymadaki faktörleri çoğunlukla bilinmese bile diyabet ile ilişkilendirilmektedir. Genç yaşta teşhis edilen DM, ALS gelişme riskini azaltıyor gibi görünürken, ileri yaşta teşhis edildiğinde ise DM'nin ALS'ye karşı koruyucu bir etkisi olduğu gözlemlenmektedir. Bu ilişki, Asya ülkelerinde DM'nin yaşa bakılmaksızın ALS riskini artırdığı gözlemlerini desteklememektedir. Mendelian randomizasyon yöntemini kullanan son bir çalışma, DM'nin Avrupa nüfusunda ALS'ye karşı koruyucu bir etkisi olduğunu ileri sürmüştür (Zeng et al., 2019). DM'nin ALS üzerindeki yaş etkisinin tam bir açıklaması olmamasıyla birlikte, bununla beraber literatürde yapılan çalışmalarda Tip 1 Diyabet vakalarının dışlama kriteri olmasıdır. Diyabet hastalığının ALS üzerindeki korucuyu etkisi Doğu Asya ülkelerinde kanıtlanamamıştır. Bu popülasyonda, tip 2 diyabet hastalığının bulunduğu bireylerde ALS hastalığının daha çok gözlemlendiği görülmüştür. Bu sebepten dolayı, araştırmacılar, Diyabet hastalığının ALS üzerindeki etkisine karşılık, Avrupa ve Asya ülkelerinde farklı terapötik stratejiler geliştirmeyi gerektiğini düşünmektedir (Vasta et al., 2021). *TARDBP* geninin kodladığı ve ailesel ALS vakalarının yaklaşık %4'ünde mutasyona uğrayan bir protein olan TDP-43'ün, glukoz ve enerji metabolizmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle, yüksek yağ kaynaklı insülin direncini etkileyen bir adipokin olan progranulinin aşırı eksprese edilmesi, zebra balığı ALS modellerinde mutant TDP-43 kaynaklı aksonlarda meydana gelen bir bozukluk olan aksonopatinin düzeltilmesini sağladığı bulunmuştur. Bu bulgular, ALS ve diyabet arasındaki biyolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Mariosa ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları çalışmada (Mariosa et al., 2015), diyabet ve ALS arasında ters bir ilişki olduğuna dair kanıt sağlamıştır. Özellikle, yaş, insülin bağımlılığı ve diyabet süresinin bu ilişkiyi daha iyi anlamak için önemli olduğu vurgulanmaktadır. Genç yaşta insülin bağımlı diyabetin ALS riskiyle pozitif bir ilişki gösterirken, ileri yaşlarda insüline bağımlı olmayan diyabetin ALS riskine karşı koruyucu

olabileceği gözlemlenmiştir. Bu bulgular, diyabetin ALS üzerindeki etkilerinin karmaşık ve çok yönlü olabileceğini ve bu ilişkinin altında yatan mekanizmaların daha fazla araştırılması gerektiğini göstermektedir (Mariosa et al., 2015) (Tolosa et al., 2021).

Parkinson hastalarına ve kontrol örneklerinden oluşan GSE49126 modeline ait reaksiyonlar ve ALS hastalarına ve kontrol örneklerinden oluşan GSE28253 modeline ait reaksiyonlar arasındaki Jaccard benzerlik indeksi hesaplandığında, benzerlik oranı 0.3285 olarak hesaplanmıştır. Parkinson hastalığı (PD), sertlik, denge, titreme ve koordinasyon zorluğu gibi kontrol edilemeyen hareketlere sebep olan bir nörodejeneratif bir bozukluktur (Tolosa et al., 2021). ALS, omurilikte ve beyindeki sinir hücrelerini etkileyen bir sinir sistemi hastalığıdır. ALS, progresif bir hastalıktır ve zamanla kas kontrolünün kaybına neden olmaktadır (Brotman et al., 2024). Yapılan çalışmalar sonucunda, *ANG* genine ait varyantların ALS ve PD ile açık bir ilişki gösterdiğini açıkça ortaya koymuşlardır. *ANG* genine ait varyantlar her iki hastalığa yatkınlığa sebep olduğu gösterilmiştir. PD hastalarının %0.45'inde, ALS hastalarının ise %0.46'sında bu varyant kanıtlanmıştır. PD hastalığının yaygın bir insidansa sahip olması da *ANG* varyantının taşıdığı riski kanıtlamaktadır (Van Es et al., 2011).

*ANG* varyantına ek olarak, *TAU* proteininin kodlanmasına role sahip olan *MAPT* genindeki genetik varyasyonlar PD ile ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, morarma, anemi, dalakta büyüme gibi yan etkilere sebep olan glukoserebrosidaz enziminin kalıtsal eksikliğinden oluşan Gaucher hastalığına (Dandana et al., 2016) sebep olan lizozomal enzim glukoserebrosidaz (*GBA*) geninde oluşan varyasyonların da PD ile ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Buna ek olarak, *ATXN2* geninde oluşan tekrar dizileri, *TARDBP* genindeki mutasyonların da hem PD hem de ALS hastalığına gözlemlendiği görülmüştür. *ANG* geninde oluşan varyantların, hücre dejenerasyonuna daha fazla yatkınlığa yol açtığı ve hastalığın progresyonunun çevresel ve genetik faktörler tarafından belirlendiği de yapılan çalışmalar tarafından kanıtlanmıştır. Karşılaştırılmalı olarak yapılan bu çalışmalarda, nihai olarak *ANG* geninde oluşan varyantların nörodejeneratif hastalıkların oluşumunda önemli bir yere sahip olduğu söylenmektedir (Gomes-Trolin et al., 2002).

DNA ve RNA'nın temel yapısal bileşenlerinden olan pürinlerin ve pirimidinler, hücresel metabolizmanın düzenlenmesi, sinyal iletimi ve translasyonu, karbonhidrat ve lipid metabolizması, enerji tasarrufu ve taşınması gibi çeşitli biyolojik yollarda görev almaktadır. Pürin ve pirimidinler, enerjilerin transferinden sorumlu moleküller olan ATP ve GTP'nin yapısında yer almaktadır. Enerjinin taşınma metabolizmasında oluşabilecek olan aksaklıklar immün hücrelerin fonksiyonlarını etkilemektedir (Hubert & Sutton, 2017). Örneğin, pürin

metabolizmasında önemli bir role sahip olan adeno deaminaz (ADA) enziminin eksikliği, T hücrelerinin proliferasyonunu ve fonksiyonunu ciddi bir şekilde bozarak şiddetli kombine immün yetmezlik (SCID) ile sonuçlanmaktadır. Pürin metabolizmasının bir yan ürünü olan, adenozin ise immünosupresif bir molekül olarak işlev görmektedir. Adenozin A2A reseptörleri, T hücrelerine ait aktiviteyi baskılayarak inflamatuvar yanıtları azaltmaktadır. Parkinson hastalığı, dopaminerjik nöronlarda gerçekleşen dejenerasyon sonucunda motor dışı veya motor semptomların kaybıyla sonuçlanan yaygın bir nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığının tedavisinde ise dopamin genellikle L-dopa molekülü halinde kullanılmaktadır, fakat uzun süre bu molekülün kullanımı yan etkilere yol açmaktadır. Parkinson hastalığında yukarı doğru regüle olan pürin metabolizmasında görev alan pürinler, özellikle adenozin ve ATP, nöroinflamasyonu, dopaminerjik nörotransmisyonu, oksidatif stresi ve hücre ölümünü modüle etmektedir. Pürinerjik reseptörlerin anormal sinyalleşmesi ise, Parkinson hastalığının oluşumunda önemli bir rol oynamaktadır. P2Y6, A2A, P2X7 ve P2X1 reseptörlerinin modülasyonu, ise bu hastalığın tedavisine umut verici bir yöntem olarak kullanılabilir. Bu reseptörlerin antagonizasyonu, l-DOPA'ya bağlı diskineziyi azaltma, nöroinflamasyonu hafifletme ve  $\alpha$ -sinüklein birikimini önleme potansiyeline sahiptir. Purinerjik yolların modülasyonu, PH'nin yönetiminde ve potansiyel olarak hastalığın seyrini değiştirmede yeni tedavi stratejileri geliştirmek için önemlidir (Tóth et al., 2019) (Garcia-Esparcia et al., 2015). Parkinson hastalığında aşağı doğru regüle olan bir yolak olan valin, lözin ve izolösin gibi dallanmış zincirli amino asitlerin (BCAA'lar) degradasyonu önemli bir rol oynamaktadır. BCAA'lar, kas protein sentezinde kritik öneme sahip olmalarının yanı sıra, enerji üretimi ve metabolik süreçlerde de etkilidirler. Parkinson hastalığı, nörodejeneratif bir hastalık olup, substantia nigra bölgesindeki dopaminerjik nöronların kaybıyla karakterizedir. Bu nöron kaybı, motor kontrolün bozulmasına yol açar ve BCAA metabolizması ile ilişkili olabilir. Valin, lözin ve izolösin, Dallanmış zincirli  $\alpha$ -ketoasit dehidrojenaz kompleksi (BCKD) enzimi aracılığıyla oksidatif dekarboksilasyona uğramaktadır. Bu sürecin fonksiyonlarının bozulması, BCAA'ların birikimine ve nöroinflamasyona neden olabilir, bu da Parkinson hastalığının patogeneze katkıda bulunmaktadır. Ayrıca, BCAA'ların metabolik yoldağında meydana gelen bozukluklar, mitokondriyal disfonksiyona ve oksidatif strese yol açarak nöronal hasarı artırabilir. Bu bağlamda, BCAA'ların metabolizmasının daha iyi anlaşılması, Parkinson hastalığının tedavisinde yeni hedefler ve biyobelirteç geliştirilmesine olanak tanıyabilir (Fu et al., 2024).

SLE ve romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda ise adenozin sinyalizasyonunun dejenerasyonundan kaynaklandığı görülmektedir. Romatoid artrite sahip hastalarda, Adenozin

A2A reseptörlerinin aktivasyonunun inflamasyonu azalttığı ve terapötik bir yöntem olarak kullanılabileceği öne sürülmektedir (Yoon et al., 2021). GSE144390 (Sistemik Lupus Eritamatozus), GSE50772 (Sistemik Lupus Eritamatozus) ve GSE15573 (Romatoid artrit) ait hastalık modelinin kontrol grubuyla ortak reaksiyonları belirlendikten sonra, medyanın üstünde pozitif ve negatif bir değere sahip olan akı değerlerine sahip reaksiyonlar üzerinde yapılan zenginleştirme analizi sonucunda, bu modellerin yukarı doğru regüle olan yolaklardan pürin metabolizması ile zenginleştiği, aşağı doğru regüle olan yolaklarda ise prokaryotlarda karbon fiksasyonu yolağı ile zenginleştiği gözlemlenmiştir.

Metabolik yollar, immün yanıtların düzenlenmesinde önemli bir yere sahiptir. Örneğin, CD4+ T hücreleri gibi proinflamatuvar hücreler glikoliz yoluya ATP'yi üretmektedir. Hafıza ve düzenleyici T hücreleri gibi anti inflamatuvar hücreler ise mitokondriyal ATP üretimini tercih etmektedir. Metabolik stres ve besin eksikliği durumunda, hücresel enerji dengesini sağlamak için otoliz yoluyla amino asitleri ve diğer substratları güvence altına lamaktadır (Perl, 2017).

Pürin metabolizmasının önemli bir yolağı olan pentoz fosfat yolağı (PPP), hücre proliferasyonu için riboz-5-fosfat (R5P), ve antioksidan savunmalar için NADPH sağlamaktadır. Bu yolak hücrelerin büyümesi ve çoğalması için gerekli olan nükleotidlerin üretimi ve oksidatif stres ile mücadelede önemli bir rol oynamaktadır. Otoimmün hastalıkların patogeneğinde, oksidatif stres, hücresel hasarı tetikleyerek inflamasyonu da arttırmaktadır. Örneğin, SLE hastalarında, oksidatif stres oksidatif stres, interferon imzasını tetikleyen mitokondriyal reaktif oksijen türleri (ROS) tarafından yönetilmektedir. Oksidatif stres, hücrelerin fonksiyonlarında bozukluğa yol açarak bağışıklık sisteminin aşırı tepkisine neden olmaktadır. Glutasyon ise hücre içi redoks dengesinin korunmasında önemli bir rol oynarken, SLE hastalarının lenfositlerinde tükenen glutasyon, hücresel hasarı artırarak otoimmün yanıtları da şiddetlendirmektedir. Ayrıca, SLE hastalarında, PPP yolağının da fonksiyonunun bozulması da NADPH üretiminde azalmaya yol açarak oksidatif stresin artmasına ve hücrelerin savunma mekanizmasının zayıflamasına neden olmaktadır. Bu sebepten dolayı, glutasyon metabolizması ve PPP yolağı hedeflenerek SLE hastaları için potansiyel bir tedavi geliştirilebilmektedir (Perl, 2017).

Romatoid artrit hastalarında, CD4+T hücreleri azalmış glikoliz aktivitesi göstermektedir. Bu sebeple, PPP yolağı yardımıyla NADPH üretilmektedir. RA hastaları üzerinde yapılan çalışmada, sinoviyal T hücrelerinde ve periferik kan hücrelerinde azalmış glutasyon seviyeleri, oksidatif stresin, romatoid artrit hastalığının gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (Perl, 2017)

Karbon fiksasyonu, prokaryotlar arasında yaygın bir metabolik yoldur ve atmosferik karbondioksiti organik moleküllere dönüştürmektedir. Sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar, bağırsak mikrobiyotasının dengesini bozabilir ve bu da çeşitli metabolik yolları etkileyebilmektedir. SLE hastalarında bağırsak mikrobiyotasının bozulması, karbon fiksasyonuna katılan bakterilerin çeşitliliğini ve bolluğunu azaltarak bağışıklık sisteminin dengesiz çalışmasına yol açabilmektedir. Proton pompası inhibitörü (PPI) kullanımının SLE hastalarındaki mikrobiyota kompozisyonunu iyileştirdiği göz önüne alındığında, bu ilaçların karbon fiksasyonu yollarına katılan bakterilerin popülasyonlarını da olumlu etkileyebileceği düşünülebilmektedir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmaların SLE hastalarında PPI kullanımı ile bağırsak mikrobiyotasındaki karbon fiksasyonu yolları arasındaki ilişkiyi daha ayrıntılı incelemesi önemlidir. Bu tür çalışmalar, SLE tedavisinde mikrobiyota düzenlemesinin potansiyel rolünü anlamamıza yardımcı olabilir ve daha hedeflenmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkıda bulunabilir (X. B. Li et al., 2022).

Pirimidin de novo sentez inhibitörleri, özellikle, *DHODH* tarafından sentezlenen dihidroorotat dehidrojenaz inhibitörleri sınıfına giren leflunomid, efektör T hücrelerini seçici bir şekilde baskılayarak otoimmün hastalıkların tedavisinde önemli bir tedavi yöntemi olarak sunulmaktadır. Leflunomid, T hücrelerinin genişleme fazında etki gösterir ve efektör T hücrelerinin sayısını ve fonksiyonunu önemli ölçüde azaltırken, hafıza T hücreleri ve onların öncüleri üzerindeki etkisi minimaldir. Bu farklılık, efektör ve hafıza T hücrelerinin proliferatif oranlarındaki ve pirimidin sentez kapasitesindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Efektör T hücreleri, yüksek proliferatif seviyeleri nedeniyle pirimidin yetersizliğine daha duyarlıdır (Scherer et al., 2023).

Ayrıca, 2022 yılında Li ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, Sjögren sendromu (pSS) hastalarında tükürük metabolom profilinin sağlıklı bireylerden belirgin şekilde farklı olduğunu göstermektedir. Özellikle, tirozin ve fenilalanin metabolizmasının yanı sıra triptofan ve aspartik asit metabolizmasının yukarı doğru regülasyonu dikkat çekicidir (Tablo 8). Bu metabolik yolların up regülasyonu, pSS'de inflamatuvar yanıt, nörolojik bilişsel bozukluklar ve bağışıklık yanıtındaki bozulmalarla ilişkilidir. Ayrıca, prolin ve pürin metabolizmasındaki düzensizlikler de pSS'nin patofizyolojisinde önemli rol oynayabilir. Karbon fiksasyonundaki dengesizlikler, pSS hastalarında gözlemlenen metabolik bozukluklara katkıda bulunabilir. Bu bulgular, tükürük metabolomunun pSS için biyobelirteç keşfinde potansiyel bir araç olarak kullanılabileceğini ve hastalığın tanı ve yönetiminde yeni stratejilere yol açabileceğini önermektedir (Z. Li et al., 2022).

Pürinler ve pirimidinler, DNA ve RNA'nın yapı taşları olan nükleotidlerin temel bileşenleridir. Pürinler (adenin ve guanin) ve pirimidinler (sitozin, timin ve urasil) hücresel süreçlerde önemli roller oynar. Multiple Skleroz (MS) gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan bazı ilaçların etki mekanizmalarında da bu nükleotidlerin metabolizması önemlidir. Örneğin, cladribin, pürin analogu olan bir ilaçtır. Cladribin, hücre içinde aktif hale geldikten sonra DNA sentezini engeller ve bu yolla lenfositlerin çoğalmasını durdurarak bağışıklık sisteminin MS üzerindeki etkilerini azaltır. Cladribin'in etkinliği, pürin katabolizması yolunda rol oynayan adenosin deaminaz (ADA) gibi enzimlerin aktivitesinden etkilenir. ADA enzimi, adenosin ve deoksiadenozini pürin yıkım yolu ile parçalayarak bu moleküllerin birikimini ve dolayısıyla toksik etkilerini önler. ADA'nın genetik polimorfizmleri, cladribin tedavisinin etkinliğini ve yan etki profilini etkileyebilir. Teriflunomid ise pirimidin biyosentez yolunu hedef alan bir ilaçtır. Teriflunomid, DHODH enzimini inhibe ederek T ve B hücrelerinin proliferasyonunu engeller. DHODH enzimi, pirimidin biyosentezinin bir basamağında rol oynar ve bu enzimin inhibisyonu, hızlı bölünen hücrelerde pirimidin eksikliğine yol açarak bağışıklık yanıtını azaltır. Bu ilaçların etki mekanizmaları, pürin ve pirimidin metabolizması ile yakından ilişkilidir ve bu yollardaki genetik polimorfizmler, hastaların tedaviye vereceği yanıtı belirleyebilir. Bu nedenle, MS tedavisinde pürin ve pirimidin metabolizması önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir (Zarzuelo Romero et al., 2021).

## REFERANSLAR

- Agren, R., Bordel, S., Mardinoglu, A., Pornputtapong, N., Nookaew, I., & Nielsen, J. (2012). Reconstruction of Genome-Scale Active Metabolic Networks for 69 Human Cell Types and 16 Cancer Types Using INIT. *PLoS Computational Biology*, 8(5), e1002518. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002518>
- Banchereau, R., Cepika, A.-M., Banchereau, J., & Pascual, V. (2017). Understanding Human Autoimmunity and Autoinflammation Through Transcriptomics. *Annual Review of Immunology*, 35(1), 337–370. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-051116-052225>
- Becker, S. A., Feist, A. M., Mo, M. L., Hannum, G., Palsson, B. Ø., & Herrgard, M. J. (2007). Quantitative prediction of cellular metabolism with constraint-based models: the COBRA Toolbox. *Nature Protocols*, 2(3), 727–738. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.99>
- Becker, S. A., & Palsson, B. O. (2008). Context-specific metabolic networks are consistent with experiments. *PLoS Computational Biology*, 4(5), e1000082. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000082>
- Becker, S. A., & Palsson, B. O. (2008). Context-specific metabolic networks are consistent with experiments. *PLoS Computational Biology*, 4(5), e1000082. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000082>
- Bergqvist, C., & Ezzedine, K. (2020). Vitiligo: A Review. *Dermatology*, 236(6), 1–22. <https://doi.org/10.1159/000506103>
- Black, R. J., Cross, M., Haile, L. M., Culbreth, G. T., Steinmetz, J. D., Hagins, H., Kopec, J. A., Brooks, P. M., Woolf, A. D., Ong, K. L., Kopansky-Giles, D. R., Dreinhoefer, K. E., Betteridge, N., Aali, A., Abbasifard, M., Abbasi-Kangevari, M., Abdurehman, A. M., Abedi, A., Abidi, H., . . . March, L. M. (2023). Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet. Rheumatology*, 5(10), e594–e610. [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(23)00211-4)
- Boillée, S., Velde, C. V., & Cleveland, D. W. (2006). ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron*, 52(1), 39–59. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.018>
- Bolon, B. (2012). Cellular and molecular mechanisms of autoimmune disease. *Toxicologic Pathology*, 40(2), 216–229. <https://doi.org/10.1177/0192623311428481>

- Brito-Zerón, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S. J., Jonsson, R., Mariette, X., Sivils, K., Theander, E., Tzioufas, A., & Ramos-Casals, M. (2016). Sjögren syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>
- Brotman, R. G., Moreno-Escobar, M. C., Joseph, J., Munakomi, S., & Pawar, G. (2024). *Amyotrophic lateral sclerosis*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556151/>
- Brunk, E., Sahoo, S., Zielinski, D. C., Altunkaya, A., Drager, A., Mih, N., Gatto, F., Nilsson, A., Gonzalez, G. a. P., Aurich, M. K., Prlic, A., Sastry, A., Danielsdottir, A. D., Heinken, A. K., Noronha, A., Rose, P. W., Burley, S. K., Fleming, R. M., Nielsen, J., . . . Palsson, B. O. (2018). Recon3D enables a three-dimensional view of gene variation in human metabolism. *Nature Biotechnology*, 36(3), 272–281. <https://doi.org/10.1038/nbt.4072>
- Carsons, S. E., & Patel, B. C. (2023, July 31). *Sjogren Syndrome*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431049/>
- Janeway, C. A., Jr, Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. J. (2001). *Principles of innate and adaptive immunity*. Immunobiology - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27090/>
- Colijn, C., Brandes, A., Zucker, J. D. H., Lun, D. S., Weiner, B., Farhat, M. R., Cheng, T., Moody, D. B., Murray, M. B., & Galagan, J. E. (2009). Interpreting Expression Data with Metabolic Flux Models: Predicting Mycobacterium tuberculosis Mycolic Acid Production. *PLOS Computational Biology/PLoS Computational Biology*, 5(8), e1000489. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000489>
- Dandana, A., Khelifa, S. B., Chahed, H., Miled, A., & Ferchichi, S. (2015). Gaucher Disease: clinical, biological and therapeutic aspects. *Pathobiology*, 83(1), 13–23. <https://doi.org/10.1159/000440865>
- Njoo, M. D., & Westerhof, W. (2001). Vitiligo. *American Journal of Clinical Dermatology*, 2(3), 167–181. <https://doi.org/10.2165/00128071-200102030-00006>
- De Luca, F., & Shoenfeld, Y. (2018). The microbiome in autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Immunology*, 195(1), 74–85. <https://doi.org/10.1111/cei.13158>
- Delaleu, N., Jonsson, R., & Koller, M. M. (2005). Sjögren's syndrome. *European Journal of Oral Sciences*, 113(2), 101–113. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2004.00183.x>
- Delves, P. J., & Roitt, I. M. (2000). The immune system. *The New England Journal of Medicine*, 343(1), 37–49. <https://doi.org/10.1056/nejm200007063430107>

- Dey-Rao, R., & Sinha, A. A. (2017). Vitiligo blood transcriptomics provides new insights into disease mechanisms and identifies potential novel therapeutic targets. *BMC Genomics*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3510-3>
- Dhanwani, R., Lima-Junior, J. R., Sethi, A., Pham, J., Williams, G., Frazier, A., Xu, Y., Amara, A. W., Standaert, D. G., Goldman, J. G., Litvan, I., Alcalay, R. N., Peters, B., Sulzer, D., Arlehamn, C. S. L., & Sette, A. (2022). Transcriptional analysis of peripheral memory T cells reveals Parkinson's disease-specific gene signatures. *NPJ Parkinson's Disease*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41531-022-00282-2>
- Dobson, R., & Giovannoni, G. (2018). Multiple sclerosis – a review. *European Journal of Neurology*, 26(1), 27–40. <https://doi.org/10.1111/ene.13819>
- Fava, A., & Petri, M. (2019). Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management. *Journal of Autoimmunity*, 96, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- Firestein, G. S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, 423(6937), 356–361. <https://doi.org/10.1038/nature01661>
- Fletcher, J. M., Lalor, S. J., Sweeney, C. M., Tubridy, N., & Mills, K. H. G. (2010). T cells in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Clinical and Experimental Immunology*, 162(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04143.x>
- Fu, Y., Wang, Y., Ren, H., Guo, X., & Han, L. (2024). Branched-chain amino acids and the risks of dementia, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 16. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1369493>
- Garcia-Esparcia, P., Hernández-Ortega, K., Ansoleaga, B., Carmona, M., & Ferrer, I. (2015). Purine metabolism gene deregulation in Parkinson's disease. *Neuropathology & Applied Neurobiology/Neuropathology and Applied Neurobiology*, 41(7), 926–940. <https://doi.org/10.1111/nan.12221>
- Gomes-Trolin, C., Nygren, I., Aquilonius, S., & Askmark, H. (2002). Increased red blood cell polyamines in ALS and Parkinson's disease. *Experimental Neurology*, 177(2), 515–520. <https://doi.org/10.1006/exnr.2002.7952>
- Grosskreutz, J., Van Den Bosch, L., & Keller, B. U. (2010). Calcium dysregulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Calcium*, 47(2), 165–174. <https://doi.org/10.1016/j.ceca.2009.12.002>

- Hardiman, O., Al-Chalabi, A., Chio, A., Corr, E. M., Logroscino, G., Robberecht, W., Shaw, P. J., Simmons, Z., & Van Den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.71>
- Heirendt, L., Arreckx, S., Pfau, T., Mendoza, S., Richelle, A., Heinken, A., Haraldsdóttir, H., Wachowiak, J., Keating, S., Vlasov, V., Magnúsdóttir, S., Ng, C. Y., Preciat, G., Žagare, A., Chan, S., Aurich, M., Clancy, C., Modamio, J., Sauls, J., . . . Fleming, R. (2019). Creation and analysis of biochemical constraint-based models using the COBRA Toolbox v.3.0. *Nature Protocols*, 14(3), 639–702. <https://doi.org/10.1038/s41596-018-0098-2>
- Hubert, L., & Sutton, V. (2017). Disorders of purine and pyrimidine metabolism. In *Elsevier eBooks* (pp. 283–299). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-802896-4.00009-2>
- Jäkel, S., & Williams, A. (2020). What Have Advances in Transcriptomic Technologies Taught us About Human White Matter Pathologies? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00238>
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, Å. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Disease Primers*, 3(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Kemp, E. H., Waterman, E. A., & Weetman, A. P. (2001). Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity*, 34(1), 65–77. <https://doi.org/10.3109/08916930108994127>
- Kemppinen, A. K., Kaprio, J., Palotie, A., & Saarela, J. (2011). Systematic review of genome-wide expression studies in multiple sclerosis. *BMJ Open*, 1(1), e000053. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000053>
- Kennedy, W. P., Maciucă, R., Wolslegel, K., Tew, W., Abbas, A. R., Chaivorapol, C., Morimoto, A., McBride, J. M., Brunetta, P., Richardson, B. C., Davis, J. C., Behrens, T. W., & Townsend, M. J. (2015). Association of the interferon signature metric with serological disease manifestations but not global activity scores in multiple cohorts of patients with SLE. *Lupus Science & Medicine*, 2(1), e000080. <https://doi.org/10.1136/lupus-2014-000080>
- Kurup, S., & Pozun, A. (2022, December 19). *Biochemistry, autoimmunity*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK576418/>
- Lam, G. K., & Petri, M. (2005). Assessment of systemic lupus erythematosus. *PubMed*, 23(5 Suppl 39), S120-32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16273796>

- Lassmann, H. (2018). Multiple sclerosis pathology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 8(3), a028936. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028936>
- Lattante, S., Conte, A., Zollino, M., Luigetti, M., Del Grande, A., Marangi, G., Romano, A., Marcaccio, A., Meleo, E., Bisogni, G., Rossini, P. M., & Sabatelli, M. (2012). Contribution of major amyotrophic lateral sclerosis genes to the etiology of sporadic disease. *Neurology*, 79(1), 66–72. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31825dceca>
- Leray, E., Moreau, T., Fromont, A., & Edan, G. (2016). Epidemiology of multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 172(1), 3–13. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
- Li, X., Chu, X., Cao, N., Wang, H., Fang, X., Fan, Y., Li, B., & Ye, D. (2022). Proton pump inhibitors induce changes in the gut microbiome composition of systemic lupus erythematosus patients. *BMC Microbiology*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12866-022-02533-x>
- Li, Z., Mu, Y., Guo, C., You, X., Liu, X., Li, Q., & Sun, W. (2022). Analysis of the saliva metabolic signature in patients with primary Sjögren's syndrome. *PloS One*, 17(6), e0269275. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269275>
- Liang, K. (2013). Transcriptomics. In *Elsevier eBooks* (pp. 49–82). <https://doi.org/10.1533/9781908818232.49>
- Lin, E., Liu, B., & Lac, L. (2019). The review of transcriptome sequencing: principles, history and advances. *IOP Conference Series. Earth and Environmental Science*, 332(4), 042003. <https://doi.org/10.1088/1755-1315/332/4/042003>
- Lowe, R., Shirley, N., Bleackley, M., Dolan, S., & Shafee, T. (2017). Transcriptomics technologies. *PLOS Computational Biology/PLoS Computational Biology*, 13(5), e1005457. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005457>
- Ma, W., Gao, F., Gu, K., & Chen, D. (2019). The Role of Monocytes and macrophages in Autoimmune Diseases: A Comprehensive review. *Frontiers in Immunology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01140>
- Mariosa, D., Kamel, F., Bellocchio, R., Ye, W., & Fang, F. (2015). Association between diabetes and amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *European Journal of Neurology*, 22(11), 1436–1442. <https://doi.org/10.1111/ene.12632>
- Mavragani, C. P., & Moutsopoulos, H. M. (2014). Sjögren syndrome. *CMAJ. Canadian Medical Association Journal*, 186(15), E579–E586. <https://doi.org/10.1503/cmaj.122037>
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The pathogenesis of rheumatoid arthritis *The New England Journal of Medicine*, 365(23), 2205–2219. <https://doi.org/10.1056/nejmra1004965>

- Megchelenbrink, W., Huynen, M., & Marchiori, E. (2014). OptGPSampler: an improved tool for uniformly sampling the Solution-Space of Genome-Scale metabolic networks. *PloS One*, 9(2), e86587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086587>
- Mok, C. C. (2003). Pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Pathology*, 56(7), 481–490. <https://doi.org/10.1136/jcp.56.7.481>
- Mougeot, J. L. C., Li, Z., Price, A. E., Wright, F. A., & Brooks, B. R. (2011). Microarray analysis of peripheral blood lymphocytes from ALS patients and the SAFE detection of the KEGG ALS pathway. *BMC Medical Genomics*, 4(1). <https://doi.org/10.1186/1755-8794-4-74>
- Mutez, E., Nkiliza, A., Belarbi, K., De Broucker, A., Vanbesien-Mailliot, C., Bleuse, S., Duflot, A., Comptdaer, T., Semaille, P., Blervaque, R., Hot, D., Leprêtre, F., Figeac, M., Destée, A., & Chartier-Harlin, M. (2014). Involvement of the immune system, endocytosis and EIF2 signaling in both genetically determined and sporadic forms of Parkinson's disease. *Neurobiology of Disease*, 63, 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2013.11.007>
- Mutz, K., Heilkenbrinker, A., Lönne, M., Walter, J., & Stahl, F. (2013). Transcriptome analysis using next-generation sequencing. *Current Opinion in Biotechnology*, 24(1), 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2012.09.004>
- Nagafuchi, Y., Yanaoka, H., & Fujio, K. (2022). Lessons from transcriptome analysis of autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.857269>
- Nordlund, J. J. (1982). Vitiligo. *Archives of Dermatology*, 118(1), 5. <https://doi.org/10.1001/archderm.1982.01650130009007>
- Pagani, M. R., Gonzalez, L. E., & Uchitel, O. D. (2011). Autoimmunity in amyotrophic lateral sclerosis: past and present. *Neurology Research International*, 2011, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2011/497080>
- Paschou, S. A., Papadopoulou-Marketou, N., Chrousos, G. P., & Kanaka-Gantenbein, C. (2018). On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine Connections*, 7(1), R38–R46. <https://doi.org/10.1530/ec-17-0347>
- Peck, A. B., & Nguyen, C. Q. (2012). Transcriptome analysis of the Interferon-Signature defining the autoimmune process of Sjögren's Syndrome. *Scandinavian Journal of Immunology*, 76(3), 237–245. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2012.02749.x>

- Perez, R. K., Gordon, M. G., Subramaniam, M., Kim, M. C., Hartoularos, G. C., Targ, S., Sun, Y., Ogorodnikov, A., Bueno, R., Lu, A., Thompson, M., Rappoport, N., Dahl, A., Lanata, C. M., Matloubian, M., Maliskova, L., Kwek, S. S., Li, T., Slyper, M., . . . Ye, C. J. (2022). Single-cell RNA-seq reveals cell type-specific molecular and genetic associations to lupus. *Science*, 376(6589). <https://doi.org/10.1126/science.abf1970>
- Perl, A. (2017). Review: Metabolic Control of Immune System Activation in Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatology*, 69(12), 2259–2270. <https://doi.org/10.1002/art.40223>
- Pociot, F., & McDermott, M. F. (2002). Genetics of type 1 diabetes mellitus. *Genes and Immunity*, 3(5), 235–249. <https://doi.org/10.1038/sj.gene.6363875>
- Radu, A., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Rao, M. S., Van Vleet, T. R., Ciurlionis, R., Buck, W. R., Mittelstadt, S. W., Blomme, E. a. G., & Liguori, M. J. (2019). Comparison of RNA-SEQ and microarray gene expression platforms for the toxicogenomic evaluation of liver from Short-Term rat toxicity studies. *Frontiers in Genetics*, 9. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00636>
- Rees, A. (1979). AUTOIMMUNITY AND AUTOIMMUNE DISEASE. *British Journal of Anaesthesia*, 51(1), 13–20. <https://doi.org/10.1093/bja/51.1.13>
- Santos, A. S., Cunha-Neto, E., Gonfinetti, N. V., Bertonha, F. B., Brochet, P., Bergon, A., Moreira-Filho, C. A., Chevillard, C., & Da Silva, M. E. R. (2022). Prevalence of inflammatory pathways over Immuno-Tolerance in peripheral blood mononuclear cells of Recent-Onset Type 1 diabetes. *Frontiers in Immunology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.765264>
- Scherer, S., Oberle, S. G., Kanev, K., Gerullis, A., Wu, M., De Almeida, G. P., Puleston, D. J., Baixauli, F., Aly, L., Greco, A., Nizharadze, T., Becker, N. B., Hoesslin, M. V., Donhauser, L. V., Berner, J., Chu, T., McNamara, H. A., Esencan, Z., Roelli, P., . . . Zehn, D. (2023). Pyrimidine de novo synthesis inhibition selectively blocks effector but not memory T cell development. *Nature Immunology*, 24(3), 501–515. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01436-x>
- Schilling, C., Schuster, S., Palsson, B., & Heinrich, R. (1999). Metabolic Pathway Analysis: Basic concepts and scientific applications in the post-genomic era. *Biotechnology Progress*, 15(3), 296–303. <https://doi.org/10.1021/bp990048k>

- Sulzer, D., Alcalay, R. N., Garretti, F., Cote, L., Kanter, E., Agin-Liebes, J., Liong, C., McMurtrey, C., Hildebrand, W. H., Mao, X., Dawson, V. L., Dawson, T. M., Oseroff, C., Pham, J., Sidney, J., Dillon, M. B., Carpenter, C., Weiskopf, D., Phillips, E., . . . Sette, A. (2017). T cells from patients with Parkinson's disease recognize  $\alpha$ -synuclein peptides. *Nature*, 546(7660), 656–661. <https://doi.org/10.1038/nature22815>
- Tan, E., Chao, Y., West, A., Chan, L., Poewe, W., & Jankovic, J. (2020). Parkinson disease and the immune system — associations, mechanisms and therapeutics. *Nature Reviews. Neurology*, 16(6), 303–318. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0344-4>
- Tasaki, S., Suzuki, K., Nishikawa, A., Kassai, Y., Takiguchi, M., Kurisu, R., Okuzono, Y., Miyazaki, T., Takeshita, M., Yoshimoto, K., Yasuoka, H., Yamaoka, K., Ikeura, K., Tsunoda, K., Morita, R., Yoshimura, A., Toyoshiba, H., & Takeuchi, T. (2017). Multiomic disease signatures converge to cytotoxic CD8 T cells in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1458–1466. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210788>
- Teixeira, V. H., Olaso, R., Martin-Magniette, M., Lasbleiz, S., Jacq, L., Oliveira, C. R., Hilliquin, P., Gut, I., Cornelis, F., & Petit-Teixeira, E. (2009). Transcriptome analysis describing new immunity and defense genes in peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients. *PloS One*, 4(8), e6803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006803>
- Tolosa, E., Garrido, A., Scholz, S. W., & Poewe, W. (2021). Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology*, 20(5), 385–397. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00030-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00030-2)
- Tomar, N., & De, R. (2014). A comprehensive view on metabolic pathway analysis methodologies. *Current Bioinformatics*, 9(3), 295–305. <https://doi.org/10.2174/1574893609666140516005147>
- Tóth, A., Antal, Z., Bereczki, D., & Sperlágh, B. (2019). Purinergic Signalling in Parkinson's Disease: a multi-target system to combat neurodegeneration. *Neurochemical Research*, 44(10), 2413–2422. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02798-1>
- Van Es, M. A., Schelhaas, H. J., Van Vught, P. W. J., Ticozzi, N., Andersen, P. M., Groen, E. J. N., Schulte, C., Blauw, H. M., Koppers, M., Diekstra, F. P., Fumoto, K., LeClerc, A. L., Keagle, P., Bloem, B. R., Scheffer, H., Van Nuenen, B. F. L., Van Blitterswijk, M., Van Rheenen, W., Wills, A., . . . Van Den Berg, L. H. (2011b). Angiogenin

- variants in Parkinson disease and amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology*, 70(6), 964–973. <https://doi.org/10.1002/ana.22611>
- Vasta, R., D'Ovidio, F., Logroscino, G., & Chiò, A. (2021). The links between diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurological Sciences*, 42(4), 1377–1387. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05099-0>
- Vlassis, N., Pacheco, M. P., & Sauter, T. (2014). Fast reconstruction of compact Context-Specific metabolic network models. *PLOS Computational Biology/PLoS Computational Biology*, 10(1), e1003424. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003424>
- Wang, L., Wang, F., & Gershwin, M. E. (2015). Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *Journal of Internal Medicine*, 278(4), 369–395. <https://doi.org/10.1111/joim.12395>
- Wang, Z., Zhang, L., Tang, F., Yang, Z., Wang, M., Jia, J., Wang, D., Yang, L., Zhong, S., & Yuan, G. (2022). Transcriptome analysis of peripheral blood mononuclear cells in patients with type 1 diabetes mellitus. *Endocrine*, 78(2), 270–279. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03163-z>
- Yang, M., Ye, L., Wang, B., Gao, J., Liu, R., Hong, J., Wang, W., Gu, W., & Ning, G. (2014). Decreased miR-146 expression in peripheral blood mononuclear cells is correlated with ongoing islet autoimmunity in type 1 diabetes patients. *Journal of Diabetes*, 7(2), 158–165. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12163>
- Yarıcı, M., Cantürk, F., Dursun, S., Aydın, H. N., & Karabekmez, M. E. (2024). RSEA: a web server for pathway enrichment analysis of metabolic reaction sets. *In Press*.
- Yoon, N., Jang, A., Seo, Y., & Jung, B. H. (2021). Metabolomics in autoimmune diseases: Focus on rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and multiple sclerosis. *Metabolites*, 11(12), 812. <https://doi.org/10.3390/metabo11120812>
- Yu, C., Gershwin, M. E., & Chang, C. (2014). Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 48–49, 10–13. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.01.004>
- Romero, M. J. Z., Ramírez, C. P., Campos, M. I. C., Martín, A. S., Hernández, M. Á. C., Tortosa, M. C. R., & Morales, A. J. (2021). Therapeutic Value of Single Nucleotide Polymorphisms on the Efficacy of New Therapies in Patients with Multiple Sclerosis. *Journal of Personalized Medicine*, 11(5), 335. <https://doi.org/10.3390/jpm11050335>

- Zeng, P., Wang, T., Zheng, J., & Zhou, X. (2019). Causal association of type 2 diabetes with amyotrophic lateral sclerosis: new evidence from Mendelian randomization using GWAS summary statistics. *BMC Medicine*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1448-9>
- Zur, H., Ruppin, E., & Shlomi, T. (2010). iMAT: an integrative metabolic analysis tool. *Bioinformatics*, 26(24), 3140–3142. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq602>

## EKLER

**Tablo E1.** Parkinson Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00280  | Valin, lösin ve izölösün yıkımı               | 0        | 8              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 0        | 8              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 0        | 9              |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 13             |
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 13             |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 6,66E-14 | 6              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                        | 6,66E-14 | 6              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 1,09E-11 | 5              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 1,74E-09 | 4              |
| RN00071  | Yağ asidi bozunması                           | 1,74E-09 | 4              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1,74E-09 | 4              |
| RN00062  | Tirozine karbonhidrat biyosentezi             | 2,58E-07 | 3              |
| RN00040  | Triptophan metabolizması                      | 2,58E-07 | 3              |
| RN00051  | Lizin yıkımı                                  | 2,58E-07 | 3              |
| RN00070  | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 4,29E-05 | 2              |
| RN00068  | Metan metabolizması                           | 4,29E-05 | 2              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 4,29E-05 | 2              |
| RN00090  | Araşidonik asit metabolizması                 | 4,29E-05 | 2              |
| RN00362  | Benzoat yıkımı                                | 4,29E-05 | 2              |
| RN00140  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 4,29E-05 | 2              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 4,29E-05 | 2              |
| RN00080  | Porfirin metabolizması                        | 6,61E-03 | 1              |
| RN00790  | Folat biyosentezi                             | 6,61E-03 | 1              |
| RN00410  | Pentoz ve glukonat dönüşümleri                | 6,61E-03 | 1              |
| RN00052  | Galaktoz metabolizması                        | 6,61E-03 | 1              |
| RN00210  | Primer safra asidi biyosentezi                | 6,61E-03 | 1              |
| RN00140  | Steroid hormon biyosentezi                    | 6,61E-03 | 1              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 6,61E-03 | 1              |
| RN00025  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 6,61E-03 | 1              |
| RN00035  | Tirozin metabolizması                         | 6,61E-03 | 1              |
| RN00050  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 6,61E-03 | 1              |
| RN00072  | Sistein ve metiyonin metabolizması            | 6,61E-03 | 1              |
| RN00056  | Inozitol fosfat metabolizması                 | 6,61E-03 | 1              |
| RN00060  | C-adenin nükleotid şeker biyosentezi          | 6,61E-03 | 1              |
| RN00090  | Streptomisin biyosentezi                      | 6,61E-03 | 1              |
| RN00051  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması  | 6,61E-03 | 1              |
| RN00410  | Beta-Alanin metabolizması                     | 6,61E-03 | 1              |
| RN00140  | Valin, lösin ve izölösün biyosentezi          | 6,61E-03 | 1              |
| RN00150  | Terpenoid omurga biyosentezi                  | 6,61E-03 | 1              |

|                |                                 |          |   |
|----------------|---------------------------------|----------|---|
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması | 6,61E-03 | 1 |
| <b>RN00067</b> | Aminobenzoat yıkımı             | 6,61E-03 | 1 |

**Tablo E2.** Parkinson Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                              | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                            | 0               | 20                    |
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                        | 0               | 14                    |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu  | 2,11E-15        | 7                     |
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                          | 2,11E-15        | 7                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                       | 2,75E-13        | 6                     |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı         | 3,52E-11        | 5                     |
| <b>RN00020</b>  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                   | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00030</b>  | Pentoz fosfat yolağı                           | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00680</b>  | Metan metabolizması                            | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00670</b>  | Folat tarafından tek karbon havuzu             | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00640</b>  | Propanoat metabolizması                        | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00564</b>  | Gliserofosfolipid metabolizması                | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00330</b>  | Arginin ve prolin metabolizması                | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00280</b>  | Valin, lösin ve izölösün yıkımı                | 4,44E-09        | 4                     |
| <b>RN00630</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması     | 5,53E-07        | 3                     |
| <b>RN00140</b>  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi              | 5,53E-07        | 3                     |
| <b>RN00260</b>  | Glisin, serin ve treonin metabolizması         | 5,53E-07        | 3                     |
| <b>RN00250</b>  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması     | 5,53E-07        | 3                     |
| <b>RN00270</b>  | Sistein ve metiyonin metabolizması             | 5,53E-07        | 3                     |
| <b>RN00350</b>  | Tirozin metabolizması                          | 5,53E-07        | 3                     |
| <b>RN00410</b>  | Beta-Alanin metabolizması                      | 8,05E-05        | 2                     |
| <b>RN00059</b>  | Araşidonik asit metabolizması                  | 8,05E-05        | 2                     |
| <b>RN00064</b>  | Bütanoat metabolizması                         | 8,05E-05        | 2                     |
| <b>RN00051</b>  | Nitrojen metabolizması                         | 8,05E-05        | 2                     |
| <b>RN00071</b>  | Yağ asidi bozunması                            | 8,05E-05        | 2                     |
| <b>RN00090</b>  | Terpenoid omurga biyosentezi                   | 8,05E-05        | 2                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                              | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00070</b>  | Pantotenat ve KoA biyosentezi                  | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00040</b>  | Pentoz ve glukonat dönüşümleri                 | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00051</b>  | Fruktoz ve mannoz metabolizması                | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00120</b>  | Primer safra asidi biyosentezi                 | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00130</b>  | Ubiquinon ve diğer terpenoid-kinon biyosentezi | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00020</b>  | Arginin biyosentezi                            | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00025</b>  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması     | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00030</b>  | Tirozin metabolizması                          | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00050</b>  | Glisin, serin ve treonin metabolizması         | 8,05E-05        | 1                     |
| <b>RN00072</b>  | Sistein ve metiyonin metabolizması             | 8,05E-05        | 1                     |

|                |                                              |          |   |
|----------------|----------------------------------------------|----------|---|
| <b>RN00056</b> | Inozitol fosfat metabolizması                | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00060</b> | C-adenin nükleotid şeker biyosentezi         | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00090</b> | Streptomisin biyosentezi                     | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00051</b> | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00410</b> | Beta-Alanin metabolizması                    | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00140</b> | Valin, lösin ve izolösin biyosentezi         | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00150</b> | Terpenoid omurga biyosentezi                 | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması              | 8,05E-05 | 1 |
| <b>RN00067</b> | Aminobenzoat yıkımı                          | 8,05E-05 | 1 |

**Tablo E3.** Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                              | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                        | 0               | 12                    |
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                            | 0               | 21                    |
| <b>RN00564</b>  | Gliserofosfolipid metabolizması                | 2,55E-15        | 7                     |
| <b>RN00020</b>  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                   | 3,17E-13        | 6                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                       | 3,94E-11        | 5                     |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı         | 3,94E-11        | 5                     |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu  | 3,94E-11        | 5                     |
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                          | 3,94E-11        | 5                     |
| <b>RN00670</b>  | Folat tarafından tek karbon havuzu             | 4,86E-09        | 4                     |
| <b>RN00630</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması     | 4,86E-09        | 4                     |
| <b>RN00140</b>  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi              | 4,86E-09        | 4                     |
| <b>RN00030</b>  | Pentoz fosfat yolağı                           | 5,29E-07        | 3                     |
| <b>RN00080</b>  | Metan metabolizması                            | 5,92E-07        | 3                     |
| <b>RN00330</b>  | Arginin ve prolin metabolizması                | 5,92E-07        | 3                     |
| <b>RN00020</b>  | Tirozin metabolizması                          | 5,92E-07        | 3                     |
| <b>RN00120</b>  | Primer safra asidi biyosentezi                 | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00070</b>  | Pantotemat ve KoA biyosentezi                  | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00040</b>  | Pentoz ve glukonat dönüşümleri                 | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00071</b>  | Yağ asidi bozunması                            | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00050</b>  | Steroid biyosentezi                            | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00059</b>  | Araşidonik asit metabolizması                  | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00056</b>  | Eter lipid metabolizması                       | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00072</b>  | Sistein ve metiyonin metabolizması             | 7,13E-05        | 2                     |
| <b>RN00521</b>  | Streptomisin biyosentezi                       | 8,49E-03        | 1                     |
| <b>RN00950</b>  | Isoquinoline alkaloid biyosentezi              | 8,49E-03        | 1                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                              | 8,49E-03        | 1                     |
| <b>RN00130</b>  | Ubiquinon ve diğer terpenoid-kinon biyosentezi | 8,49E-03        | 1                     |
| <b>RN00760</b>  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması         | 8,49E-03        | 1                     |
| <b>RN00250</b>  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması     | 8,49E-03        | 1                     |
| <b>RN00260</b>  | Glisin, serin ve treonin metabolizması         | 8,49E-03        | 1                     |
| <b>RN00062</b>  | Yağ asidi uzaması                              | 8,49E-03        | 1                     |

|                |                                               |          |   |
|----------------|-----------------------------------------------|----------|---|
| <b>RN00240</b> | Şeker ve sakaroz metabolizması                | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00066</b> | C5-Dallı dikarboksilik asit metabolizması     | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00401</b> | Fenilalanin, tirozin ve triptofan biyosentezi | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00410</b> | Novobiosin biyosentezi                        | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00965</b> | Betalain biyosentezi                          | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00220</b> | Arginin biyosentezi                           | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00561</b> | Gliserofosfolipid metabolizması               | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00054</b> | Teikoik asit biyosentezi                      | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00410</b> | Neomisin, kanamisin ve gentamisin biyosentezi | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00064</b> | Propanoat metabolizması                       | 8,49E-03 | 1 |
| <b>RN00140</b> | Steroid hormon biyosentezi                    | 8,49E-03 | 1 |

**Tablo E4.** Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                                 | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                               | 0               | 9                     |
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                           | 0               | 13                    |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı            | 6,49E-10        | 4                     |
| <b>RN00020</b>  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                      | 1,32E-07        | 3                     |
| <b>RN00030</b>  | Pentoz fosfat yolağı                              | 1,32E-07        | 3                     |
| <b>RN00630</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması        | 1,32E-07        | 3                     |
| <b>RN00640</b>  | Propanoat metabolizması                           | 1,32E-07        | 3                     |
| <b>RN00080</b>  | Araşidonik asit metabolizması                     | 1,32E-07        | 3                     |
| <b>RN00280</b>  | Valin, lösin ve izölösün yıkımı                   | 1,32E-07        | 3                     |
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                             | 2,64E-05        | 2                     |
| <b>RN00260</b>  | Glisin, serin ve treonin metabolizması            | 2,64E-05        | 2                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                          | 2,64E-05        | 2                     |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu     | 2,64E-05        | 2                     |
| <b>RN00040</b>  | Pentoz ve glukonat dönüşümleri                    | 2,64E-05        | 2                     |
| <b>RN00068</b>  | Metan metabolizması                               | 2,64E-05        | 2                     |
| <b>RN00760</b>  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması            | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00670</b>  | Bütanoat metabolizması                            | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00770</b>  | Pantotenat ve KoA biyosentezi                     | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                                 | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00520</b>  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması      | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00360</b>  | Fenilalanin metabolizması                         | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00410</b>  | Beta-Alanin metabolizması                         | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00440</b>  | Fenilalanin, tirozin ve triptofan biyosentezi     | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00960</b>  | Tropan, piperidin ve piridin alkaloid biyosentezi | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00350</b>  | Tirozin metabolizması                             | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00330</b>  | Arginin ve prolin metabolizması                   | 5,19E-03        | 1                     |
| <b>RN00290</b>  | Valin, lösin ve izölösün biyosentezi              | 5,19E-03        | 1                     |

|                |                                            |          |   |
|----------------|--------------------------------------------|----------|---|
| <b>RN00250</b> | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması | 5,19E-03 | 1 |
| <b>RN00220</b> | Arginin biyosentezi                        | 5,19E-03 | 1 |
| <b>RN00140</b> | Steroid hormon biyosentezi                 | 5,19E-03 | 1 |
| <b>RN00100</b> | Yağ asidi biyosentezi                      | 5,19E-03 | 1 |
| <b>RN00071</b> | Yağ asidi bozunması                        | 5,19E-03 | 1 |
| <b>RN00052</b> | Galaktoz metabolizması                     | 5,19E-03 | 1 |
| <b>RN00074</b> | D-Amino asit metabolizması                 | 5,19E-03 | 1 |
| <b>RN00140</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi          | 5,19E-03 | 1 |

**Tablo E5.** Sjögren Sendromu Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                             | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                           | 0               | 16                    |
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                       | 0               | 16                    |
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                         | 6,22E-15        | 7                     |
| <b>RN00120</b>  | Primer safra asidi biyosentezi                | 6,22E-15        | 7                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 6,84E-13        | 6                     |
| <b>RN00020</b>  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 7,48E-11        | 5                     |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 7,48E-11        | 5                     |
| <b>RN00071</b>  | Yağ asidi bozunması                           | 7,48E-11        | 5                     |
| <b>RN00564</b>  | Gliserofosfolipid metabolizması               | 7,48E-11        | 5                     |
| <b>RN00250</b>  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 7,48E-11        | 5                     |
| <b>RN00280</b>  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 8,08E-09        | 4                     |
| <b>RN00680</b>  | Metan metabolizması                           | 8,08E-09        | 4                     |
| <b>RN00140</b>  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 8,08E-09        | 4                     |
| <b>RN00620</b>  | Yağ asidi uzaması                             | 8,08E-09        | 4                     |
| <b>RN00670</b>  | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 8,65E-07        | 3                     |
| <b>RN00030</b>  | Pentoz fosfat yolağı                          | 8,65E-07        | 3                     |
| <b>RN00650</b>  | Bütanoat metabolizması                        | 8,65E-07        | 3                     |
| <b>RN00060</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 8,65E-07        | 3                     |
| <b>RN00220</b>  | Arginin biyosentezi                           | 8,65E-07        | 3                     |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 8,65E-07        | 3                     |
| <b>RN00760</b>  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 9,17E-05        | 2                     |
| <b>RN00100</b>  | Steroid biyosentezi                           | 9,17E-05        | 2                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                             | 9,17E-05        | 2                     |
| <b>RN00640</b>  | Propanoat metabolizması                       | 9,17E-05        | 2                     |
| <b>RN00480</b>  | Glutasyon metabolizması                       | 9,17E-05        | 2                     |
| <b>RN00350</b>  | Tirozin metabolizması                         | 9,17E-05        | 2                     |
| <b>RN00965</b>  | Betalain biyosentezi                          | 9,17E-05        | 2                     |
| <b>RN00560</b>  | Sfingolipid metabolizması                     | 9,62E-03        | 1                     |
| <b>RN00260</b>  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 9,62E-03        | 1                     |
| <b>RN00720</b>  | Sistein ve metiyonin metabolizması            | 9,62E-03        | 1                     |
| <b>RN00090</b>  | Isoquinoline alkaloid biyosentezi             | 9,62E-03        | 1                     |
| <b>RN00950</b>  | Porfirin metabolizması                        | 9,62E-03        | 1                     |
| <b>RN00700</b>  | Terpenoid omurga biyosentezi                  | 9,62E-03        | 1                     |

|                |                                  |          |   |
|----------------|----------------------------------|----------|---|
| <b>RN00140</b> | Steroid hormon biyosentezi       | 9,62E-03 | 1 |
| <b>RN00050</b> | Nişasta ve sakaroz metabolizması | 9,62E-03 | 1 |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması  | 9,62E-03 | 1 |
| <b>RN00330</b> | Pentoz fosfat yolağı             | 9,62E-03 | 1 |
| <b>RN00552</b> | Teikoik asit biyosentezi         | 9,62E-03 | 1 |

**Tablo E6.** Sjögren Sendromu Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                             | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                         | 0               | 10                    |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 0               | 9                     |
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                       | 0               | 8                     |
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                           | 0               | 12                    |
| <b>RN00640</b>  | Propanoat metabolizması                       | 4,62E-14        | 6                     |
| <b>RN00670</b>  | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 4,62E-14        | 6                     |
| <b>RN00280</b>  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 4,62E-14        | 6                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 8,02E-12        | 5                     |
| <b>RN00260</b>  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 8,02E-12        | 3                     |
| <b>RN00630</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 8,02E-12        | 5                     |
| <b>RN00650</b>  | Bütanoat metabolizması                        | 2,31E-07        | 3                     |
| <b>RN00071</b>  | Yağ asidi bozunması                           | 2,31E-07        | 3                     |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 2,31E-07        | 3                     |
| <b>RN00680</b>  | Metan metabolizması                           | 2,31E-07        | 3                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                             | 3,82E-05        | 2                     |
| <b>RN00860</b>  | Porfirin metabolizması                        | 3,82E-05        | 2                     |
| <b>RN00410</b>  | Beta-Alanin metabolizması                     | 3,82E-05        | 2                     |
| <b>RN00380</b>  | Tryptophan metabolizması                      | 3,82E-05        | 2                     |
| <b>RN00020</b>  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 3,82E-05        | 2                     |
| <b>RN00310</b>  | Lizin yıkımı                                  | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00030</b>  | Pentoz fosfat yolağı                          | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00770</b>  | Pantotenat ve KoA biyosentezi                 | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00061</b>  | Yağ asidi biyosentezi                         | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00062</b>  | Yağ asidi uzaması                             | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00100</b>  | Steroid biyosentezi                           | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00140</b>  | Steroid hormon biyosentezi                    | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00220</b>  | Arginin biyosentezi                           | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00250</b>  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00254</b>  | Aflatoksin biyosentezi                        | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00627</b>  | Aminobenzoat yıkımı                           | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00270</b>  | Sistein ve metiyonin metabolizması            | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00056</b>  | Inozitol fosfat metabolizması                 | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00521</b>  | Streptomisin biyosentezi                      | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00460</b>  | Siyanamino asit metabolizması                 | 6,23E-03        | 1                     |
| <b>RN00910</b>  | Nitrojen metabolizması                        | 6,23E-03        | 1                     |

|                |                                   |          |   |
|----------------|-----------------------------------|----------|---|
| <b>RN00362</b> | Benzoat yıkımı                    | 6,23E-03 | 1 |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması   | 6,23E-03 | 1 |
| <b>RN00140</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi | 6,23E-03 | 1 |

**Tablo E7.** Tip 1 Diyabet Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                                 | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|---------------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                             | 0               | 9                     |
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                               | 0               | 17                    |
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                           | 0               | 18                    |
| <b>RN00020</b>  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                      | 2,00E-14        | 7                     |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı            | 2,00E-14        | 7                     |
| <b>RN00250</b>  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması        | 1,86E-12        | 6                     |
| <b>RN00760</b>  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması            | 1,86E-12        | 6                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                          | 1,86E-12        | 6                     |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu     | 1,86E-12        | 6                     |
| <b>RN00640</b>  | Propanoat metabolizması                           | 1,86E-12        | 6                     |
| <b>RN00630</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması        | 1,86E-12        | 6                     |
| <b>RN00564</b>  | Gliserofosfolipid metabolizması                   | 1,71E-10        | 5                     |
| <b>RN00670</b>  | Folat tarafından tek karbon havuzu                | 1,71E-10        | 5                     |
| <b>RN00140</b>  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi                 | 1,71E-10        | 5                     |
| <b>RN00080</b>  | Yağ asidi uzaması                                 | 1,56E-08        | 4                     |
| <b>RN00310</b>  | Lizin yıkımı                                      | 1,56E-08        | 4                     |
| <b>RN00068</b>  | Metan metabolizması                               | 1,56E-08        | 4                     |
| <b>RN00330</b>  | Arginin ve prolin metabolizması                   | 1,56E-08        | 4                     |
| <b>RN00071</b>  | Yağ asidi bozunması                               | 1,56E-08        | 4                     |
| <b>RN00220</b>  | Arginin biyosentezi                               | 1,56E-08        | 4                     |
| <b>RN00950</b>  | Tropan, piperidin ve piridin alkaloid biyosentezi | 1,42E-06        | 3                     |
| <b>RN00564</b>  | Gliserofosfolipid metabolizması                   | 1,27E-04        | 2                     |
| <b>RN00910</b>  | Nitrojen metabolizması                            | 1,27E-04        | 2                     |
| <b>RN00040</b>  | Pentoz ve glukonat dönüşümleri                    | 1,27E-04        | 2                     |
| <b>RN00120</b>  | Primer safra asidi biyosentezi                    | 1,27E-04        | 2                     |
| <b>RN00590</b>  | Araşidonik asit metabolizması                     | 1,27E-04        | 2                     |
| <b>RN00280</b>  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı                   | 1,27E-04        | 2                     |
| <b>RN00250</b>  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması      | 1,27E-04        | 2                     |
| <b>RN00056</b>  | Gliserolipid metabolizması                        | 1,13E-02        | 1                     |
| <b>RN00362</b>  | Benzoat yıkımı                                    | 1,13E-02        | 1                     |
| <b>RN00930</b>  | Terpenoid omurga biyosentezi                      | 1,13E-02        | 1                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                                 | 1,13E-02        | 1                     |
| <b>RN00440</b>  | Fenilalanin, tirozin ve triptofan biyosentezi     | 1,13E-02        | 1                     |
| <b>RN00401</b>  | Novobiosin biyosentezi                            | 1,13E-02        | 1                     |

|                |                                           |          |   |
|----------------|-------------------------------------------|----------|---|
| <b>RN00140</b> | Steroid hormon biyosentezi                | 1,13E-02 | 1 |
| <b>RN00040</b> | Fenilalanin metabolizması                 | 1,13E-02 | 1 |
| <b>RN00910</b> | Nitrojen metabolizması                    | 1,13E-02 | 1 |
| <b>RN00040</b> | C5-Dallı dikarboksilik asit metabolizması | 1,13E-02 | 1 |
| <b>RN00362</b> | Benzoat yıkımı                            | 1,13E-02 | 1 |
| <b>RN00720</b> | Sistein ve metiyonin metabolizması        | 1,13E-02 | 1 |

**Tablo E8.** Tip 1 Diyabet Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                             | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                         | 0               | 8                     |
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                           | 0               | 9                     |
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                       | 0               | 13                    |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fikzasyon yolları       | 4,20E-14        | 6                     |
| <b>RN00640</b>  | Propanoat metabolizması                       | 4,20E-14        | 6                     |
| <b>RN00280</b>  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 4,20E-14        | 6                     |
| <b>RN00330</b>  | Arjinin ve prolin metabolizması               | 7,41E-12        | 5                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 1,29E-09        | 4                     |
| <b>RN00020</b>  | Sitrik asit döngüsü (TCA döngüsü)             | 1,29E-09        | 4                     |
| <b>RN00670</b>  | Tek karbon havuzu folat ile                   | 1,29E-09        | 4                     |
| <b>RN00030</b>  | Pentoz fosfat yolu                            | 2,20E-07        | 3                     |
| <b>RN00630</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 2,20E-07        | 3                     |
| <b>RN00410</b>  | beta-Alanin metabolizması                     | 3,70E-05        | 2                     |
| <b>RN00480</b>  | Glutasyon metabolizması                       | 3,70E-05        | 2                     |
| <b>RN00260</b>  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 3,70E-05        | 2                     |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fikzasyonu | 3,70E-05        | 2                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                             | 3,70E-05        | 2                     |
| <b>RN00270</b>  | Sistein ve metionin metabolizması             | 3,70E-05        | 2                     |
| <b>RN00590</b>  | Araşidonik asit metabolizması                 | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00760</b>  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00770</b>  | Pantotenat ve KoA biyosentezi                 | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00680</b>  | Metan metabolizması                           | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00332</b>  | Karbapenem biyosentezi                        | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00470</b>  | D-Amino asit metabolizması                    | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00350</b>  | Tirozin metabolizması                         | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00860</b>  | Porfirin metabolizması                        | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00290</b>  | Valin, lösin ve izolösin biyosentezi          | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00254</b>  | Aflatoksin biyosentezi                        | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00250</b>  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00140</b>  | Steroid hormon biyosentezi                    | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00071</b>  | Yağ asidi yıkımı                              | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00061</b>  | Yağ asidi biyosentezi                         | 6,13E-03        | 1                     |
| <b>RN00052</b>  | Galaktoz metabolizması                        | 6,13E-03        | 1                     |

|                |                                  |          |   |
|----------------|----------------------------------|----------|---|
| <b>RN00040</b> | Pentoz ve glukuronat dönüşümleri | 6,13E-03 | 1 |
|----------------|----------------------------------|----------|---|

**Tablo E9.** ALS Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID       | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| <b>RN00240</b> | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 8              |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması               | 2,83E-10 | 4              |
| <b>RN00564</b> | Gliserofosfolipid metabolizması               | 2,83E-10 | 4              |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                           | 2,83E-10 | 4              |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması                       | 2,83E-10 | 4              |
| <b>RN00410</b> | Beta-Alanin metabolizması                     | 7,15E-08 | 3              |
| <b>RN00710</b> | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 7,15E-08 | 3              |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00720</b> | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00071</b> | Yağ asidi bozunması                           | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00250</b> | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00270</b> | Sistein ve metiyonin metabolizması            | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00280</b> | Valin, lösin ve izölösün yıkımı               | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00480</b> | Glutasyon metabolizması                       | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00590</b> | Araşidonik asit metabolizması                 | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00220</b> | Arginin biyosentezi                           | 1,76E-05 | 2              |
| <b>RN00680</b> | Metan metabolizması                           | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00670</b> | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00660</b> | C5-Dallı dikarboksilik asit metabolizması     | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00520</b> | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması  | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00562</b> | Inozitol fosfat metabolizması                 | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00561</b> | Gliserolipid metabolizması                    | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00770</b> | Pantotenat ve KoA biyosentezi                 | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00050</b> | Nişasta ve sakkaroz metabolizması             | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00100</b> | Steroid biyosentezi                           | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00650</b> | Bütanoat metabolizması                        | 4,25E-03 | 1              |
| <b>RN00140</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 4,25E-03 | 1              |

**Tablo E10.** ALS Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                   | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                      | 0        | 8              |
| RN00230  | Pürin metabolizması                          | 1,16E-08 | 3              |
| RN00330  | Pentoz fosfat yolağı                         | 5,34E-06 | 2              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı       | 5,34E-06 | 2              |
| RN00670  | Folat tarafından tek karbon havuzu           | 5,34E-06 | 2              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması   | 5,34E-06 | 2              |
| RN00410  | Beta-Alanin metabolizması                    | 2,36E-03 | 1              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                     | 2,36E-03 | 1              |
| RN00770  | Pantotenat ve KoA biyosentezi                | 2,36E-03 | 1              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                       | 2,36E-03 | 1              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                      | 2,36E-03 | 1              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                        | 2,36E-03 | 1              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması              | 2,36E-03 | 1              |
| RN00790  | Folat biyosentezi                            | 2,36E-03 | 1              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı              | 2,36E-03 | 1              |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması   | 2,36E-03 | 1              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                          | 2,36E-03 | 1              |
| RN00100  | Steroid biyosentezi                          | 2,36E-03 | 1              |
| RN00052  | Galaktoz metabolizması                       | 2,36E-03 | 1              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                 | 2,36E-03 | 1              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması | 2,36E-03 | 1              |
| RN00910  | Azot metabolizması                           | 2,36E-03 | 1              |

**Tablo E11.** Vitiligo Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                   | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                          | 0        | 15             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                      | 0        | 8              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                        | 5,51E-16 | 7              |
| RN00330  | Pentoz fosfat yolağı                         | 9,41E-14 | 6              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması   | 1,45E-11 | 5              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı              | 1,45E-11 | 5              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                     | 2,18E-9  | 4              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı       | 2,18E-9  | 4              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                      | 2,18E-9  | 4              |
| RN00350  | Tirozin metabolizması                        | 2,18E-9  | 4              |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması   | 3,27E-7  | 3              |
| RN00410  | Beta-Alanin metabolizması                    | 3,27E-7  | 3              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                 | 2,18E-9  | 4              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması | 3,27E-7  | 3              |

|                |                                               |         |   |
|----------------|-----------------------------------------------|---------|---|
| <b>RN00710</b> | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 3,27E-7 | 3 |
| <b>RN00071</b> | Yağ asidi bozunması                           | 3,27E-7 | 3 |
| <b>RN00220</b> | Arginin biyosentezi                           | 3,27E-7 | 3 |
| <b>RN00650</b> | Bütanoat metabolizması                        | 3,27E-7 | 3 |
| <b>RN00052</b> | Galaktoz metabolizması                        | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00900</b> | Terpenoid iskelet biyosentezi                 | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00860</b> | Porfirin metabolizması                        | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması               | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00770</b> | Pantotenat ve KoA biyosentezi                 | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00380</b> | Triptofan metabolizması                       | 3,27E-7 | 3 |
| <b>RN00670</b> | Folat tarafından tek karbon havuzu            | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00760</b> | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00740</b> | Riboflavin metabolizması                      | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00680</b> | Metan metabolizması                           | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00270</b> | Sistein ve metiyonin metabolizması            | 3,27E-7 | 2 |
| <b>RN00561</b> | Gliserolipid metabolizması                    | 1,13E-2 | 1 |
| RN00541        | O-Antijen nükleotid şeker biyosentezi         | 1,13E-2 | 1 |
| RN00480        | Glutatyon metabolizması                       | 1,13E-2 | 1 |
| RN00910        | Azot metabolizması                            | 1,13E-2 | 1 |
| RN00362        | Benzoat bozunması                             | 1,13E-2 | 1 |
| RN00100        | Steroid biyosentezi                           | 1,13E-2 | 1 |
| RN00310        | Lizin yıkımı                                  | 1,13E-2 | 1 |
| RN00140        | Steroid hormon biyosentezi                    | 1,13E-2 | 1 |
| RN00400        | Pentoz ve glukuronat interkonversiyonları     | 1,13E-2 | 1 |
| RN00140        | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 1,13E-2 | 1 |

**Tablo E12.** Vitiligo Hastalığı Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| <b>Yolak ID</b> | <b>Yolak İsmi</b>                             | <b>P-Değeri</b> | <b>Eşleşme Sayısı</b> |
|-----------------|-----------------------------------------------|-----------------|-----------------------|
| <b>RN00230</b>  | Pürin metabolizması                           | 0               | 12                    |
| <b>RN00720</b>  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 1,11E-16        | 7                     |
| <b>RN00240</b>  | Pirimidin metabolizması                       | 1,11E-16        | 7                     |
| <b>RN00620</b>  | Piruvat metabolizması                         | 3,12E-14        | 6                     |
| <b>RN00010</b>  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 5,81E-12        | 5                     |
| <b>RN00020</b>  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1,06E-9         | 4                     |
| <b>RN00710</b>  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 1,06E-9         | 4                     |
| <b>RN00630</b>  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1,06E-9         | 4                     |
| <b>RN00650</b>  | Bütanoat metabolizması                        | 1,91E-7         | 3                     |
| <b>RN00680</b>  | Metan metabolizması                           | 1,91E-7         | 3                     |
| <b>RN00590</b>  | Araşidonik asit metabolizması                 | 1,91E-7         | 3                     |
| <b>RN00790</b>  | Folat biyosentezi                             | 1,91E-7         | 3                     |
| <b>RN00030</b>  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,91E-7         | 3                     |
| <b>RN00350</b>  | Tirozin metabolizması                         | 1,91E-7         | 3                     |
| <b>RN00330</b>  | Arginin ve prolin metabolizması               | 1,91E-7         | 3                     |

|                |                                              |         |   |
|----------------|----------------------------------------------|---------|---|
| <b>RN00140</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi            | 1,91E-7 | 3 |
| <b>RN00071</b> | Yağ asidi bozunması                          | 1,91E-7 | 3 |
| <b>RN00310</b> | Lizin yıkımı                                 | 3,82E-5 | 2 |
| <b>RN00362</b> | Benzoat bozunması                            | 3,82E-5 | 2 |
| <b>RN00270</b> | Sistein ve metiyonin metabolizması           | 3,82E-5 | 2 |
| <b>RN00860</b> | Porfirin metabolizması                       | 3,82E-5 | 2 |
| <b>RN00220</b> | Arginin biyosentezi                          | 3,82E-5 | 2 |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması              | 3,82E-5 | 2 |
| <b>RN00520</b> | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması | 3,82E-5 | 2 |
| <b>RN00900</b> | Terpenoid iskelet biyosentezi                | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00740</b> | Riboflavin metabolizması                     | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00360</b> | Fenilalanin metabolizması                    | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması              | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00662</b> | Aminobenzoat bozunması                       | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00250</b> | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması   | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00564</b> | Gliserofosfolipid metabolizması              | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00050</b> | Nişasta ve sükroz metabolizması              | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00910</b> | Azot metabolizması                           | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                 | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00790</b> | Folat biyosentezi                            | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00270</b> | Sistein ve metiyonin metabolizması           | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00220</b> | Arginin biyosentezi                          | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00900</b> | Terpenoid iskelet biyosentezi                | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00100</b> | Steroid biyosentezi                          | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00250</b> | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması   | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00050</b> | Nişasta ve sükroz metabolizması              | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00020</b> | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                 | 1,13E-2 | 1 |
| <b>RN00120</b> | Primer safra asidi biyosentezi               | 1,13E-2 | 1 |

**Tablo E13.** Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 23             |
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 12             |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 1,78E-15 | 7              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 2,39E-13 | 6              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 3,13E-11 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 3,13E-11 | 5              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 3,13E-11 | 5              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 4,04E-09 | 4              |
| RN00680  | Metan metabolizması                           | 4,04E-09 | 4              |
| RN00480  | Glutasyon metabolizması                       | 4,04E-09 | 4              |
| RN00670  | Folat yolağı                                  | 4,04E-09 | 4              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 4,04E-09 | 4              |
| RN00071  | Yağ asidi bozunması                           | 4,04E-09 | 4              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 5,16E-07 | 3              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin bozunması            | 5,16E-07 | 3              |
| RN00270  | Sistein ve metiyonin metabolizması            | 5,16E-07 | 3              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması               | 5,16E-07 | 3              |
| RN00310  | Lizin yıkımı                                  | 6,51E-05 | 2              |
| RN00790  | Folat biyosentezi                             | 6,51E-05 | 2              |
| RN00260  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 6,51E-05 | 2              |
| RN00350  | Tirozin metabolizması                         | 6,51E-05 | 2              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 6,51E-05 | 2              |
| RN00860  | Porfirin metabolizması                        | 8,11E-03 | 1              |
| RN00041  | Beta-alanin metabolizması                     | 8,11E-03 | 1              |
| RN00550  | Askorbik asit ve aldarat metabolizması        | 8,11E-03 | 1              |
| RN00770  | Pantotenat ve CoA biyosentezi                 | 8,11E-03 | 1              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                        | 8,11E-03 | 1              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 8,11E-03 | 1              |
| RN00561  | Gliserofosfolipid metabolizması               | 8,11E-03 | 1              |
| RN00700  | Retinal metabolizması                         | 8,11E-03 | 1              |
| RN00540  | O-antijen nükleotid şeker biyosentezi         | 8,11E-03 | 1              |
| RN00740  | Riboflavin metabolizması                      | 8,11E-03 | 1              |
| RN00760  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 8,11E-03 | 1              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması  | 8,11E-03 | 1              |
| RN00950  | İzokinolin alkaloid biyosentezi               | 8,11E-03 | 1              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması  | 8,11E-03 | 1              |
| RN00040  | Pentoz ve glukoronat interkonversiyonları     | 8,11E-03 | 1              |
| RN00790  | Folat biyosentezi                             | 8,11E-03 | 1              |
| RN00260  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 8,11E-03 | 1              |
| RN00540  | O-antijen nükleotid şeker biyosentezi         | 8,11E-03 | 1              |
| RN00627  | Aminobenzoat bozunması                        | 8,11E-03 | 1              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması  | 8,11E-03 | 1              |
| RN00540  | O-antijen nükleotid şeker biyosentezi         | 8,11E-03 | 1              |

**Tablo E14. Sistemik Lupus Eritematozus Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.**

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 0        | 9              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 0        | 8              |
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 8              |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 12             |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 1,11E-16 | 7              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izölösün bozunması            | 1,11E-16 | 7              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 3,43E-12 | 5              |
| RN00670  | Folat yolağı                                  | 3,43E-12 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 3,43E-12 | 5              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 6,99E-10 | 4              |
| RN00410  | Beta-alanin metabolizması                     | 1,40E-07 | 3              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,40E-07 | 3              |
| RN00071  | Yağ asidi bozunması                           | 1,40E-07 | 3              |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 1,40E-07 | 3              |
| RN00790  | Folat biyosentezi                             | 2,74E-05 | 2              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 2,74E-05 | 2              |
| RN00680  | Metan metabolizması                           | 2,74E-05 | 2              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 2,74E-05 | 2              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                        | 2,74E-05 | 2              |
| RN00310  | Lizin yıkımı                                  | 5,28E-03 | 1              |
| RN00900  | Terpenoid omurgası biyosentezi                | 5,28E-03 | 1              |
| RN00770  | Pantotenat ve CoA biyosentezi                 | 5,28E-03 | 1              |
| RN00052  | Galaktoz metabolizması                        | 5,28E-03 | 1              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması  | 5,28E-03 | 1              |
| RN00460  | Siyanamino asit metabolizması                 | 5,28E-03 | 1              |
| RN00910  | Azot metabolizması                            | 5,28E-03 | 1              |
| RN00380  | Triptofan metabolizması                       | 5,28E-03 | 1              |
| RN00350  | Tirozin metabolizması                         | 5,28E-03 | 1              |
| RN00320  | Benzoat bozunması                             | 5,28E-03 | 1              |
| RN00310  | Lizin yıkımı                                  | 5,28E-03 | 1              |
| RN00400  | Pentoz ve glukoronat interkonversiyonları     | 5,28E-03 | 1              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 5,28E-03 | 1              |

**Tablo E15. Multipl Skleroz Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.**

| Yolak ID | Yolak İsmi                             | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|----------------------------------------|----------|----------------|
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı | 0        | 9              |
| RN00564  | Gliserofosfolipid metabolizması        | 0        | 8              |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                | 0        | 15             |
| RN00230  | Pürin metabolizması                    | 0        | 11             |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)           | 3,66E-15 | 7              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması        | 3,66E-15 | 7              |

|                |                                                   |          |   |
|----------------|---------------------------------------------------|----------|---|
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                          | 4,42E-13 | 6 |
| <b>RN00480</b> | Glutasyon metabolizması                           | 4,42E-13 | 6 |
| <b>RN00630</b> | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması        | 5,20E-11 | 5 |
| <b>RN00520</b> | Amino şeker ve nükleotid şeker metabolizması      | 5,20E-11 | 5 |
| <b>RN00640</b> | Propanoat metabolizması                           | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN00071</b> | Yağ asidi bozunması                               | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN00250</b> | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması        | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN00270</b> | Sistein ve metionin metabolizması                 | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN00710</b> | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu     | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN00030</b> | Pentoz fosfat yolağı                              | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN00620</b> | Piruvat metabolizması                             | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN00560</b> | Bütanoat metabolizması                            | 6,06E-09 | 4 |
| <b>RN01040</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi                 | 6,06E-09 | 3 |
| <b>RN00380</b> | Triptofan metabolizması                           | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00040</b> | Pentoz ve glukoronat interkonversiyonları         | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00710</b> | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu     | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00680</b> | Metan metabolizması                               | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00562</b> | İnositol fosfat metabolizması                     | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00410</b> | Beta-alanin metabolizması                         | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00480</b> | Glutasyon metabolizması                           | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00260</b> | Glisin, serin ve treonin metabolizması            | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00040</b> | Pentoz ve glukoronat interkonversiyonları         | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00770</b> | Pantotenat ve CoA biyosentezi                     | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00030</b> | Pentoz fosfat yolağı                              | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN01040</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi                 | 7,95E-05 | 2 |
| <b>RN00220</b> | Arginin biyosentezi                               | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00270</b> | Sistein ve metionin metabolizması                 | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00521</b> | O-antijen nükleotid şeker biyosentezi             | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00040</b> | Fenilalanin, tirozin ve triptofan biyosentezi     | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00860</b> | Porfirin metabolizması                            | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00480</b> | Retinol metabolizması                             | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00960</b> | Tropan, piperidin ve piridin alkaloid biyosentezi | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00250</b> | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması        | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00280</b> | Valin, lösin ve izolösin biyosentezi              | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00010</b> | Glikoliz / Glukoneogenez                          | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00040</b> | Pentoz ve glukoronat interkonversiyonları         | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00050</b> | Nişasta ve sükroz metabolizması                   | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00120</b> | Birincil safra asitleri biyosentezi               | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00140</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi                 | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00350</b> | Tirozin metabolizması                             | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00230</b> | Pürin metabolizması                               | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00330</b> | Arginin ve prolin metabolizması                   | 8,96E-03 | 1 |
| <b>RN00040</b> | Fenilalanin, tirozin ve triptofan biyosentezi     | 8,96E-03 | 1 |

**Tablo E16.** Multipl Skleroz Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 13             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 14             |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyon yolağı        | 0        | 8              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 0        | 9              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 0        | 7              |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 3,33E-16 | 7              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1,01E-11 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1,01E-11 | 5              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,64E-09 | 4              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 2,64E-07 | 3              |
| RN00270  | Sistein ve metionin metabolizması             | 4,18E-05 | 2              |
| RN00350  | Tirozin metabolizması                         | 4,18E-05 | 2              |
| RN00760  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 4,18E-05 | 2              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 4,18E-05 | 2              |
| RN00770  | Pantotenat ve CoA biyosentezi                 | 6,51E-03 | 1              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 6,51E-03 | 1              |
| RN00090  | Terpenoid iskelet biyosentezi                 | 6,51E-03 | 1              |
| RN00310  | Lizin yıkımı                                  | 6,51E-03 | 1              |
| RN00040  | Retinol metabolizması                         | 6,51E-03 | 1              |
| RN00860  | Porfirin metabolizması                        | 6,51E-03 | 1              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 6,51E-03 | 1              |
| RN00480  | Glutatyon metabolizması                       | 6,51E-03 | 1              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması               | 6,51E-03 | 1              |
| RN00900  | Terpenoid iskelet biyosentezi                 | 6,51E-03 | 1              |
| RN00360  | Benzoat yıkımı                                | 6,51E-03 | 1              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 6,51E-03 | 1              |
| RN00350  | Tirozin metabolizması                         | 6,51E-03 | 1              |
| RN00760  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 6,51E-03 | 1              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 6,51E-03 | 1              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 6,51E-03 | 1              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 6,51E-03 | 1              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 6,51E-03 | 1              |
| RN00760  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 6,51E-03 | 1              |
| RN00040  | Retinol metabolizması                         | 6,51E-03 | 1              |
| RN00350  | Tirozin metabolizması                         | 6,51E-03 | 1              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 6,51E-03 | 1              |
| RN00090  | Terpenoid iskelet biyosentezi                 | 6,51E-03 | 1              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 6,51E-03 | 1              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 6,51E-03 | 1              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                        | 6,51E-03 | 1              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 6,51E-03 | 1              |

**Tablo E17.** Romatoid Artrit Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Yukarı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 21             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 17             |
| RN00640  | Propanoat metabolizması                       | 0        | 11             |
| RN00250  | Alanin, aspartat ve glutamat metabolizması    | 1,88E-14 | 7              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 1,76E-12 | 6              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması               | 1,76E-12 | 6              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 1,76E-12 | 6              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 1,76E-12 | 6              |
| RN00480  | Glutasyon metabolizması                       | 1,76E-12 | 6              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                        | 1,76E-12 | 6              |
| RN00564  | Gliserofosfolipid metabolizması               | 1,64E-10 | 5              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 1,64E-10 | 5              |
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyonu yolağı       | 1,64E-10 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1,64E-10 | 5              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,64E-10 | 5              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1,64E-10 | 5              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 1,64E-10 | 5              |
| RN00860  | Porfirin metabolizması                        | 1,51E-08 | 4              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 1,51E-08 | 4              |
| RN00071  | Yağ asidi yıkımı                              | 1,51E+07 | 4              |
| RN00680  | Metan metabolizması                           | 3,79E-07 | 3              |
| RN00590  | Araşidonik asit metabolizması                 | 3,79E-07 | 3              |
| RN00260  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 3,79E-07 | 3              |
| RN00760  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 1,25E-04 | 2              |
| RN00910  | Nitrojen metabolizması                        | 1,25E-04 | 2              |
| RN00740  | Riboflavin metabolizması                      | 1,25E-04 | 2              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,25E-04 | 2              |
| RN00220  | Arginin biyosentezi                           | 1,25E-04 | 2              |
| RN00650  | Yağ asidi yıkımı                              | 1,25E-04 | 2              |
| RN00564  | Gliserofosfolipid metabolizması               | 1,25E-04 | 2              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1,25E-04 | 2              |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 1,25E-04 | 2              |
| RN00770  | Pantotenat ve CoA biyosentezi                 | 1,25E-04 | 2              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 1,25E-04 | 2              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,25E-04 | 2              |
| RN00090  | Terpenoid iskelet biyosentezi                 | 1,25E-04 | 2              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 1,25E-04 | 2              |
| RN00740  | Riboflavin metabolizması                      | 1,25E-04 | 2              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 1,25E-04 | 2              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 1,25E-04 | 2              |

**Tablo E18.** Romatoid Artrit Modeli ve Sağlıklı Kontrol Gruplarına ait Ortak Reaksiyonların Aşağı Doğru Regüle Olan Reaksiyonların Zenginleştirme Analizi.

| Yolak ID | Yolak İsmi                                    | P-Değeri | Eşleşme Sayısı |
|----------|-----------------------------------------------|----------|----------------|
| RN00720  | Prokaryotlarda karbon fiksasyonu yolağı       | 0        | 10             |
| RN00230  | Pürin metabolizması                           | 0        | 12             |
| RN00240  | Pirimidin metabolizması                       | 0        | 15             |
| RN00620  | Piruvat metabolizması                         | 0        | 8              |
| RN00280  | Valin, lösin ve izolösin yıkımı               | 6,66E-16 | 7              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 1,02E-13 | 6              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 1,55E-11 | 5              |
| RN00650  | Bütanoat metabolizması                        | 1,55E-11 | 5              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 1,55E-11 | 5              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 4,30E-07 | 3              |
| RN00670  | Folat yolağı                                  | 4,30E-07 | 3              |
| RN00380  | Triptofan metabolizması                       | 4,30E-07 | 3              |
| RN00410  | Beta-Alanin metabolizması                     | 4,30E-07 | 3              |
| RN00310  | Lizin yıkımı                                  | 4,30E-07 | 3              |
| RN00330  | Arginin ve prolin metabolizması               | 4,30E-07 | 2              |
| RN00860  | Porfirin metabolizması                        | 4,30E-07 | 2              |
| RN00362  | Benzoat yıkımı                                | 4,30E-07 | 2              |
| RN00770  | Pantotenat ve CoA biyosentezi                 | 4,30E-07 | 2              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotit şeker metabolizması  | 4,30E-07 | 2              |
| RN00330  | Pentoz fosfat yolağı                          | 4,30E-07 | 2              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 4,30E-07 | 2              |
| RN00260  | Glisin, serin ve treonin metabolizması        | 4,30E-07 | 2              |
| RN00830  | Retinol metabolizması                         | 7,01E-03 | 1              |
| RN00760  | Nikotinat ve nikotinamid metabolizması        | 7,01E-03 | 1              |
| RN00040  | Pentoz ve glukonat ara ürünler                | 7,01E-03 | 1              |
| RN00052  | Galaktoz metabolizması                        | 7,01E-03 | 1              |
| RN00062  | Yağ asidi uzaması                             | 7,01E-03 | 1              |
| RN00627  | Aminobenzoat yıkımı                           | 7,01E-03 | 1              |
| RN00254  | Aflatoksin biyosentezi                        | 7,01E-03 | 1              |
| RN00010  | Glikoliz / Glukoneogenez                      | 7,01E-03 | 1              |
| RN00020  | Sitrat döngüsü (TCA döngüsü)                  | 7,01E-03 | 1              |
| RN00520  | Amino şeker ve nükleotit şeker metabolizması  | 7,01E-03 | 1              |
| RN00030  | Pentoz fosfat yolağı                          | 7,01E-03 | 1              |
| RN00830  | Retinol metabolizması                         | 7,01E-03 | 1              |
| RN01040  | Doymamış yağ asitleri biyosentezi             | 7,01E-03 | 1              |
| RN00052  | Galaktoz metabolizması                        | 7,01E-03 | 1              |
| RN00062  | Yağ asidi uzaması                             | 7,01E-03 | 1              |
| RN00630  | Glikoksilat ve dikarboksilat metabolizması    | 7,01E-03 | 1              |
| RN00710  | Fotosentetik organizmalarda karbon fiksasyonu | 7,01E-03 | 1              |

|                |                                   |          |   |
|----------------|-----------------------------------|----------|---|
| <b>RN00380</b> | Triptofan metabolizması           | 7,01E-03 | 1 |
| <b>RN00040</b> | Pentoz ve glukonat ara ürünler    | 7,01E-03 | 1 |
| <b>RN00052</b> | Galaktoz metabolizması            | 7,01E-03 | 1 |
| <b>RN00627</b> | Aminobenzoat yıkımı               | 7,01E-03 | 1 |
| <b>RN01040</b> | Doymamış yağ asitleri biyosentezi | 7,01E-03 | 1 |