



OTOİMMÜN HASTALIKLARDA GLİKAN BİYOBELİRTEÇLERİN KEŞFİ: TANI VE TEDAVİDE SON GELİŞMELER

DISCOVERY OF GLYCAN BIOMARKERS IN AUTOIMMUNE DISEASES:
RECENT ADVANCES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

Müşerref ÇAĞLI¹

Rafig GURBANOV²

İsmail POYRAZ³

<https://doi.org/10.55071/ticaretfbid.1660449>

Sorumlu Yazar
(Corresponding Author)
rafig.gurbanov@bilecik.edu.tr

Geliş Tarihi
(Received)
18.03.2025

Revizyon Tarihi
(Revised)
01.05.2025

Kabul Tarihi
(Accepted)
05.05.2025

Öz

Glikanlar, insan vücudunda salgılanan çok sayıda proteine bağlanarak bu proteinlerin yapısal ve işlevsel özelliklerinde önemli değişikliklere yol açan kompleks şeker molekülleridir. Glikozilasyon olarak bilinen bu süreçteki anormallikler, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, otoimmün bozukluklar ve kronik inflamatuvar hastalıklar gibi birçok patolojik durumla yakından ilişkilidir. Özellikle otoimmün hastalıklarda, glikan yapılarındaki değişiklikler, hastalığın başlangıcı, ilerlemesi ve tedavi sürecinde kritik bir rol oynar. Günümüzde, glikan yapılarındaki değişikliklerin analizi için yaygın olarak kullanılan kütle spektrometresi gibi ileri analitik teknikler, glikan profillerinin yüksek hassasiyetle belirlenmesine ve hastalıkla ilişkili spesifik glikan modifikasyonlarının tespit edilmesine olanak tanır. Erken dönemde yapılan bu analizler, hastalığın tanısı, tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından klinik karar verme süreçlerine önemli katkılar sağlayabilir. Bu çalışmada, otoimmün hastalıklar başta olmak üzere çeşitli patolojik durumlarda glikan yapılarındaki değişikliklerin rolü ele alınmakta ve bu değişikliklerin potansiyel biyobelirteçler olarak kullanımına yönelik güncel bilgiler sunulmaktadır. Ayrıca, glikan biyobelirteçlerin klinik uygulamalarda kullanımını kolaylaştıracak yeni teknolojik yaklaşımlar ve gelecek perspektifleri de değerlendirilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyobelirteç, glikan, kütle spektrometresi, otoimmün hastalıklar.

Abstract

Glycans are complex sugar molecules that bind to numerous proteins secreted in the human body, significantly altering their structural and functional properties. Abnormalities in this process, known as glycosylation, are closely associated with various pathological conditions, including cancer, cardiovascular diseases, autoimmune disorders, and chronic inflammatory diseases. Particularly in autoimmune diseases, alterations in glycan structures play a crucial role in disease onset, progression, and treatment. Nowadays, advanced analytical techniques, such as mass spectrometry, are widely used to analyze glycan structure modifications, enabling the high-sensitivity profiling of glycans and the detection of disease-associated alterations. Early identification of these changes can significantly contribute to clinical decision-making, particularly in disease diagnosis, treatment strategy development, and therapeutic monitoring. This study explores the role of glycan modifications in various pathological conditions, with a particular focus on autoimmune diseases, and provides up-to-date insights into their potential as biomarkers. Furthermore, emerging technological approaches and future perspectives to enhance glycan biomarkers' clinical applicability are evaluated.

Keywords: Autoimmune diseases, biomarker, glycan, mass spectrometry.

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Bilecik, Türkiye.
msrrfymaz@gmail.com

²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, Bilecik, Türkiye.
rafig.gurbanov@bilecik.edu.tr

³Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik, Türkiye.
ismail.poyraz@bilecik.edu.tr

1. GİRİŞ

Vücudu hastalıklara karşı korumak için hücresel ve moleküler unsurların bir araya gelmesiyle oluşan bağışıklık sistemi, normal şartlarda ‘kendi’ olarak bilinen moleküllere tolerans göstermektedir. Kendi kendine tolerans ortadan kalktığında, bağışıklık sistemi vücudun kendi moleküllerine karşı ‘otoantikör’ üreterek anormal adaptif bağışıklık tepkisine neden olur (Bolon, 2012). Otoimmünite adı verilen bu durum romatizmal eklem iltihabı, sistemik lupus eritematozus, multipl skleroz, tip 1 diyabet ve otoimmün tiroid hastalıkları gibi çok sayıda hastalıkla ilişkilidir (Marrack ve ark., 2001). Otoimmün hastalıklar (Autoimmune Diseases /AD) ciddi doku veya organ tahribatına ve hatta ölümcül sonuçlara yol açabilir. Bu hastalıkların artan prevalansı halk sağlığı açısından endişe verici hale gelmektedir. Amerikan Otoimmün İlişkili Hastalıklar Derneği tarafından AD’lerden etkilenen popülasyon oranının dünya çapında yaklaşık %10’a ulaşabileceği rapor edilmiştir (Li ve ark., 2023). Otoimmün hastalıklar genellikle, genetik yatkınlık ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıkar. Bu hastalıkların erken teşhisinde, sınıflandırma ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde çoğunlukla otoimmün hastalıklar için karakteristik olan otoantikörler kullanılır (Pisetsky, 2023). Ancak otoantikörler bir otoimmün hastalığın varlığını kesin olarak belirleyemez. Bunun yanında tanıyı desteklemeye yardımcı olacak hastalığa uygun belirti ve semptomların eşlik ettiği serolojik testler, tam kan sayımı, immünolojik çalışmalar ve sitokin analizi gibi birden fazla laboratuvar testi gereklidir (Castro & Gourley, 2010). Bu nedenle, hastalığın erken teşhisini sağlamak, gelişimini tanımlamak, seviyelerine göre sınıflandırmak ve doku hasarını önlemek için hastalığa özgü ve duyarlılığı yüksek biyobelirteçlere büyük ölçüde ihtiyaç vardır (Burska ve ark., 2014).

Glikosilasyon, ökaryotlarda en yaygın translayon sonrası modifikasyonlardan biridir ve proteinlerin fonksiyonunu düzenleyerek gelişim, nörojenez ve bağışıklıkta çok önemli bir rol oynar (Pasala ve ark., 2024). Protein glikosilasyonu, spesifik amino asit kalıntılarına karbonhidrat (glikan) yapılarının kovalent olarak bağlanmasıyla oluşur. Bu proteinler çoğunlukla N- veya O- glikozilasyon yoluyla glikosile edilirler. N-bağlı glikanlar, N-asetilglukozaminin (GlcNAc) proteinlerin asparagin kalıntısı üzerindeki amid grubuyla kovalent olarak bağlanmasıyla oluşur. O-bağlı glikanlar ise proteindeki serin (Ser) veya treonin (Thr) kalıntısındaki hidroksil yan zincir grubuna bağlanır. İnsanlarda Ser veya Thr’ye bağlı en yaygın şekerler GlcNAc ve N-asetilgalaktozamin (GalNAc)’dir (Ohtsubo & Marth, 2006; Kam & Poon, 2008; Reily ve ark., 2019). Protein glikosilasyonu, hem sağlıklı hem de patolojik dokularda gerçekleşen temel bir biyokimyasal süreçtir. Bununla birlikte, glikan yapılarının dağılımı ve profilleri, hastalık durumlarına bağlı olarak önemli ölçüde değişiklik gösterebilmektedir. Özellikle otoimmün bozukluklarda, immün hücrelerin yüzeyinde ve serum proteinlerinde bulunan glikan yapılarının, sağlıklı bireylere kıyasla farklılık gösterdiği ve bu farklılıkların hastalık patogenezini ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (Flevaris & Kontoravdi, 2022).

Bu çalışmanın temel amacı, insanlarda bulunan farklı glikan yapılarını, otoimmün hastalıklar bağlamında sağlıklı ve hasta bireyler arasında karşılaştırmak ve her bir otoimmün hastalık için spesifik glikan profillerini belirlemektir. Günümüzde gelişen analitik yöntemler sayesinde, glikan yapılarındaki değişiklikler yüksek hassasiyetle tespit edilebilmekte ve bu yapılar, noninvazif biyobelirteçler olarak büyük bir

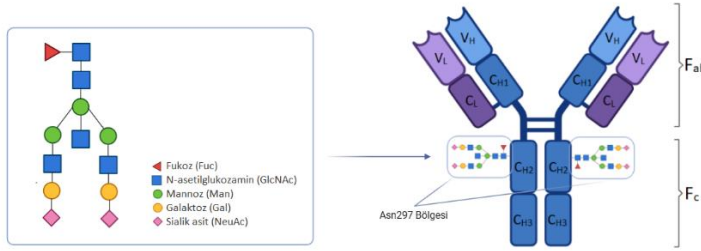
potansiyel taşımaktadır. Hasta ve sağlıklı bireyler arasındaki glikosilasyon farklılıklarının tanımlanması, yalnızca erken ve doğru tanı konulmasını kolaylaştırmakla kalmayıp, aynı zamanda uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesine ve tedavi sürecinin izlenmesine de önemli katkılar sağlayacaktır. Bu çalışmada, otoimmün hastalıklar alanında yapılan mevcut araştırmalarda analiz edilen glikan yapılarına genel bir bakış sunularak, bu alandaki bilgi birikiminin derlenmesi ve gelecekteki araştırmalara yön verilmesi hedeflenmektedir.

2. GLİKOSİLASYONUN ANTİKOR ARACILI İMMÜN YANITA ETKİSİ

Otoantikorlar, hastalığın klinik başlangıcından önce tespit edilebilmekle birlikte, immün yanıt oluşumunda çeşitli ek faktörler de kritik bir rol oynamaktadır. Bu süreçte, antikorlar ile hücrel reseptörler arasındaki moleküler etkileşimler, özellikle otoimmün hastalıkların patogenezinde büyük önem taşımaktadır. Antikorlar, komplemana bağımlı sitotoksiste (CDC), antikora bağımlı hücrel sitotoksiste (ADCC) ve antikora bağımlı hücrel fagositoz (ADCP) gibi çoklu immün yanıt mekanizmalarını düzenleyerek immün sistemin efektör fonksiyonlarını modüle eder. Bu immün yanıtların gerçekleşmesinde, antikor molekülünün kristalleşebilir fragman (Fc) bölgesinin, Fc reseptörleri (FcR) ve kompleman sisteminin önemli bir bileşeni olan C1q proteinini gibi farklı reseptörlere bağlanma afinitesi ve spesifikliğı belirleyici bir rol oynamaktadır (Zhou ve ark., 2021). Ayrıca, otoimmün hastalıkların patogenezinde yer alan serum proteinleri, antikorlar ve reseptörler gibi moleküler bileşenlerin glikosilasyon modifikasyonlarındaki değişiklikler, bu alanda yeni biyobelirteçlerin keşfi ve geliştirilmesi için önemli bir potansiyel sunmaktadır. Bu bulgular, otoimmün hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni stratejilerin geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

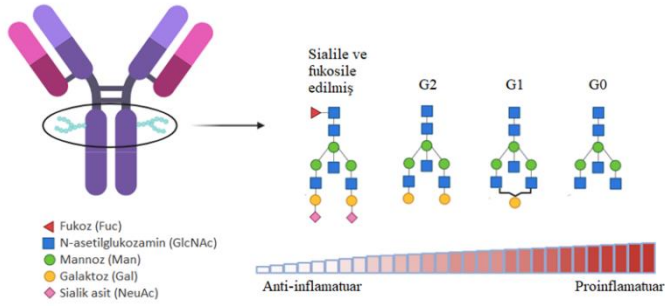
Serum proteinleri ve otoantikorların glikosilasyon modifikasyonlarının, birçok otoimmün hastalıkta önemli ölçüde değişiklik gösterdiği bilinmektedir. Bu bağlamda, insan serumunda en yüksek konsantrasyonda bulunan glikoproteinlerden biri olan immünooglobulin G (IgG)'nin N-glikosilasyonundaki farklılıklar, biyolojik ve patolojik süreçler açısından büyük önem taşımaktadır (Seeling ve ark., 2017). IgG'nin yapısı, iki özdeş γ ağır (H) zincir ve iki özdeş λ hafif (L) zincirden oluşan ve birbirlerine disülfid köprüleriyle kovalent olarak bağlanan dört polipeptit zinciriyle karakterize edilir. Her bir ağır zincir, bir değişken alan (VH) ve üç sabit alan (CH1, CH2, CH3) içerirken her bir hafif zincir, bir değişken alan (VL) ve bir sabit alan (CL) içerir. IgG'nin işlev açısından önemli olan diğer kısımları ise antijen bağlanma parçası (Fab) ve kristalleşebilir fragman (Fc) bölümleridir. Ağır zincirlerin sabit bölgelerinin amino asit sekansına bağlı olarak IgG'ler IgG1, IgG2, IgG3 ve IgG4 olmak üzere dört alt sınıfa ayrılabilir (Clerc ve ark., 2015). Glikosilasyon IgG'lerin hem Fc hem de Fab kısımlarında meydana gelir ve Fc bölgesinde bulunan N-glikanlar efektör role sahiptir. Fc bölgesinin CH2-84,4 glikosilasyon bölgesi tüm IgG alt sınıflarında korunmaktadır (Maverakis ve ark., 2015). Sağlıklı bireylerin CH2 alanlarının her birinde asparjin 297 (N297 ya da Asn297) pozisyonunda korunmuş bir glikan yapısı bulunur. Bu glikan yapısı, temel olarak fukoz (Fuc), galaktoz (Gal), sialik asit (NeuAc) ve ikiye bölün (bisecting) N-asetilglukozamin (GlcNAc) ile birlikte mannoz (Man) ve GlcNAc kalıntılarından oluşan bir çekirdek yapı içermektedir (Şekil 1) (Pučić ve ark., 2011). Sağlıklı bireylerde, toplam serum IgG'nin Fc bölgesindeki glikan yapısı büyük ölçüde fukosile edilmiştir (>%90). Bunun yanı sıra, sağlıklı bireylerdeki IgG glikan profili, yaklaşık %35 agalaktosile (IgG-G0), %35 monogalaktosile (IgG-G1), %15

digalaktosile (IgG-G2) ve %10-15 oranında mono- ve disialile edilmiş yapılar (IgG-S) içermektedir (Flevaris & Kontoravdi, 2022).



Şekil 1. IgG Yapısı ve Korunmuş Glikan Özellikleri
[Flevaris & Kontoravdi, 2022 esinlenerek yeniden tasarlanmıştır]

Bağışıklık hücrelerinin üzerindeki Fc reseptörleri (FcγR), antijene bağlı immüoglobulinlerin Fc bölgesi ile birleşmesi ardından proinflatuar veya sitotoksik yolları başlatabilir. Memeli türlerinde FcγR ailesi içerisinde FcγRI (CD64), FcγRII (CD32), FcγRIII (CD16) ve FcγRIV reseptörleri sayılabilir. Fc alanının farklı FcγR'lere yönelik afinitesi ve bağlanma özgülüğü, IgG alt sınıflarının amino asit sekansındaki farklılıklara ve Fc bölgesindeki glikan yapılarına bağlı olarak değişmektedir (Nimmerjahn & Ravetch, 2006; Bournazos ve ark., 2020). Fc bölgesinin glikosilasyonu ADCC ve CDC'nin yönlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. ADCC, fukoz, galaktoz ve sialik asit içeriğinin azalmasıyla desteklenerek IgG'nin Fc bölgesinin, bağışıklık hücreleri üzerindeki aktivatör Fcγ-RIIIa reseptörlerine bağlanmasını sağlar ve inflamasyona neden olur. Fukoz, galaktoz ve sialik asitlerin artması durumunda ise inhibitör Fcγ-RIIb reseptör bağlanması teşvik edilerek anti-inflatuar bir yanıt oluşturulur (Haslund-Gourley ve ark., 2023). Fc bölgesinde CH2-84,4'e bağlı glikanlar G0, G1 ve G2 şeklinde sınıflandırılabilir. Galaktoz içermeyen (agalaktosile-G0) glikanlar FcγRIII reseptörleri için daha yüksek afiniteye sahiptir ve bu durum birçok otoimmün hastalıkla ilişkilidir. Fc CH2 glikanlarının yüksek G0 oranı proinflatuar etkiyi artırırken, sialile edilmiş veya fukosile edilmiş glikanlar FcγRIII için Ig afinitesini azalttığından antikora anti-inflatuar özellikler kazandırır (Şekil 2) (Maverakis ve ark., 2015).



Şekil 2. IgG N-Glikan Yapılarının İnflammatuar Özellikleri
[Maverakis ve ark., 2015 esinlenerek yeniden tasarlanmıştır]

Glikan yapılarındaki farklılıkların inflammatuar süreçler üzerindeki etkileri ve bu yapıların otoimmün hastalıkların tanısındaki potansiyel rolü, sağlıklı ve hasta bireylerin karşılaştırıldığı çok sayıda bilimsel çalışmaya konu olmuştur. Günümüzde gelişen analitik teknolojiler sayesinde, glikan yapılarının detaylı bir şekilde karakterize edilmesi mümkün hale gelmektedir. Bu ilerlemeler ışığında, glikan profillerinin otoimmün hastalıkların teşhisinde güvenilir biyobelirteçler olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

3. GLİKAN YAPILARININ ANALİZİ

Glikanların profilinin çıkarılması, karakterizasyonu, yüksek verimli bir şekilde ayrılması ve analizi için çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar arasında güncel olarak, hidrofilik etkileşim sıvı kromatografisi (HILIC) (Wuhrer ve ark., 2009), kapiller elektroforez (CE) (Lu ve ark., 2018), matris destekli lazer desorpsiyon/ionizasyon kütle spektrometrisi (MALDI-MS) (Hu & Mechref, 2012), elektrosprey iyonizasyon kütle spektrometrisi (ESI-MS) (Stadlmann ve ark., 2008), sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi (LC-MS) (Wuhrer ve ark., 2004), nükleer manyetik rezonans (NMR) (Lundborg & Widmalm, 2011) ve glikan mikrodizi (Liang ve ark., 2008) yöntemleri sayılabilir.

Glikan yapılarının analizi önemli ve karmaşık süreçleri içerir. Özellikle düşük seviyelerdeki glikanların tanımlanması ve yapısal analizi için belirli ön işlemlere tabi tutulması gerekir. Genel olarak glikan analizi için uygulanan iş akış sürecine bakıldığında, örneklerin hazırlanması, glikanların ayrımı, glikan analizi, elde edilen verilerin yorumlanması ve son olarak glikan yapıların karakterizasyonu aşamalarını içermektedir (Tekin & Gurbanov, 2024). Glikanları, protein veya peptid omurgasından ayırmak amacıyla başlanan örneklerin hazırlanma sürecinde genellikle kimyasal (alkali borohidrit ile hidrazinoliz veya β -eliminasyon) veya enzimatik (PNGase F veya Endo H) sindirim yöntemleri kullanılır (Paton ve ark., 2021). Hazırlanan örnekler, karmaşık biyolojik matristen sahip oldukları yük, boyut ve çeşitli fizikokimyasal özelliklerine göre ayrılmalıdır. Glikan ayrımı için yaygın olarak, kromatografi (iyon değiştirme kromatografisi-IEC, boyut dışlama kromatografisi- SEC, yüksek performanslı sıvı kromatografisi-HPLC, hidrofilik etkileşim sıvı kromatografisi-HILIC, afinite

kromatografisi), elektroforez (poliakrilamid jel elektroforezi-PAGE, kapiller elektroforez-CE) ve kütle spektrometrisi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (Buszewski & Noga, 2012; Mahan ve ark., 2015; Smith ve ark., 2017; Kosanović ve ark., 2017; Alvarez-Manilla ve ark., 2006; Iwaki & Hirabayashi, 2018). Farklı özelliklerine göre ayrılan glikanlar genellikle kütle spektrometrisi (MS), nükleer manyetik rezonans (NMR) ve glikan mikrodizi gibi analitik yöntemler kullanılarak analiz edilir. Analiz edilen örneklerden elde edilen veriler mevcut glikan veri tabanlarında karşılaştırılarak doğrulanır. Son aşamada ise tespit edilen spesifik glikanların, teşhis veya tedavi amacıyla kullanılmak üzere biyolojik fonksiyonlarının karakterizasyonu gerçekleştirilir (Tekin & Gurbanov, 2024). Glikan yapılarının analizi, daha önceki çalışmalarımızda kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup (Tekin & Gurbanov, 2024), bu çalışmada söz konusu bölüme kısaca değinilmiştir.

4. OTOİMMÜN HASTALIKLARDA BELİRLenen GLİKAN YAPILARI

Otoimmün inflamatuvar hastalıklarda glikan biyobelirteçlerin kullanımı, tanı ve tedavi süreçlerinde önemli bir alan olarak dikkat çekmektedir. Otoimmün hastalıklarda, glikosilasyon profillerinde proinflamatuvar bir immün yanıtı tetikleyecek nitelikte değişiklikler tespit edilmiştir. Bu değişiklikler tanı, prognoz ve tedavi takibinde önemli rol oynayan biyobelirteçler olarak kullanılabilir (Tektonidou & Ward, 2011; Giacomelli ve ark., 2019). Ayrıca, glikosilasyon süreci hem sağlıklı hem de patolojik hücrelerde gerçekleşmekle birlikte, her bir otoimmün hastalığın kendine özgü glikan imzaları taşıyabileceği hipotezi ileri sürülmektedir (Ohtsubo & Marth, 2006). Bölgeye özgü glikan imzaları, proteinlerdeki farklı glikan yapılarının miktarı ve yapısal özellikleri ölçülerek belirlenebilmektedir (Maverakis ve ark., 2015). Glikan analizi özellikle serum/plazma örnekleri (IgG, alfa-2-makroglobin vb.), doku örnekleri (sinovyal membran, böbrek dokusu vb.), biyolojik sıvılar (idrar, tükürük, gözyaşı vb.) ve hücre yüzey glikanları gibi farklı biyolojik örnek tipleri kullanılarak gerçekleştirilebilir (Etxebarria & Reichardt, 2016; Zou ve ark., 2017). Hangi örnek tipinin kullanılacağı, hastalığın türü, glikan biyobelirtecine kaynağı ve analiz metodolojisine bağlıdır.

4.1. Tip 1 Diyabet

Tip 1 diyabet (T1DM), genellikle çocukluk ve ergenlik döneminde başlayan, pankreastaki insülin üreten β hücrelerinin, T hücreleri (CD4+ ve CD8+) ve adacık hücrelerine karşı oluşan otoantikorlar nedeniyle tahrip olması sonucu ortaya çıkan kronik bir otoimmün hastalıktır (Ziegler ve ark., 2013; Gillespie, 2006). Bu otoantikorların pankreas üzerinde meydana getirdiği hasar, diyabetin karakteristik bir özelliği olan düşük insülin seviyelerine bağlı olarak kalıcı hiperglisemiye neden olur (Gillespie, 2006). T1DM, klinik bulguların ağırlıklı olarak diabet yaşının erken dönemlerinde ortaya çıkmasına rağmen, literatürde yetişkinlik döneminde ortaya çıkan vakalar da bildirilmektedir (Maahs ve ark., 2010). Hastalığın erken evrede tanınması, morbiditeyi azaltma ve hastaların yaşam kalitesi ile prognozu iyileştirme potansiyeli nedeniyle, etkin tanısal yöntemlerin geliştirilmesi ve tedavi stratejilerinin optimize edilmesi kritik önem taşımaktadır (Katsarou ve ark., 2017). Bu bağlamda, son yıllarda yürütülen araştırmalar, glikanların patogenezdaki rolü ve terapötik hedef olarak kullanımına yönelik ilgiyi artırmış; bu moleküllerin diyabet yönetimindeki potansiyel katkılarına dair kanıtlar giderek güçlenmiştir (Sharma ve ark., 2024).

T1DM ile ilişkili glikozilasyon süreçlerini inceleyen bir çalışmada, T1DM hastalarında spesifik bir glikoprotein olan α 1-asit glikoprotein (AGP) α 3-fukozilasyon düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın vasküler fonksiyon bozuklukları ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Bu bulgu, α 3-fukozilasyon modifikasyonunun, T1DM hastalarında vasküler komplikasyonların erken tanısı ve izlenmesinde potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğine işaret etmektedir (Poland ve ark., 2001). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, böbrek hastalığı komplikasyonu bulunan T1DM hastalarında hem serum proteinlerinin N-glikosilasyon profili hem de immünoglobulin G (IgG) N-glikan yapılarındaki değişiklikler incelenmiştir. Çalışmada, toplam serum proteinlerinde yüksek derecede dallanmış N-glikanların (üç antenli ve dört antenli glikanlar) arttığı, buna karşılık iki antenli N-glikanların azaldığı gözlemlenmiştir. IgG N-glikan profili analizinde ise, iki antenli yapılar arasında galaktosile edilmiş ve sialile edilmiş formların arttığı, monogalaktozile edilmiş iki antenli glikanların ise azaldığı tespit edilmiştir (Bermingham ve ark., 2018). Yakın zamanda gerçekleştirilen bir başka çalışmada, yeni tanı almış T1DM'li çocukların plazma proteinleri ve IgG N-glikomları detaylı bir şekilde karakterize edilmiştir. Sağlıklı kardeşleriyle karşılaştırıldığında, bu çocuklarda hastalığın başlangıcında yüksek mannoz içeren glikanların ve ikiye ayrılan GlcNAc yapılarının oranında artış olduğu, IgG disialilasyonunda artış, asialilasyonda azalma ve monogalaktozilasyonda azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, T1DM'nin erken tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilecek potansiyel glikan modifikasyonlarını işaret etmektedir (Rudman ve ark., 2022). Benzer şekilde, T1DM'li erişkin bireyler üzerinde yapılan bir çalışmada, serum proteinlerinin N-glikosilasyon profili incelenmiş ve çocuklarda görülen yapılarla hem benzerlikler hem de farklılıklar tespit edilmiştir. Örneğin, monogalaktozilasyondaki azalma her iki grupta da ortakken, erişkinlerde digalaktozilasyon, monosialilasyon ve anten fukosilasyonunda artış gözlemlenmiştir. Bu değişikliklerin, glikoz metabolizmasındaki bozukluklar ve eşlik eden inflamatuvar süreçlerle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca, çocuklarda T1DM başlangıcında görülen yüksek mannozlu ve ikiye ayrılan GlcNAc yapılarının erişkinlerde bulunmaması, bu glikan modifikasyonlarının çocuklara özgü patofizyolojik bir özellik olabileceğini düşündürmektedir (Nemčić ve ark., 2023).

IgA, insan plazmasında en çok bulunan ikinci immünoglobulindir (Kerr, 1990) ve serum IgA'nın N-glikosilasyonu şu ana kadar yeterince araştırılmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada hem çocuk hem de yetişkin T1DM hastalarındaki IgA N-glikan yapıları tespit edilmeye çalışılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre, çocuklar ve yetişkinler arasında IgA N-glikosilasyonunda önemli farklılıklar gözlemlenmiştir. Çocuklarda, çekirdek yapısı N-asetilglikozamin ve beş mannoz kalıntısından oluşan yalnızca bir glikan özelliğindeki artışın T1DM ile ilişkisi tespit edilmiştir. Yetişkinlerde ise, yüksek derecede dallanmış glikanlar, trisialile edilmiş ve trigalaktozile edilmiş yapılarda artış gözlemlenmiştir. T1DM'nin başlangıcında çocuk ve yetişkinler arasındaki bu farklılıklar, IgA N-glikosilasyonunun hastalığın başlangıcıyla güçlü bir şekilde ilişkili olmadığını ancak bağışıklık tepkileri ve inflamatuvar süreçlerde etkileri olabileceğini ortaya koymaktadır (Nemčić ve ark., 2024). Elde edilen sonuçlardaki glikosilasyon farklılıkları, IgA'nın T1DM için biyobelirteç olarak kullanımına yönelik daha fazla araştırma yapılması gerekliliğini vurgulamaktadır. Literatürde T1DM ile ilişkili glikan yapılarındaki değişiklikleri inceleyen çalışmaların bir kısmı, Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Tip 1 Diyabet (T1DM) Hastalığı ile İlişkili Glikan Profilleri

Protein	Çalışma Grubu	Glikosilasyon	Kaynak
<i>α1-asit glikoprotein</i>	T1DM hastaları	α 3-fukozilasyon	Poland ve ark., 2001
<i>Toplam serum proteinleri</i>	Böbrek hastalığına sahip diyabet hastaları	Yüksek derecede dallanmış N-glikanlarda artma	Bermingham ve ark., 2018
<i>IgG</i>		İki antenli N-glikanlarda azalma Galaktosile edilmiş ve sialile edilmiş iki antenli yapılarda artma Monogalaktosile edilmiş iki antenli glikanlarda bir azalma	
<i>Plazma proteinleri ve IgG</i>	Çocuklar	Yüksek mannozlu ve ikiye ayrılan GlcNAc yapılarının oranında artma IgG disialilasyonunda artış asialilasyonda azalma ve monogalaktosilasyonda azalma	Rudman ve ark., 2022
<i>Serum proteinleri</i>	Yetişkinler	Monogalaktosilasyonda azalma (çocuklarla benzer) Digalaktosilasyon, monosialilasyon ve anten fukosilasyonunda artma (çocuklardan farklı)	Nemčić ve ark., 2023
<i>IgA</i>	Çocuklar	Çekirdek yapısı N-asetilglikozamin ve beş mannoz kalıntısından oluşan yalnızca bir glikan yapısında artma	Nemčić ve ark., 2024
	Yetişkinler	Yüksek derecede dallanmış glikanlar, trisialile edilmiş ve trigalaktosile edilmiş yapılarda artma	

4.2. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), dünya çapında nüfusun %1-2'sini etkileyen ve eklemlerin sinoviyal membranında, kemik ve kıkırdak dokusunda geri dönüşü olmayan eklem hasarlarına neden olan en yaygın kronik inflamatuvar otoimmün bir hastalıktır (Cojocar ve ark., 2010). Sinoviyal eklemlerin yanı sıra daha az sıklıkla kalp, böbrek, sindirim sistemi, akciğer, göz cilt ve sinir sistemi gibi eklem dışı organlara da etki edebilir (Radu & Bungau, 2021). Hastalık sürecinde, immün yanıtta anormallikler, otoantikorların yanı sıra romatoid faktörlerin (RF) ve sitrulinasyon (ACPA), karbamilasyon (aCarP) ve asetilasyon (AAPA) gibi çeşitli transilasyon sonrası modifikasyonlara karşı gelişen antikorları içeren anti-modifiye protein antikorlarının (AMPA) oluşumuna neden olmaktadır (Scherer ve ark., 2020). Hastalık tedavi edilmediği sürece sakatlığa ve ölüme neden olabileceğinden erken teşhis edilip tedavi edilmesi gerekmektedir. Bu nedenle hastalığın ilk evrelerinde ortaya çıkan belirteçlerin

tespit edilmesi hastalığın erken teşhis edilmesine yardımcı olabilir (Kolarz ve ark., 2021). Mevcut biyobelirteçler arasında RF, anti-sitrülinlenmiş protein antikorları (ACPA), C-reaktif protein (CRP) ve siklik sitrulinlenmiş peptitleri (CCP) tanıyan otoantikorlar sayılabilir (Li ve ark., 2019). Ancak bu biyobelirteçlerin yüksek duyarlılık ve özgüllükte olmamasından dolayı yeni biyobelirteçlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

İmmünoglobulin G (IgG), insan serumunda en bol bulunan glikoproteindir ve IgG glikosilasyonundaki anormalliklerin romatoid artrit de dahil olmak üzere çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli olduğu doğrulanmıştır. Otoimmün hastalıklar arasında özellikle RA, IgG glikosilasyon farklılıkları açısından kapsamlı olarak incelenmiştir (Deng ve ark., 2023). RA hastalığındaki otoimmün yanıt, özellikle ACPA'ların varlığı ile karakterize edilmektedir. RA hastalarında, ACPA-IgG immün komplekslerinin ve sağlıklı bireylerin IgG Fc bölgesi N-glikan yapıları arasında belirgin farklılıklar bulunmaktadır (Gyebrovski ve ark., 2022). Sağlıklı bireylerde IgG glikoproteinleri, Fc bölgesinin CH2 alanlarında yer alan asparajin 297 (Asn-297) pozisyonunda korunmuş iki antenli N-glikan yapıları içerir. Bu glikan yapısı, N-asetilglukozamin (GlcNAc) ve mannoz kalıntılarından oluşan bir çekirdek yapıya sahip olup, fukoz, galaktoz, sialik asit (NeuAc) ve ikiye bölen GlcNAc gibi modifikasyonlara uğrayabilir (Cobb, 2020). Bununla birlikte, ACPA-IgG'lerin Fab bölgesinde N-glikanlar bulunduğu ve bu glikanların tamamen galaktosile ve sialile edilmiş iki antenli N-glikanlar olduğu tespit edilmiştir (Hafkenscheid ve ark., 2017; Rombouts ve ark., 2016). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ACPA-IgG Fab N-glikanlarının varlığının, hastalık öncesi dönemde RA gelişimini öngörüp öngöremeyeceği araştırılmıştır. Bu çalışmada, RA hastaları ve bu hastaların birinci derece yakın akrabalarından alınan serum ACPA-IgG kompleksleri incelenmiştir. Sonuçlar, akrabalarından alınan ACPA-IgG'lerin Fab bölgesi glikan seviyelerinin, RA hastalarından alınan örneklerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha düşük olduğunu göstermiştir. Akrabalar alt gruplara ayrıldığında, özellikle daha sonra RA geliştiren bireylerin, hastalık başlangıcından çok önce yüksek düzeyde Fab bölgesi glikosilasyonuna sahip olduğu gözlemlenmiştir (Hafkenscheid ve ark., 2019). Benzer şekilde, başka bir çalışmada da RA hastalığının başlangıcından önce ACPA-IgG Fab bölgesinde artan glikosilasyon olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada, RA'nin farklı evrelerindeki bireylerden alınan örnekler, semptomsuz sağlıklı bireylerden alınan ACPA-IgG'ler ile karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, sağlıklı bireylerdeki ACPA-IgG Fab bölgesi glikosilasyonunun, pre-RA fazına doğru önemli ölçüde arttığını ve hastalık başlangıcında daha da yükseldiğini göstermiştir (Kissel ve ark., 2022). Bu bulgular, ACPA-IgG Fab bölgesinin yoğun glikosilasyonunun, ACPA-pozitif bireylerde RA'nin erken tanısı için potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Bu glikan modifikasyonlarının, RA patogeneindeki rolü ve hastalık öncesi dönemdeki tanısal değeri, gelecekteki araştırmalarla daha detaylı incelenmelidir.

RA hastalığı ile ilgili diğer bir araştırma alanı, sağlıklı bireyler ile hasta bireyler arasındaki anormal IgG N-glikolizasyon yapılarının karşılaştırılmasıdır. Bu alanda ilk çalışma Parekh ve arkadaşları (1985) tarafından gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre RA hastalarında sağlıklı bireylere göre galaktosilasyonun önemli ölçüde azaldığı ve bunun sonucunda antenlerin birinde veya her ikisinde terminal GlcNAc kalıntılarına sahip karmaşık iki antenli N-glikanların arttığı tespit edilmiştir

(Parekh ve ark., 1985). Sonraki yıllarda yapılan çok sayıda çalışmada, farklı yöntemler kullanılarak analiz edilen anormal IgG N-glikolizasyon yapılarında agalaktosile edilmiş IgG glikoformlarının varlığı doğrulanmıştır (Parekh ve ark., 1988; Martin ve ark., 2001; Sun ve ark., 2019; Su ve ark., 2020; Huang ve ark., 2017). Bu çalışmalar doğrultusunda RA hastalarının serum IgG agalaktosilasyonunun bu hastalığa ait bir özellik olduğu ve bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği söylenebilir. Ayrıca IgG'nin anormal glikosilasyonunun RF üretimine neden olabileceği bildirilmiştir (Gińdzieńska-Sieškiewicz ve ark., 2016). Düşük galaktosilasyon seviyelerinin tespitinden sonra sialilasyon ve fukosilasyon seviyeleri araştırılmıştır. Yapılan araştırmaların sonucuna göre RA hastalarında agalaktosilasyona ek olarak azalan sialilasyon ve artan fukosilasyon tespit edilmiştir (Su ve ark., 2020; Huang ve ark., 2017; Gudelj ve ark., 2018). Bu çalışmalardan farklı olarak hamilelik sırasında RA hastalarında IgG glikosilasyonu seviyelerindeki değişiklikler izlenmiş ve diğer RA hastalarına kıyasla bazı değişiklikler gözlemlenmiştir. Birbirini destekleyen bu çalışmaların genel bulguları, RA hastalarının büyük çoğunluğunda hamilelik döneminde IgG galaktosilasyon seviyelerinin arttığını, bu dönemde hastalık aktivitesinin azaldığını, ancak doğum sonrasında hastalığın tekrar nüks ettiğini ortaya koymaktadır (Rook ve ark., 1991; De Man ve ark., 2008; Van de Geijn ve ark., 2009; Bondt ve ark., 2013). Özellikle hamile RA hastalarında artan IgG galaktosilasyon seviyelerinin, hastalık aktivitesiyle doğrudan ilişkili olduğunun tespit edilmesi (Van de Geijn ve ark., 2009), IgG galaktosilasyonundaki değişikliklerin RA'nın tanı ve izlem süreçlerinde kritik bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

RA'nın erken tanısı ve tedavisinde, IgG glikosilasyonundaki değişikliklerin analizi önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, RA hastalık aktivitesini değerlendirmek amacıyla farklı vücut sıvılarındaki N-glikan yapıları ve çeşitli serum glikoproteinlerinin seviyeleri de incelenmektedir. Özellikle lipopolisakkarit bağlayıcı proteinin (LBP), RA tanısında hassas bir biyobelirteç olabileceği gösterilmiştir (Wen ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada, RA hastalarının serum glikoproteinlerindeki glikosilasyon seviyeleri analiz edilmiş ve bu değişikliklerin RA ile ilişkisi ortaya konmuştur. Çalışmada, LBP ve kortikosteroid bağlayıcı globulin (CBG) gibi iki spesifik glikoprotein üzerinde odaklanılmıştır. RA hastalarında, LBP ve CBG'nin glikosilasyon seviyelerinin azaldığı gözlemlenmiştir. İleri çalışmalar için bu N-glikan yapılarının yapısal karakterizasyonu gerekmele birlikte, glikosilasyondaki bu azalmanın RA ile güçlü bir ilişkiye sahip olduğu öne sürülmüştür (Ciregia ve ark., 2020). Son yıllarda yapılan bir başka çalışmada ise, ilk kez RA ve osteoartrit (OA) hastalarından alınan sinoviyal sıvılarda N-glikoproteomik analiz gerçekleştirilmiş ve RA patogeneziyle ilişkili çok sayıda N-glikan tanımlanmıştır. RA ve OA hastalarına ait örneklerin karşılaştırmalı analizi sonucunda, 60 RA-spesifik ve 4 OA-spesifik N-glikan tespit edilmiştir. RA'da gözlemlenen bu glikanların çoğunlukla yüksek mannoz içeren, kompleks tip ve fukozile edilmiş glikanlar olduğu belirlenmiştir (Xu ve ark., 2023). Sonuç olarak, RA teşhisinde biyobelirteç olarak kullanılabilecek çeşitli otoantikörlerin ve serum glikoproteinlerinin glikosilasyon değişiklikleri, birçok çalışmada incelenmiş ve bu bulguların bir kısmı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2. Romatoid Artrit (RA) ilişkili Glikan profilleri (ACPA: Anti-sitrülinlenmiş protein antikorları, OA: Osteoartrit, LBP: Lipopolisakkarit bağlayıcı protein, CBG: Kortikosteroid bağlayıcı globülin)

Protein	Çalışma Grubu	Glikosilasyon	Kaynak
ACPA-IgG Fab N-glikanları	RA hastaları	Tamamen galaktosile ve sialile edilmiş iki antenli N-glikanlar	Hafkenscheid ve ark., 2017 Rombouts ve ark., 2016
ACPA-IgG Fab N-glikanları	RA hastaları ve birinci derece yakın akrabaları	Akrabalardan alınan ACPA-IgG'lerin RA hastalarından alınan örneklerle kıyaslanmasıyla önemli ölçüde daha düşük Fab alanı glikan seviyeleri Akrabalar alt kümelere ayrıldığında daha sonra RA geliştirenlerin hastalığın başlangıcından çok önce tespit edilebilen yüksek düzeyde Fab alanı glikosilasyonu	Hafkenscheid ve ark., 2019
ACPA-IgG Fab N-glikanları	Sağlıklı bireyler ve RA hastaları	Sağlıklı bireylere kıyasla RA öncesinde ve başlangıcında artan Fab alanı glikosilasyonu	Kissel ve ark., 2022
IgG	RA hastaları	Önemli ölçüde azalan galaktosilasyon Buna bağlı olarak antenlerin birinde veya her ikisinde terminal GlcNAc kalıntılarına sahip karmaşık iki antenli N-glikanlarda artış	Parekh ve ark., 1985; Parekh ve ark., 1988; Martin ve ark., 2001; Sun ve ark., 2019; Su ve ark., 2020; Huang ve ark., 2017
IgG	RA hastaları	Galaktosilasyon ve sialilasyonda azalış Fukosilasyonda artış	Su ve ark., 2020; Huang ve ark., 2017; Gudelj ve ark., 2018
IgG	Hamilelik	RA hastalarının büyük çoğunluğunda hamilelik döneminde IgG galaktosilasyonunununda artış	Rook ve ark., 1991; De Man ve ark., 2008; Van de Geijn ve ark., 2009; Bondt ve ark., 2013

Serum glikoproteinleri	RA hastaları	LBP ve CBG glikoproteinlerinde azalan glikosilasyon	Ciregia ve ark., 2020
Sinoviyal sıvı N-glikanları	RA ve OA hastaları	Yüksek mannoz içeren, kompleks tip ve fukozile edilmiş RA spesifik N-glikanlar	Xu ve ark., 2023

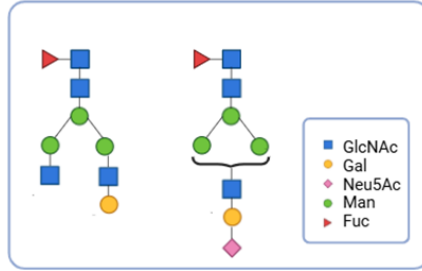
4.3. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), cilt, eklemler, merkezi sinir sistemi ve böbrekler gibi birçok organı etkileyebilen kronik otoimmün bir hastalıktır (Kaul ve ark., 2016). Dünya çapında yaygın olarak görülen SLE, cinsiyet, ırk/etnik grup, yaş ve bölgesel farklılıklara bağlı olarak farklı seviyelerde görülebilir. Hastalığın prevalansının kadınlarda erkeklere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınların daha yüksek SLE riski taşıması, hastalığın gelişiminde hormonların anahtar rol oynadığını düşündürmektedir (Danchenko ve ark., 2006; Pons-Estel ve ark., 2017). Bunun dışında genetik ve çevresel faktörler de SLE gelişimini etkilemektedir. Bu etkiler, B ve T hücreleri, sitokinler ve makrofajların seviyelerinde immün düzensizliklere neden olarak bağışıklık sisteminde kusurlar ortaya çıkarabilir. Hastalığın geç tanımlanması, hayati organlarda hasarın artmasına sebep olabilir (Kaul ve ark., 2016). SLE çoklu otoantikorlarla karakterizedir ve antinükleer antikor (ANA), anti-çift sarmallı DNA (dsDNA) antikoru ve anti-Smith (Sm) antikoru gibi mevcut otoantikorların farklı otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Ippolito ve ark., 2011). Dolayısıyla düşük özgüllüğe sahip bu biyobelirteçler yerine, erken tanı için ideal yeni belirteçlerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda SLE hastalarında RA'ya benzer şekilde IgG'de galaktosilasyon eksikliği rapor edilmiştir. SLE, Sjögren sendromu (SS) ve Crohn hastalığı (CD) gibi farklı otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda IgG'de galaktoz eksikliğinin tespit edilmesi bu durumun ortak bir özellik olduğunu düşündürmektedir (Tomana ve ark., 1988; Tomana ve ark., 1992; Pilkington ve ark., 1995). Bu nedenle ilerleyen dönemde, benzer gruplardaki hastalar için her bir hastalığa özgü farklılıkları ayırt edecek çalışmalar yapılmıştır. Bu amaçla yapılan bir çalışmada RA hastaları ile SLE hastalarının sialile edilmiş serum IgG seviyeleri karşılaştırılmış ve SLE'li hastalarda IgG'nin önemli ölçüde daha az sialile edildiği bulunmuştur (Chen ve ark., 2015). Sjöwall ve arkadaşları (2015) tarafından yürütülen bir çalışmada, serumdan spesifik olarak izole edilen IgG komplekslerinin lektin bağlanma analizi kullanılarak, IgG ile ilişkili fukosil kalıntıları ve fukosile edilmiş tri-mannoz N-glikan çekirdeği yapılarının incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışma, SLE hastalarının hastalığın aktif ve inaktif dönemlerine ait ardışık serum örnekleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar, aktif SLE hastalarından alınan serum IgG komplekslerinin, fukosil kalıntılarını açığa çıkardığını ve bu kalıntıların, çözünür lektinler tarafından glikan çekirdeğine bağlanabildiğini göstermiştir (Sjöwall ve ark., 2015).

Geniş bir hasta grubu üzerinde yürütülen bir başka çalışmada, IgG galaktosilasyonundaki azalmanın yanı sıra sialilasyonda azalma ve ikiye bölen GlcNAc yapılarında artış olduğu bildirilmiştir (Vučković ve ark., 2015). Yakın zamanda SLE'ye

özgü biyobelirteçlerin geliştirilmesine yönelik yapılan bir çalışmada, seçilen 12 biyobelirteç arasından Şekil 3'te belirtilen IgG üzerindeki iki N-glikan yapısının, SLE tanısı için yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir. Bu iki N-glikan biyobelirtecini, RA ve SS gibi diğer otoimmün hastalıklardan ayırt etme kapasitesinin sınırlı olduğu, ancak ANA, anti-dsDNA ve anti-Sm gibi SLE ile ilişkili otoantikorlardan bağımsız olarak tanısız değer taşıdığı ortaya konmuştur (Pan ve ark., 2023).



Şekil 3. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) Tanısı İçin Belirlenen N-glikan Biyobelirteçlerinin Yapısal Gösterimi
[Pan ve ark., 2023 esinlenerek yeniden tasarlanmıştır].

SLE, bağışıklık sisteminin vücudun kendi dokularına saldırdığı ve çoğunlukla böbrekler olmak üzere çeşitli organları etkileyebileceği bir otoimmün hastalıktır. SLE böbrek iltihabına yol açtığında, bu durum lupus nefriti (LN) olarak adlandırılmaktadır (Almaani ve ark., 2017). SLE hastalarında LN prevalansı farklı popülasyonlara göre önemli ölçüde değişmekte ve genellikle hastalığın başlangıcından sonraki beş yıl içinde gelişmektedir (Mahajan ve ark., 2020). Tedaviye zamanında başlamak, hastalık aktivitesini ve terapötik yanıtı izlemek, hastalığın ilerlemesini ve ciddi böbrek hasarlarının önüne geçebilmek için SLE hastalarındaki LN tanısına ait biyobelirteçler geliştirilmektedir. Tanı koymada serolojik biyobelirteçler (anti-dsDNA antikorlar, anti-C1q antikorları vb.), idrar biyobelirteçleri (proteinüri, pro-inflamatuar sitokinler/kemokinler vb.) ve histolojik biyobelirteçler (böbrek biyopsisi) temel olarak çalışılmaktadır (Renaudineau ve ark., 2023). Özellikle böbrek biyopsisi LN tanısı için en önemli araçtır. Ancak bu yöntem, invazivlik, yüksek maliyet ve hastalığın sürekli olarak izlenememesi gibi bazı sınırlamalara sahiptir (Yao ve ark., 2020). Bu sınırlamaları ortadan kaldıran, güvenilir ve özellikle noninvaziv özellikli biyobelirteçlerin geliştirilmesi gerekmektedir. LN'yi, sağlıklı kontrol örneklerinden ve diğer böbrek hastalıklarından ayırmak için N-glikan özellikleri incelendiğinde, LN hastalarının sağlıklı kontrollere kıyasla yüksek oranda mannozla zenginleştirilmiş N-glikanlara sahip olduğu ve bu mannosilasyon seviyelerinin LN tayininde yüksek özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir (Alves ve ark., 2021). LN'nin, kadınlarda erkeklere kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Dolayısıyla sadece kadın hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, LN'li ve LN'siz SLE hastalarındaki IgG N-glikan profilleri incelenmiştir. Sonuçlara göre LN'li hastalarda sialilasyon, galaktozilasyon ve çekirdek fukozilasyonunun azalma ve ikiye bölen GlcNAc yapılarında artış gözlemlenmiştir. Bulgular, elde edilen glikan yapılarının LN gelişiminde rol oynadığını ve SLE hastaları arasında LN tanısı için potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir (Lu ve ark., 2023). Başka bir çalışmada, yeni tanı

almış SLE hastalarında LN ile anti-dsDNA IgG antikorunun glikosilasyonundaki değişiklikler arasındaki ilişki incelenmiştir. Buna göre anti-dsDNA IgG siyalilasyonunun LN patogenezi ve prognozu ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Yang ve ark., 2024). Literatürde mevcut olan ve Tablo 3’de özetlenen çalışmalara bakıldığında, SLE hastalığı ve buna bağlı olarak gelişen LN hastalığına ait tanı amacıyla kullanılabilecek glikan biyobelirteçler bulunmaktadır. Ancak bu belirteçlerin klinik olarak kullanılabilmesi için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Tablo 3. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) İlişkili Glikan Profilleri
(RA: Romatoid artrit, LN: Lupus nefriti)

Protein	Çalışma Grubu	Glikosilasyon	Kaynak
IgG	SLE hastaları	Galaktosilasyonda azalma	Tomana ve ark., 1988; Tomana ve ark., 1992; Pilkington ve ark., 1995
IgG	RA ve SLE hastaları	SLE’li hastalarda IgG’nin önemli ölçüde daha az siyalilasyonu	Chen ve ark., 2015
IgG	Aktif ve aktif olmayan SLE hastaları	Aktif SLE hastaları IgG komplekslerinde fukozil kalıntıları	Sjöwall ve ark., 2015
IgG	SLE hastaları	Galaktosilasyonda azalma Azalan siyalilasyon ve artan ikiye bölen GlcNAc yapıları	Vučković ve ark., 2015
N-glikanlar	LN’li hastalar ve sağlıklı kontroller	LN’li hastalarda yüksek oranda mannozla zenginleştirilmiş N-glikanlar	Alves ve ark., 2021
IgG	LN’li ve LN’siz kadın SLE hastaları	LN’li hastalarda siyalilasyon, galaktozilasyon ve çekirdek fukozilasyonunun azalma ve ikiye bölen GlcNAc yapılarında artma	Lu ve ark., 2023
Anti-dsDNA IgG	LN’li SLE hastaları	Anti-dsDNA IgG siyalilasyonu	Yang ve ark., 2024

4.4. Otoimmün Tiroid Hastalıkları

En yaygın otoimmün hastalıklar arasında yer alan otoimmün tiroid hastalığı (AITD), tiroid bezinin fonksiyonunu bozan organa özgü bozuklukları içermektedir. Bağımsızlık sistemi, kendi tiroid antijenlerine karşı tolerans gösteremez ve bu antijenlere özgü otoantikorlar geliştirir. Graves hastalığı (GD) ve Hashimoto tiroidi (HT) en sık görülen formlarıdır (Ai ve ark., 2003; Lee ve ark., 2015). Bu hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimler sonucu gelişmektedir. Çalışmalar, hastalığın gelişiminde çeşitli duyarlılık genlerinin (FOXP3, HLA, CD25, CD40, CTLA-4) etki ettiği kalıtsal faktörleri doğrulamaktadır (Lee ve ark., 2015). AITD’de genellikle anti-tiroid

peroksidaz (TPO), anti-tiroglobulin (Tg) ve anti-tiroid uyarıcı hormon reseptörü (TSHR) olmak üzere üç ana otoantikorlarının üretimi gerçekleştirilir. Anti-TPO ve anti-Tg antikorlarının prevalansı GD ve HT'nin her ikisinde de yüksekken, anti-TSHR antikorları GD hastalığı için karakterizedir (Fröhlich & Wahl, 2017).

Farklı otoimmün tiroit hastalıklarına (HT, GD, papiller tiroid karsinomu /PTC, histolojik lenfositik tiroiditli PTC /PTC-T) sahip bireylerdeki tiroglobulin otoantikoru (TgAb) üzerine yapılan bir çalışmada, TgAb'nin fukosilasyon ve sialilasyon seviyelerinde farklılıklar gözlemlenmiştir. HT hastalarındaki TgAb'nin çekirdek fukoz içeriği diğer hastalık gruplarına göre daha düşük seviyedeysen, PTC-T hastalarında HT ve GD hastalarına göre daha fazla sialile edilmiş TgAb bulunmuştur (Zhao ve ark., 2013). Sonraki yıllarda yapılan bir çalışmada, HT hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum tiroglobulin antikoru (TgAb) IgG glikosilasyon seviyeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, HT hastalarının TgAb IgG'sinde mannoz, terminal sialik asit, çekirdek fukozu ve Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2) mannoz glikan yapılarının, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Yuan ve ark., 2015). Sonuç olarak TgAb'nin glikosilasyon farklılıklarının, HT patogenezi üzerindeki rolünün araştırılması ve biyobelirteç olarak kullanılmasında umut vadettiği söylenebilir.

AITD hastalarında merkezi bir rol oynayan tiroid otoantikorlarının hastalık patogeneziindeki kesin mekanizmaları henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla birlikte, daha önce yapılan çalışmalar, IgG glikosilasyonunun otoimmün hastalıklarda otoantikor fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilediğini ortaya koymuştur (Su ve ark., 2020; Huang ve ark., 2017; Chen ve ark., 2015). Bu kapsamda yürütülen bir çalışmada, tiroid peroksidaz otoantikorunun (TPOAb) AITD ile ilişkisi ve IgG glikosilasyonunun AITD patogeneziindeki rolü araştırılmıştır. AITD'li ve TPOAb pozitif bireylerden alınan örneklerde, IgG çekirdek fukosilasyonu ve periferik kan mononükleer hücrelerinin anten α1,2 fukozilasyon seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir (Martin ve ark., 2020). Çalışma, azalan IgG çekirdek fukosilasyonunun, antikora bağımlı hücre aracılı sitotoksisteyi (ADCC) artırarak TPOAb ve AITD ile ilişkili yeni bir risk faktörü olabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte, TPOAb ile AITD arasındaki ilişkinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

HT hastalığında şimdiye kadar serum IgG glikoproteinleri üzerinde yoğunlaşmış olmasına rağmen, diğer serum glikoproteinlerinin glikosilasyon profilleri yeterince araştırılmamıştır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, HT hastaları ve sağlıklı kontrollerden alınan serum örneklerinde IgG glikoproteini uzaklaştırılarak, kalan serum proteinlerinin N-glikan yapıları incelenmiştir. Sonuçlar, HT serumlarında monosialile edilmiş üç antenli ve disialile edilmiş diantener yapıların önemli ölçüde arttığını, ayrıca HT serum proteinlerinde çekirdek α1,6-fukozilasyonun azaldığını ve α2,3-sialilasyonun arttığını göstermiştir (Zabczyńska ve ark., 2020). AITD'nin glikan profillerine ilişkin literatür bilgileri, RA ve SLE gibi diğer otoimmün hastalıklara kıyasla daha sınırlıdır. Bu alanda elde edilen bulguların bir kısmı Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Otoimmün Tiroid Hastalıklarının (AITD) Glikan Profilleri (TgAb: Tiroglobulin otoantikoru, HT: Hashimoto tiroidi, GD: Graves hastalığı, TPOAb: Tiroid peroksidaz otoantikoru)

Protein	Çalışma Grubu	Glikosilasyon	Kaynak
<i>TgAb</i>	HT, GD ve farklı otoimmün tiroid hastaları	HT hastalarındaki TgAb'nin çekirdek fukoz içeriği diğer hastalık gruplarına göre daha düşük seviyede	Zhao ve ark., 2013
<i>Serum TgAb-IgG</i>	HT hastaları ve sağlıklı kontroller	HT hastalarının TgAb IgG üzerinde mannoz, terminal sialik asit, çekirdek fukozu ve Gal(β1-4)GlcNAc(β1-2) Man glikan yapıları sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda	Yuan ve ark., 2015
<i>IgG</i>	TPOAb pozitif bireyler	IgG çekirdek fukosilasyonunun ve periferik kan mononükleer hücrelerinin anten α1,2 fukozilasyonunun azalmış seviyeleri	Martin ve ark., 2020
<i>Serum glikoproteinleri (IgG hariç)</i>	HT hastaları ve sağlıklı kontrolleri	Serumda monosialile edilmiş üç antenli ve disialile edilmiş diantener yapılarda önemli ölçüde artış Serum proteinlerinde çekirdek α1,6-fukozilasyonunda azalış, 2,3-sialilasyonunda artış	Ząbczyńska ve ark., 2020

4.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalığının (IBD) iki ana formu Crohn hastalığı (CD) ve Ülseratif kolitir (UC). CD sindirim sisteminin tamamını etkileyebilir ancak genellikle terminal ileum ve kolon bölgesi ile karakterizedir. UC ise kolon ve rektum mukozası ile sınırlıdır (İskandar & Ciorba 2012). IBD'nin çevresel faktörler ve genetik yatkınlık nedeniyle bağırsak mikrobiyotasına karşı anormal ve sürekli bir immün yanıtın tetiklenmesi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Zhang & Li, 2014).

CD ve UC'nin erken tespiti veya hasta sonuçlarını tahmin etmek için mevcut belirteçlere ek olarak yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla IBD'de bağırsak müsinlerinin glikosilasyon modelleri ve inflamasyonda rol oynayan glikoproteinlerin serum glikan seviyeleri gibi glikosilasyon profillerinin incelenmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Diğer otoimmün hastalıklara benzer şekilde IBD hastalarında da IgG'nin galaktosilasyonunda azalma tespit edilmiştir (Nakajima ve ark., 2011; Şimurina ve ark., 2018; Trbojevic Akmacic ve ark. 2015). Ayrıca IgG fukosilasyonunun, sağlıklı kontrollere kıyasla CD hastalarında arttığı UC hastalarında ise azaldığı rapor edilmiştir (Şimurina ve ark., 2018). IBD'li hastalar ve kontroller arasındaki IgG glikom bileşimindeki farklılıkları belirlemek için büyük bir çalışma

grubuyla yapılan bir çalışmada önceki çalışmalarla uyumlu olarak galaktosilasyonda önemli ölçüde azalma tespit edilmiştir. Buna ek olarak CD’de digalaktosile edilmiş IgG glikanlar üzerinde artan ikiye bölünmüş GlcNAc yapıları analiz edilmiştir (Trbojevic Akmacic ve ark. 2015). Sonraki dönemde Clerc ve arkadaşları (2018) tarafından 2635 IBD’li ve 996 sağlıklı kontrolü içeren büyük bir çalışma grubuyla plazma N-glikosilasyon profilleri incelenmiştir. Bu çalışmada hem CD hem de UC hastalarının plazma N-glikan profilleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış ve CD ile UC hastalarında iki antenli glikanların daha düşük, üç antenli ve dört antenli glikanların daha yüksek seviyelerde olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, hibrit ve yüksek mannozlu glikan yapılarının yanı sıra galaktosilasyon ve fukosilasyon seviyelerinin de daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. CD ve UC hastaları karşılaştırıldığında, CD hastalarında galaktosilasyon seviyelerinin daha düşük, diantennar fukosile glikanların sialilasyonunun daha yüksek ve özellikle fukozile edilmiş üç antenli glikanların $\alpha 2,3$ -sialilasyonunun arttığı bulunmuştur. Buna karşılık, UC hastalarında iki antenli glikanların fukosilasyon seviyelerinin daha düşük olduğu tespit edilmiştir (Clerc ve ark., 2018). Clerc ve arkadaşları (2023), CD ve UC hakkındaki bilgileri genişletmek ve invaziv olmayan biyobelirteçler geliştirmek amacıyla yaptıkları bir çalışmada, 188 CD, 254 UC hastası ve 120 sağlıklı kontrolden oluşan toplam 443 IBD örneğinde IgA1 ve IgA2 glikosilasyon yapılarını incelemiştir. Çalışma sonucunda, IBD hastaları ile sağlıklı kontroller arasında IgA1 ve IgA2 antikorları üzerindeki N- ve O-glikosilasyon yapılarında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Ancak, bu bulguların CD’yi tanımlamak için kullanılabileceği, UC için ise düşük ayırım gücüne sahip olduğu belirtilmiştir. CD hastalarında, IgA yapılarının Asn144 ve Asn205 bölgelerindeki N-bağlı glikanların düşük galaktosilasyon ve sialilasyona sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, CD ve UC hastalarının IgA1 antikorunun Ser89–126 bölgesindeki O-glikanlarında, sağlıklı kontrollere kıyasla daha az GalNAc bulunduğu ve CD hastalarında aynı bölgede sialilasyon seviyelerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Clerc ve ark., 2023). CD ve UC hastalarında gözlemlenen bu glikosilasyon farklılıklarının, IBD hastalarının tanımlanmasının yanı sıra hastalık alt tiplerinin ayırt edilmesine de katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

Gastrointestinal mukoza, yoğun şekilde glikosile edilmiş müsin glikoproteinleri içeren mukus ile kaplanmış epitelyal bariyerden oluşur. Goblet hücreleri tarafından salgılanan müsin (MUC2) N- ve O-glikosile edilmiş bir glikoproteindir (Hanić ve ark., 2019). Ancak MUC2 glikoproteinleri büyük oranda O-glikosile edilmiştir ve bu O-glikosilasyonun sindirim proteazlarına karşı koruma sağladığı bilinmektedir (Theodoratou ve ark., 2014). Literatürde MUC2 glikosilasyon yapılarını tanımlayan çeşitli çalışmalar vardır. Robbe Masselot ve arkadaşları (2023), yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, ilk kez CD hastalarının dışkı müsinlerindeki glikan yapılarını incelemiştir. Hasta ve sağlıklı kontroller arasında yapılan karşılaştırmada, CD’li bireylerde sialile edilmiş glikanların önemli ölçüde azaldığı gözlemlenmiştir (Robbe Masselot ve ark., 2023). Bu çalışma, bağırsak hastalıklarının erken teşhisi ve hastalık aktivitesinin belirlenmesi için serum N-glikan yapıları ile dışkıdaki müsin glikosilasyon profillerinin daha detaylı araştırılmasının, yeni noninvazif biyobelirteçlerin geliştirilmesine olanak sağlayabileceğini düşündürmektedir. IBD’ye ait incelenen glikan profilleri Tablo 5’te özetlenmiştir.

Tablo 5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığının (IBD) Glikan Profilleri
(CD: Crohn hastalığı, UC: Ülseratif kolit)

Protein	Çalışma Grubu	Glikosilasyon	Kaynak
<i>IgG</i>	IBD hastaları	Galaktosilasyonda azalma	Nakajima ve ark., 2011; Şimurina ve ark., 2018; Trbojevic Akmacic ve ark. 2015
<i>IgG</i>	CD ve UC hastaları	Fukosilasyonda; CD hastalarında artış UC hastalarında azalış	Şimurina ve ark., 2018
<i>IgG</i>	IBD hastaları	CD’de digalaktosile edilmiş IgG glikanlar üzerinde artan ikiye bölen GlcNAc yapıları	Trbojevic Akmacic ve ark. 2015
<i>Plazma N-glikan profilleri</i>	CD, UC ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırma	Hastalarda daha düşük seviyelerde iki antenli, daha yüksek seviyelerde üç antenli ve dört antenli, daha düşük seviyelerde hibrit ve yüksek mannozlu glikan yapıları ve daha düşük galaktosilasyon ve fukosilasyon keşfedilmiştir CD ve UC hastaları karşılaştırıldığında; CD’ de galaktosilasyonun daha düşük seviyeleri, diantenner fukosile glikanların sialilasyonunun daha yüksek seviyeleri ve özellikle fukozile edilmiş üç antenli türlerin a2,3-sialilasyonu gözlemlenirken UC’ de iki antenli türlerin fukosilasyonunun daha düşük seviyeleri analiz edilmiştir	Clerc ve ark., 2018
<i>IgA</i>	CD, UC ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırma	CD’de kontrol grubuna kıyasla Asn144 ve Asn205 bölgelerindeki N-glikanların düşük galaktosilasyon ve daha düşük sialilasyonu CD’nin IgA1 antikorunun Ser89–126 bölgesindeki O-glikanlarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha düşük sialilasyon CD ve UC’nin IgA1 antikorunun Ser89–126 bölgesindeki O-glikanlarında kontrol grubuna göre daha az GalNAc	Clerc ve ark., 2023

<i>Dışkı müsin proteinleri</i>	Crohn hastaları	Crohn hastalığı olanlarda sialile edilmiş glikanlarda önemli bir azalma gözlemlenmiştir	Robbe Masselot ve ark., 2023
---	-----------------	---	------------------------------

5. SONUÇ VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

İnsan ömrünün uzamasıyla birlikte, yaşam kalitesinin iyileştirilmesine yönelik çabalar ve yaşlanma sürecinde ortaya çıkan kronik hastalıkların erken teşhisi önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, hastalıkların klinik belirtiler ortaya çıkmadan tespiti veya başlangıç evresinin geciktirilmesi amacıyla plazma/serum N-glikom profillerinin biyobelirteç olarak kullanımına yönelik araştırmalar artan ilgi görmektedir (Crimmins ve ark., 2015; Cindrić ve ark., 2021). Otoimmün hastalıklar, yaygınlığı ve sıklıkla yaşamı tehdit edici komplikasyonları nedeniyle küresel bir sağlık sorunu olarak öne çıkmaktadır (Green ve ark., 2007). Bu hastalıklarda hem hedef doku proteinlerinin hem de immün sistem bileşenlerinin glikosilasyon modifikasyonlarında dinamik değişiklikler gözlenmektedir. Glikanların yapısal çeşitlilikleri ve hastalığa özgü modifikasyon kalıpları, erken tanı ve progresyon izleme süreçlerinde umut vaat eden biyobelirteçler olarak değerlendirilmektedir (Ząbczyńska ve ark., 2021). Glikan profillerinin, hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtına bağlı olarak dinamik bir şekilde değişebilmesi, bu moleküllerin terapötik izlemde kullanımını desteklemektedir. Ayrıca, glikan tabanlı biyobelirteçlerin patogenezi mekanizmalarının aydınlatılmasına katkı sağlaması, yeni tedavi hedeflerinin belirlenmesine ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine olanak tanıyabilir (Lyman ve ark., 2022). Bununla birlikte, glikan biyobelirteçlerinin klinik uygulamaya entegrasyonu henüz erken aşamadadır. Glikan analizlerinin teknik olarak karmaşık, maliyetli ve ileri düzey analiz altyapısı gerektiriyor olması, klinik pratikte yaygın kullanımının önünde bir engel teşkil etmektedir. Ayrıca, glikan profillerindeki bireyler arası varyasyonun yüksekliği, standart biyobelirteç panellerinin oluşturulmasını güçleştirmektedir. Ancak son yıllarda yüksek verimli analiz teknolojilerinin gelişimi ve yapay zekâ destekli veri işleme yaklaşımlarının benimsenmesi, bu sınırlamaların aşılmasını mümkün kılabilir.

Glikan verilerinin kapsamlı analizi, biyoinformatik araçlar ve büyük veri analitik yöntemleriyle desteklenmekte, böylece klinik anlamlılığı yüksek glikan biyobelirteçlerin tanımlanması mümkün hale gelmektedir (Ettxebarria & Reichardt, 2016). Ancak, bu biyobelirteçlerin rutin klinik kullanıma entegrasyonu için standardizasyon, validasyon ve geniş hasta kohortlarında doğrulama çalışmaları gereklidir. Bu süreçte, hastalığın tüm evrelerini kapsayan longitudinal çalışmaların yanı sıra yaş, cinsiyet, çevresel maruziyetler ve epigenetik faktörler gibi demografik ve çevresel parametrelerin dikkate alınması kritik önem taşımaktadır (Shipman ve ark., 2020). Ayrıca, glikan analiz tekniklerinin yüksek tekrarlanabilirlik, duyarlılık ve özgüllük sağlayacak şekilde optimize edilmesi, klinik uygulamalarda tutarlı sonuçlar elde edilmesini garanti altına alacaktır. Uluslararası konsorsiyumlar aracılığıyla geliştirilecek protokoller, glikan biyobelirteçlerinin küresel ölçekte benimsenmesini hızlandırabilir. Analitik teknolojilerdeki ilerlemeler, glikan profillemenin doğruluğunu ve verimliliğini artırarak düşük maliyetli ve yüksek çıktılı platformların geliştirilmesine olanak sağlamaktadır (Deng ve ark., 2024). Bu teknolojik yenilikler, özellikle kaynak kısıtlı ortamlarda glikan tabanlı tanı yöntemlerinin erişilebilirliğini artıracak potansiyele sahiptir. Aynı zamanda, glikan profillemesi ve biyoinformatik analizlerdeki

ilerlemeler, biyoloji, kimya, eczacılık, biyoinformatik ve biyoistatistik gibi bir çok alanı içeren multidisipliner işbirliğini teşvik etmektedir. Bu tür işbirlikleri, glikan biyobelirteçlerinin sadece tanı amaçlı değil, aynı zamanda terapötik hedefler ve ilaç geliştirme sürecinde de kullanılmasını sağlayabilir.

Son yıllarda yapay zeka ve makine öğrenimi algoritmalarının tıp alanındaki entegrasyonu, glikan biyobelirteçlerinin klinik potansiyelini dönüştürücü bir boyuta taşımaktadır (Stafford ve ark., 2020). Yapay zeka destekli modelleme, kompleks glikan veri kümelerindeki desenlerin tanımlanması, hastalık progresyonunun tahmini ve kişiselleştirilmiş tedavi algoritmalarının geliştirilmesi için güçlü bir araç olarak öne çıkmaktadır (Alkuhlani ve ark., 2021). Ayrıca, multi-omik entegrasyon (glikomik, proteomik, genomik) ile otoimmün hastalıkların moleküler mekanizmalarının sistematik olarak haritalandırılması mümkün hale gelmektedir (Bojar & Lisacek, 2022). Yapay zeka tabanlı tarama yöntemleri, mevcut veritabanlarında gizli kalmış glikan biyobelirteçlerinin keşfedilmesine ve risk stratifikasyon modellerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (Li ve ark., 2022). Sonuç olarak, glikanların otoimmün hastalıklarda biyobelirteç olarak kullanımı, mevcut teknolojik ve metodolojik ilerlemeler ışığında önemli bir klinik potansiyel barındırmaktadır. Ancak bu potansiyelin tam anlamıyla klinik translasyona dönüştürülebilmesi için; randomize kontrollü çalışmalar, prospektif kohortlar ve disiplinler arası iş birliği ile desteklenen kapsamlı bir araştırma gündemi gerekmektedir. Bu süreçte, temel bilimlerden klinik uygulamalara uzanan bütünleşik bir yaklaşım, otoimmün hastalıkların yönetiminde yeni bir paradigma oluşturabilir. Son olarak, randomize kontrollü çalışmalarla elde edilen güçlü klinik kanıtlar ve regülatuar kurumlarla koordineli yol haritaları, glikan biyobelirteçlerinin onay süreçlerini hızlandıracaktır. Sağlık profesyonellerine yönelik eğitim programları ve karar destek sistemleri ise bu yeniliklerin hasta bakımına entegrasyonunu kolaylaştıracaktır.

Yazarların Katkısı

Yazarların makaleye katkıları eşit orandadır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Araştırma ve Yayın Etiği Beyanı

Yapılan çalışmada araştırma ve yayın etiğine uyulmuştur.

KAYNAKÇA

- Ai, J., Leonhardt, J. M., & Heymann, W. R. (2003). Autoimmune thyroid diseases: etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 48(5), 641–662.
- Alkuhlani, A., Gad, W., Roushdy, M., & Salem, A. B. M. (2021). Intelligent Techniques Analysis for Glycosylation Site Prediction. *Current Bioinformatics*, 16(6), 774–788.

- Almaani, S., Meara, A., & Rovin, B. H. (2017). Update on lupus nephritis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(5), 825–835.
- Alvarez-Manilla, G., Atwood, J., Guo, Y., Warren, N. L., Orlando, R., & Pierce, M. (2006). Tools for glycoproteomic analysis: Size exclusion chromatography facilitates identification of tryptic glycopeptides with N-linked glycosylation sites. *Journal of Proteome Research*, 5(3), 701–708.
- Alves, I., Santos-Pereira, B., Dalebout, H., Santos, S., Vicente, M. M., Campar, A., Thepaut, M., Fieschi, F., Strahl, S., Boyaval, F., Vizcaíno, R., Silva, R., Holst-Bernal, S., Vasconcelos, C., Santos, L., Wuhler, M., Marinho, A., Heijs, B., & Pinho, S. S. (2021). Protein Mannosylation as a Diagnostic and Prognostic Biomarker of Lupus Nephritis: An Unusual Glycan Neoepitope in Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis and Rheumatology*, 73(11), 2069–2077.
- Bermingham, M. L., Colombo, M., McGurnaghan, S. J., Blackbourn, L. A. K., Vučković, F., Pučić Baković, M., Trbojević-Akmačić, I., Lauc, G., Agakov, F., Agakova, A. S., Hayward, C., Klarić, L., Palmer, C. N. A., Petrie, J. R., Chalmers, J., Collier, A., Green, F., Lindsay, R. S., Macrury, S., ... Colhoun, H. M. (2018). N-Glycan Profile and Kidney Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*, 41(1), 79–87.
- Bojar, D., & Lisacek, F. (2022). Glycoinformatics in the Artificial Intelligence Era. *Chemical Reviews*, 122(20), 15971–15988.
- Bolon, B. (2012). Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Disease. *Toxicologic Pathology*, 40(2), 216–229.
- Bondt, A., Selman, M. H. J., Deelder, A. M., Hazes, J. M. W., Willemsen, S. P., Wuhler, M., & Dolhain, R. J. E. M. (2013). Association between galactosylation of immunoglobulin G and improvement of rheumatoid arthritis during pregnancy is independent of sialylation. *Journal of Proteome Research*, 12(10), 4522–4531.
- Bournazos, S., Gupta, A., & Ravetch, J. V. (2020). The role of IgG Fc receptors in antibody-dependent enhancement. *Nature Reviews Immunology*, 20(10), 633–643.
- Burska, A., Boissinot, M., & Ponchel, F. (2014). Cytokines as biomarkers in rheumatoid arthritis. *Mediators of Inflammation*, 2014(1), 545493.
- Buszewski, B., & Noga, S. (2012). Hydrophilic interaction liquid chromatography (HILIC)-a powerful separation technique. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 402(1), 231–247.
- Castro, C., & Gourley, M. (2010). Diagnostic testing and interpretation of tests for autoimmunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S238–S247.
- Chen, X. X., Chen, Y. Q., & Ye, S. (2015). Measuring decreased serum IgG sialylation: a novel clinical biomarker of lupus. *Lupus*, 24(9), 948–954.

- Cindrić, A., Krištić, J., Martinić Kavur, M., & Pezer, M. (2021). Glycosylation and Aging. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1325, 341–373.
- Ciregia, F., Baiwir, D., Cobraiville, G., Dewael, T., Mazzucchelli, G., Badot, V., Di Romana, S., Sidiras, P., Sokolova, T., Durez, P., Malaise, M. G., & De Seny, D. (2020). Glycosylation deficiency of lipopolysaccharide-binding protein and corticosteroid-binding globulin associated with activity and response to treatment for rheumatoid arthritis. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 1–17.
- Clerc, F., Novokmet, M., Dotz, V., Reiding, K. R., de Haan, N., Kammeijer, G. S. M., Dalebout, H., Bladergroen, M. R., Vukovic, F., Rapp, E., Satsangi, J., Nimmo, E. R., Ventham, N. T., Drummond, H., Kalla, R., Adams, A. T., O’Leary, K., Boyapati, R., Wilson, D. C., ... Wuhrer, M. (2018). Plasma N-Glycan Signatures Are Associated With Features of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 155(3), 829–843.
- Clerc, F., Reiding, K. R., de Haan, N., Koeleman, C. A. M., Hipgrave Ederveen, A. L., Manetti, N., Dotz, V., Annese, V., & Wuhrer, M. (2023). Immunoglobulin A Glycosylation Differs between Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis. *Journal of Proteome Research*, 22(10), 3213–3224.
- Clerc, F., Reiding, K. R., Jansen, B. C., Kammeijer, G. S. M., Bondt, A., & Wuhrer, M. (2015). Human plasma protein N-glycosylation. *Glycoconjugate Journal*, 33(3), 309–343.
- Cobb, B. A. (2020). The history of IgG glycosylation and where we are now. *Glycobiology*, 30(4), 202–213.
- Cojocaru, M., Cojocaru, I. M., Silosi, I., Vrabie, C. D., & Tanasescu, R. (2010). Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Mædica*, 5(4), 286.
- Crimmins, E. M. (2015). Lifespan and Healthspan: Past, Present, and Promise. *The Gerontologist*, 55(6), 901–911.
- Danchenko, N., Satia, J. A., & Anthony, M. S. (2006). Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus*, 15(5), 308–318.
- De Man, Y. A., Dolhain, R. J. E. M., Van De Geijn, F. E., Willemsen, S. P., & Hazes, J. M. W. (2008). Disease activity of rheumatoid arthritis during pregnancy: Results from a nationwide prospective study. *Arthritis Care & Research*, 59(9), 1241–1248.
- Deng, G., Chen, X., Shao, L., Wu, Q., & Wang, S. (2024). Glycosylation in autoimmune diseases: A bibliometric and visualization study. *Heliyon*, 10(9), 30026.
- Deng, X., Liu, X., Zhang, Y., Ke, D., Yan, R., Wang, Q., Tian, X., Li, M., Zeng, X., & Hu, C. (2023). Changes of serum IgG glycosylation patterns in rheumatoid arthritis. *Clinical Proteomics*, 20(1), 1–11.

- Ettxebarria, J., & Reichardt, N. C. (2016). Methods for the absolute quantification of N-glycan biomarkers. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1860(8), 1676–1687.
- Flevaris, K., & Kontoravdi, C. (2022). Immunoglobulin G N-glycan Biomarkers for Autoimmune Diseases: Current State and a Glycoinformatics Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(9), 5180.
- Fröhlich, E., & Wahl, R. (2017). Thyroid autoimmunity: Role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases. *Frontiers in Immunology*, 8(MAY), 265506.
- Giacomelli, R., Afeltra, A., Alunno, A., Bartoloni-Bocci, E., Berardicurti, O., Bombardieri, M., Bortoluzzi, A., Caporali, R., Caso, F., Cervera, R., Chimenti, M. S., Cipriani, P., Coloma, E., Conti, F., D'Angelo, S., De Vita, S., Di Bartolomeo, S., Distler, O., Doria, A., ... Tzioufas, A. G. (2019). Guidelines for biomarkers in autoimmune rheumatic diseases - evidence based analysis. *Autoimmunity Reviews*, 18(1), 93–106.
- Gillespie, K. M. (2006). Type 1 diabetes: pathogenesis and prevention. *CMAJ*, 175(2), 165–170.
- Gińdzieńska-Sieśkiewicz, E., Radziejewska, I., Domysławska, I., Klimiuk, P. A., Sulik, A., Rojewska, J., Gabryel-Porowska, H., & Sierakowski, S. (2016). Changes of glycosylation of IgG in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Advances in Medical Sciences*, 61(2), 193–197.
- Green, R. S., Stone, E. L., Tenno, M., Lehtonen, E., Farquhar, M. G., & Marth, J. D. D. (2007). Mammalian N-Glycan Branching Protects against Innate Immune Self-Recognition and Inflammation in Autoimmune Disease Pathogenesis. *Immunity*, 27(2), 308–320.
- Gudelj, I., Salo, P. P., Trbojević-Akmačić, I., Albers, M., Primorac, D., Perola, M., & Lauc, G. (2018). Low galactosylation of IgG associates with higher risk for future diagnosis of rheumatoid arthritis during 10 years of follow-up. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Basis of Disease*, 1864(6), 2034–2039.
- Gyebrovski, B., Ács, A., Szabó, D., Auer, F., Novozánszki, S., Rojkovich, B., Magyar, A., Hudecz, F., Vékey, K., Drahos, L., & Sármay, G. (2022). The Role of IgG Fc Region N-Glycosylation in the Pathomechanism of Rheumatoid Arthritis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5828.
- Hafkenschield, L., Bondt, A., Scherer, H. U., Huizinga, T. W. J., Wuhler, M., Toes, R. E. M., & Rombouts, Y. (2017). Structural analysis of variable domain glycosylation of anti-citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis reveals the presence of highly sialylated glycans. *Molecular and Cellular Proteomics*, 16(2), 278–287.

- Hafkenschied, L., de Moel, E., Smolik, I., Tanner, S., Meng, X., Jansen, B. C., Bondt, A., Wuhler, M., Huizinga, T. W. J., Toes, R. E. M., El-Gabalawy, H., & Scherer, H. U. (2019). N-Linked Glycans in the Variable Domain of IgG Anti-Citrullinated Protein Antibodies Predict the Development of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 71(10), 1626–1633.
- Hanić, M., Trbojević-Akmačić, I., & Lauc, G. (2019). Inflammatory bowel disease - glycomics perspective. *Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*, 1863(10), 1595–1601.
- Haslund-Gourley, B. S., Wigdahl, B., & Comunale, M. A. (2023). IgG N-glycan Signatures as Potential Diagnostic and Prognostic Biomarkers. *Diagnostics*, 13(6), 1016.
- Hu, Y., & Mechref, Y. (2012). Comparing MALDI-MS, RP-LC-MALDI-MS and RP-LC-ESI-MS glycomic profiles of permethylated N-glycans derived from model glycoproteins and human blood serum. *Electrophoresis*, 33(12), 1768–1777.
- Huang, C., Liu, Y., Wu, H., Sun, D., & Li, Y. (2017). Characterization of IgG glycosylation in rheumatoid arthritis patients by MALDI-TOF-MSn and capillary electrophoresis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 409(15), 3731–3739.
- Ippolito, A., Wallace, D. J., Gladman, D., Fortin, P. R., Urowitz, M., Werth, V., Costner, M., Gordon, C., Alarcón, G. S., Ramsey-Goldman, R., Maddison, P., Clarke, A., Bernatsky, S., Manzi, S., Bae, S. C., Merrill, J. T., Ginzler, E., Hanly, J. G., Nived, O., ... Petri, M. (2011). Autoantibodies in systemic lupus erythematosus: comparison of historical and current assessment of seropositivity. *Lupus*, 20(3), 250–255.
- Iskandar, H. N., & Ciorba, M. A. (2012). Biomarkers in inflammatory bowel disease: current practices and recent advances. *Translational Research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 159(4), 313–325.
- Iwaki, J., & Hirabayashi, J. (2018). Carbohydrate-Binding Specificity of Human Galectins: An Overview by Frontal Affinity Chromatography. *Trends in Glycoscience and Glycotechnology*, 30(172), S137–S153.
- Kam, R. K. T., & Poon, T. C. W. (2008). The potentials of glycomics in biomarker discovery. *Clinical Proteomics*, 4(3–4), 67–79.
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, A. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 1–17.
- Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., Van Vollenhoven, R., Ruiz-Irastorza, G., & Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2.

- Kerr, M. A. (1990). The structure and function of human IgA. *Biochemical Journal*, 271(2), 285.
- Kissel, T., Hafkenscheid, L., Wesemael, T. J., Tamai, M., Kawashiri, S. ya, Kawakami, A., El-Gabalawy, H. S., van Schaardenburg, D., Rantapää-Dahlqvist, S., Wuhler, M., van der Helm-van Mil, A. H. M., Allaart, C. F., van der Woude, D., Scherer, H. U., Toes, R. E. M., & Huizinga, T. W. J. (2022). IgG Anti-Citrullinated Protein Antibody Variable Domain Glycosylation Increases Before the Onset of Rheumatoid Arthritis and Stabilizes Thereafter: A Cross-Sectional Study Encompassing ~1,500 Samples. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 74(7), 1147–1158.
- Kolarz, B., Podgorska, D., & Podgorski, R. (2021). Insights of rheumatoid arthritis biomarkers. *Biomarkers*, 26(3), 185–195.
- Kosanović, M., Milutinović, B., Goč, S., Mitić, N., & Janković, M. (2017). Ion-Exchange Chromatography Purification of Extracellular Vesicles. *BioTechniques*, 63(2), 65–71.
- Lee, H. J., Li, C. W., Hammerstad, S. S., Stefan, M., & Tomer, Y. (2015). Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*, 64, 82–90.
- Li, D. P., Han, Y. X., He, Y. S., Wen, Y., Liu, Y. C., Fu, Z. Y., Pan, H. F., & Cao, F. (2023). A global assessment of incidence trends of autoimmune diseases from 1990 to 2019 and predicted changes to 2040. *Autoimmunity Reviews*, 22(10), 103407.
- Li, H., Chiang, A. W. T., & Lewis, N. E. (2022). Artificial intelligence in the analysis of glycosylation data. *Biotechnology Advances*, 60, 108008.
- Li, W., Liu, Y., Zheng, X., Gao, J., Wang, L., & Li, Y. (2019). Investigation of the Potential Use of Sialic Acid as a Biomarker for Rheumatoid Arthritis, *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 49(2), 224- 231.
- Liang, P. H., Wu, C. Y., Greenberg, W. A., & Wong, C. H. (2008). Glycan arrays: biological and medical applications. *Current Opinion in Chemical Biology*, 12(1), 86–92.
- Lu, G., Criehtfield, C. L., Gattu, S., Veltri, L. M., & Holland, L. A. (2018). Capillary Electrophoresis Separations of Glycans. *Chemical Reviews*, 118(17), 7867–7885.
- Lu, X., Wang, L., Wang, M., Li, Y., Zhao, Q., Shi, Y., Zhang, Y., Wang, Y., Wang, W., Ji, L., Hou, H., & Li, D. (2023). Association between immunoglobulin G N-glycosylation and lupus nephritis in female patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Frontiers in Immunology*, 14, 1257906.
- Lundborg, M., & Widmalm, G. (2011). Structural analysis of glycans by NMR chemical shift prediction. *Analytical Chemistry*, 83(5), 1514–1517.

- Lyman, D. F., Bell, A., Black, A., Dingerdisen, H., Cauley, E., Gogate, N., Liu, D., Joseph, A., Kahsay, R., Crichton, D. J., Mehta, A., & Mazumder, R. (2022). Modeling and integration of N-glycan biomarkers in a comprehensive biomarker data model. *Glycobiology*, 32(10), 855–870.
- Maahs, D. M., West, N. A., Lawrence, J. M., & Mayer-Davis, E. J. (2010). Epidemiology of Type 1 Diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 39(3), 481–497.
- Mahajan, A., Amelio, J., Gairy, K., Kaur, G., Levy, R. A., Roth, D., & Bass, D. (2020). Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis and end-stage renal disease: a pragmatic review mapping disease severity and progression. *Lupus*, 29(9), 1011–1020.
- Mahan, A. E., Tedesco, J., Dionne, K., Baruah, K., Cheng, H. D., De Jager, P. L., Barouch, D. H., Suscovich, T., Ackerman, M., Crispin, M., & Alter, G. (2015). A method for high-throughput, sensitive analysis of IgG Fc and Fab glycosylation by capillary electrophoresis. *Journal of Immunological Methods*, 417, 34–44.
- Marrack, P., Kappler, J., & Kotzin, B. L. (2001). Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nature Medicine*, 7(8), 899–905.
- Martin, K., Talukder, R., Hay, F. C., & Axford, J. S. (2001). Characterization of changes in IgG associated oligosaccharide profiles in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis using fluorophore linked carbohydrate electrophoresis. *The Journal of Rheumatology*, 28(7), 1531–1536.
- Martin, T. C., Šimurina, M., Ząbczyńska, M., Kavur, M., Rydlewska, M., Pezer, M., Kozłowska, K., Burri, A., Vilaj, M., Turek-Jabrocka, R., Krnjajić-Tadijanović, M., Trofimiuk-Müldner, M., Ugrina, I., Lityn, A., Hubalewska-Dydejezyk, A., Trbojevic-Akmacic, I., Lim, E. M., Walsh, J. P., Pocheć, E., ... Lauc, G. (2020). Decreased Immunoglobulin G Core Fucosylation, A Player in Antibody-dependent Cell-mediated Cytotoxicity, is Associated with Autoimmune Thyroid Diseases. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*, 19(5), 774–792.
- Maverakis, E., Kim, K., Shimoda, M., Gershwin, M. E., Patel, F., Wilken, R., Raychaudhuri, S., Ruhaak, L. R., & Lebrilla, C. B. (2015). Glycans in the immune system and The Altered Glycan Theory of Autoimmunity: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 57, 1–13.
- Nakajima, S., Iijima, H., Shinzaki, S., Egawa, S., Inoue, T., Mukai, A., Hayashi, Y., Kondo, J., Akasaka, T., Nishida, T., Kanto, T., Morii, E., Mizushima, T., Miyoshi, E., Tsujii, M., & Hayashi, N. (2011). Functional analysis of agalactosyl IgG in inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(4), 927–936.
- Nemčić, M., Shkunnikova, S., Kifer, D., Plavša, B., Vučić Lovrenčić, M., Morahan, G., Duvnjak, L., Pociot, F., & Gornik, O. (2024). N-glycosylation of immunoglobulin A in children and adults with type 1 diabetes mellitus. *Heliyon*, 10(9).

- Nemčić, M., Tijardović, M., Rudman, N., Bulum, T., Tomić, M., Plavša, B., Vučković Rebrina, S., Vučić Lovrenčić, M., Duvnjak, L., Morahan, G., & Gornik, O. (2023). N-glycosylation of serum proteins in adult type 1 diabetes mellitus exposes further changes compared to children at the disease onset. *Clinica Chimica Acta*, 543, 117298.
- Nimmerjahn, F., & Ravetch, J. V. (2006). Fc γ receptors: Old friends and new family members. *Immunity*, 24(1), 19–28.
- Ohtsubo, K., & Marth, J. D. (2006). Glycosylation in cellular mechanisms of health and disease. *Cell*, 126(5), 855–867.
- Pan, H., Wang, J., Liang, Y., Wang, C., Tian, R., Ye, H., Zhang, X., Wu, Y., Shao, M., Zhang, R., Xiao, Y., Li, Z., Zhang, G., Zhou, H., Wang, Y., Wang, X., Li, Z., Liu, W., & Liu, L. (2023). Serum IgG Glycan Hallmarks of Systemic Lupus Erythematosus. *Engineering*, 26, 89–98.
- Parekh, R. B., Dwek, R. A., Sutton, B. J., Fernandes, D. L., Leung, A., Stanworth, D., Rademacher, T. W., Mizuochi, T., Taniguchi, T., Matsuta, K., Takeuchi, F., Nagano, Y., Miyamoto, T., & Kobata, A. (1985). Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature*, 316(6027), 452–457.
- Parekh, R. B., Isenberg, D. A., Ansell, B. M., Roitt, I. M., Dwek, R. A., & Rademacher, T. W. (1988). Galactosylation Of IgG Associated Oligosaccharides: Reduction In Patients With Adult And Juvenile Onset Rheumatoid Arthritis And Relation To Disease Activity. *The Lancet*, 331(8592), 966–969.
- Pasala, C., Sharma, S., Roychowdhury, T., Moroni, E., Colombo, G., & Chiosis, G. (2024). N-glycosylation as a Modulator of Protein Conformation and Assembly in Disease. *Biomolecules*, 14(3), 282.
- Paton, B., Suarez, M., Herrero, P., Canela, N., Cairo, W., Garozzo, D., & Pshezhetsky, A. V. (2021). Glycosylation Biomarkers Associated with Age-Related Diseases and Current Methods for Glycan Analysis. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11), 5788.
- Pilkington, C., Yeung, E., Isenberg, D., Lefvert, A. K., & Rook, G. A. W. (1995). Agalactosyl IgG and Antibody Specificity in Rheumatoid Arthritis, Tuberculosis, Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis. *Autoimmunity*, 22(2), 107–111.
- Pisetsky, D. S. (2023). Pathogenesis of autoimmune disease. *Nature Reviews Nephrology* 19(8), 509–524.
- Poland, D. C. W., Schalkwijk, C. G., Stehouwer, C. D. A., Koeleman, C. A. M., Van Het Hof, B., & Van Dijk, W. (2001). Increased α 3-fucosylation of α 1-acid glycoprotein in Type I diabetic patients is related to vascular function. *Glycoconjugate Journal*, 18(3), 261–268.

- Pons-Estel, G. J., Ugarte-Gil, M. F., & Alarcón, G. S. (2017). Epidemiology of systemic lupus erythematosus. *Expert Review of Clinical Immunology*, 13(8), 799–814.
- Pučić, M., Knežević, A., Vidič, J., Adamczyk, B., Novokmet, M., Polašek, O., Gornik, O., Šupraha-Goreta, S., Wormald, M. R., Redžic, I., Campbell, H., Wright, A., Hastie, N. D., Wilson, J. F., Rudan, I., Wuhler, M., Rudd, P. M., Josić, D., & Lauc, G. (2011). High throughput isolation and glycosylation analysis of IgG-variability and heritability of the IgG glycome in three isolated human populations. *Molecular and Cellular Proteomics*, 10(10), M111.010090.
- Radu, A. F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, 10(11), 2857.
- Reily, C., Stewart, T. J., Renfrow, M. B., & Novak, J. (2019). Glycosylation in health and disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(6), 346–366.
- Renaudineau, Y., Brooks, W., & Belliere, J. (2023). Lupus Nephritis Risk Factors and Biomarkers: An Update. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19).
- Robbe Masselot, C., Cordier, C., Marsac, B., Nachury, M., Leonard, R., & Sendid, B. (2023). Human Fecal Mucin Glycosylation as a New Biomarker in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, 29(1), 167–171.
- Rombouts, Y., Willemze, A., Van Beers, J. J. B. C., Shi, J., Kerkman, P. F., Van Toorn, L., Janssen, G. M. C., Zaldumbide, A., Hoeven, R. C., Pruijn, G. J. M., Deelder, A. M., Wolbink, G., Rispens, T., Van Veelen, P. A., Huizinga, T. W. J., Wuhler, M., Trouw, L. A., Scherer, H. U., & Toes, R. E. M. (2016). Extensive glycosylation of ACPA-IgG variable domains modulates binding to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 75(3), 578–585.
- Rook, G. A. W., Steele, J., Brealey, R., Whyte, A., Isenberg, D., Sumar, N., Nelson, J. L., Bodman, K. B., Young, A., Roitt, I. M., Williams, P., Scragg, I., Edge, C. J., Arkwright, P. D., Ashford, D., Wormald, M., Rudd, P., Redman, C. W. G., Dwek, R. A., & Rademacher, T. W. (1991). Changes in IgG glycoform levels are associated with remission of arthritis during pregnancy. *Journal of Autoimmunity*, 4(5), 779–794.
- Rudman, N., Kifer, D., Kaur, S., Simunović, V., Cvetko, A., Pociot, F., Morahan, G., & Gornik, O. (2022). Children at onset of type 1 diabetes show altered N-glycosylation of plasma proteins and IgG. *Diabetologia*, 65(8), 1315–1327.
- Scherer, H. U., Häupl, T., & Burmester, G. R. (2020). The etiology of rheumatoid arthritis. *Journal of Autoimmunity*, 110, 102400.
- Seeling, M., Brückner, C., & Nimmerjahn, F. (2017). Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nature Reviews Rheumatology*, 13(10), 621–630.

- Sharma, C., Hamza, A., Boyle, E., Donu, D., & Cen, Y. (2024). Post-Translational Modifications and Diabetes. *Biomolecules*, 14(3), 310.
- Shipman, J. T., Nguyen, H. T., & Desaire, H. (2020). So You Discovered a Potential Glycan-Based Biomarker; Now What? We Developed a High-Throughput Method for Quantitative Clinical Glycan Biomarker Validation. *ACS Omega*, 5(12), 6270–6276.
- Šimurina, M., de Haan, N., Vučković, F., Kennedy, N. A., Štambuk, J., Falck, D., Trbojević-Akmačić, I., Clerc, F., Razdorov, G., Khon, A., Latiano, A., D’Inca, R., Danese, S., Targan, S., Landers, C., Dubinsky, M., Campbell, H., Zoldoš, V., Permberton, I. K., ... Lauc, G. (2018). Glycosylation of Immunoglobulin G Associates With Clinical Features of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, 154(5), 1320-1333.
- Sjöwall, C., Zapf, J., Von Löhneysen, S., Magorivska, I., Biermann, M., Janko, C., Winkler, S., Bilyy, R., Schett, G., Herrmann, M., & Muñoz, L. E. (2015). Altered glycosylation of complexed native IgG molecules is associated with disease activity of systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 24(6), 569–581.
- Smith, J., Mittermayr, S., Váradi, C., & Bones, J. (2017). Quantitative glycomics using liquid phase separations coupled to mass spectrometry. *Analyst*, 142(5), 700–720.
- Stadlmann, J., Pabst, M., Kolarich, D., Kunert, R., & Altmann, F. (2008). Analysis of immunoglobulin glycosylation by LC-ESI-MS of glycopeptides and oligosaccharides. *Proteomics*, 8(14), 2858–2871.
- Stafford, I. S., Kellermann, M., Mossotto, E., Beattie, R. M., MacArthur, B. D., & Ennis, S. (2020). A systematic review of the applications of artificial intelligence and machine learning in autoimmune diseases. *Npj Digital Medicine*, 3(1), 1–11.
- Su, Z., Xie, Q., Wang, Y., & Li, Y. (2020). Abberant Immunoglobulin G Glycosylation in Rheumatoid Arthritis by LTQ-ESI-MS. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(6), 2045.
- Sun, D., Hu, F., Gao, H., Song, Z., Xie, W., Wang, P., Shi, L., Wang, K., Li, Y., Huang, C., & Li, Z. (2019). Distribution of abnormal IgG glycosylation patterns from rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients by MALDI-TOF-MSn. *Analyst*, 144(6), 2042–2051.
- Tekin, B., & Gurbanov, R. (2024). Kütle Spektrometresinden Glikan Mikrodizilerine: Glikomikte Analitik Tekniklere Genel Bir Bakış. *Bilecik Şeyh Edebalı Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 11(1), 218–235.
- Tektonidou, M. G., & Ward, M. M. (2011). Validation of new biomarkers in systemic autoimmune diseases. *Nature Reviews Rheumatology*, 7(12), 708.

- Theodoratou, E., Campbell, H., Ventham, N. T., Kolarich, D., Pučić-Baković, M., Zoldoš, V., Fernandes, D., Pemberton, I. K., Rudan, I., Kennedy, N. A., Wuhrer, M., Nimmo, E., Annese, V., McGovern, D. P. B., Satsangi, J., & Lauc, G. (2014). The role of glycosylation in IBD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 11(10), 588–600.
- Tomana, M., Schrohenloher, R. E., Koopman, W. J., Alarcán, G. S., & Paul, W. A. (1988). Abnormal glycosylation of serum iga from patients with chronic inflammatory diseases. *Arthritis & Rheumatism*, 31(3), 333–338.
- Tomana, M., Schrohenloher, R. E., Reveille, J. D., Arnett, F. C., & Koopman, W. J. (1992). Abnormal galactosylation of serum IgG in patients with systemic lupus erythematosus and members of families with high frequency of autoimmune diseases. *Rheumatology International*, 12(5), 191–194.
- Trbojevic Akmacic, I., Ventham, N. T., Theodoratou, E., Vučković, F., Kennedy, N. A., Krištić, J., Nimmo, E. R., Kalla, R., Drummond, H., Štambuk, J., Dunlop, M. G., Novokmet, M., Aulchenko, Y., Gornik, O., Campbell, H., Pučić Baković, M., Satsangi, J., & Lauc, G. (2015). Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(6), 1237–1247.
- Van de Geijn, F. E., Wuhrer, M., Selman, M. H. J., Willemsen, S. P., de Man, Y. A., Deelder, A. M., Hazes, J. M. W., & Dolhain, R. J. E. M. (2009). Immunoglobulin G galactosylation and sialylation are associated with pregnancy-induced improvement of rheumatoid arthritis and the postpartum flare: Results from a large prospective cohort study. *Arthritis Research and Therapy*, 11(6), 1–10.
- Vučković, F., Krištić, J., Gudelj, I., Teruel, M., Keser, T., Pezer, M., Pučić-Baković, M., Štambuk, J., Trbojević-Akmačić, I., Barrios, C., Pavic, T., Menni, C., Wang, Y., Zhou, Y., Cui, L., Song, H., Zeng, Q., Guo, X., Pons-Estel, B. A., ... Lauc, G. (2015). Association of systemic lupus erythematosus with decreased immunosuppressive potential of the IgG glycome. *Arthritis and Rheumatology*, 67(11), 2978–2989.
- Wen, W., Li, Y., Cheng, Y., He, J., Jia, R., Li, C., Guo, J., Sun, X., & Li, Z. (2018). Lipopolysaccharide-binding protein is a sensitive disease activity biomarker for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*, 36(2), 233–240.
- Wuhrer, M., De Boer, A. R., & Deelder, A. M. (2009). Structural glycomics using hydrophilic interaction chromatography (HILIC) with mass spectrometry. *Mass Spectrometry Reviews*, 28(2), 192–206.
- Wuhrer, M., Koeleman, C. A. M., Hokke, C. H., & Deelder, A. M. (2004). Nano-scale liquid chromatography-mass spectrometry of 2-aminobenzamide-labeled oligosaccharides at low femtomole sensitivity. *International Journal of Mass Spectrometry*, 232(1), 51–57.

- Xu, Z., Liu, Y., He, S., Sun, R., Zhu, C., Li, S., Hai, S., Luo, Y., Zhao, Y., & Dai, L. (2023). Integrative Proteomics and N-Glycoproteomics Analyses of Rheumatoid Arthritis Synovium Reveal Immune-Associated Glycopeptides. *Molecular & Cellular Proteomics : MCP*, 22(5).
- Yang, H., Ye, J., You, Y., Zhou, Z., & Wu, J. (2024). AB1112 The Correlation Between Glycosylation Of Anti-Dsdna Antibody And Lupus Nephritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83(Suppl 1), 1886–1887.
- Yao, M., Gao, C., Zhang, C., Di, X., Liang, W., Sun, W., Wang, Q., & Zheng, Z. (2020). Identification of Molecular Markers Associated With the Pathophysiology and Treatment of Lupus Nephritis Based on Integrated Transcriptome Analysis. *Frontiers in Genetics*, 11.
- Yuan, S., Li, Q., Zhang, Y., Huang, C., Wu, H., Li, Y., Liu, Y., Yu, N., Zhang, H., Lu, G., Gao, Y., Gao, Y., & Guo, X. (2015). Changes in anti-thyroglobulin IgG glycosylation patterns in Hashimoto's thyroiditis patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(2), 717–724.
- Ząbczyńska, M., Link-Lenczowski, P., Novokmet, M., Martin, T., Turek-Jabrocka, R., Trofimiuk-Müldner, M., & Pocheć, E. (2020). Altered N-glycan profile of IgG-depleted serum proteins in Hashimoto's thyroiditis. *Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*, 1864(3).
- Ząbczyńska, M., Link-Lenczowski, P., & Pocheć, E. (2021). Glycosylation in Autoimmune Diseases. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1325, 205–218.
- Zhang, Y. Z., & Li, Y. Y. (2014). Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, 20(1), 91.
- Zhao, L., Liu, M., Gao, Y., Huang, Y., Lu, G., Gao, Y., Guo, X., & She, B. (2013). Glycosylation of sera thyroglobulin antibody in patients with thyroid diseases. *European Journal of Endocrinology*, 168(4), 585–592.
- Zhou, X., Motta, F., Selmi, C., Ridgway, W. M., Gershwin, M. E., & Zhang, W. (2021). Antibody glycosylation in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*, 20(5), 102804.
- Ziegler, A. G., Rewers, M., Simell, O., Simell, T., Lempainen, J., Steck, A., Winkler, C., Ilonen, J., Veijola, R., Knip, M., Bonifacio, E., & Eisenbarth, G. S. (2013). Seroconversion to Multiple Islet Autoantibodies and Risk of Progression to Diabetes in Children. *JAMA*, 309(23), 2473–2479.
- Zou, X., Yoshida, M., Nagai-Okatani, C., Iwaki, J., Matsuda, A., Tan, B., Hagiwara, K., Sato, T., Itakura, Y., Noro, E., Kaji, H., Toyoda, M., Zhang, Y., Narimatsu, H., & Kuno, A. (2017). A standardized method for lectin microarray-based tissue glycome mapping. *Scientific Reports* 2017 7:1, 7(1), 1–12.