










## Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2022;15(1):1-7

doi: 10.26559/mersinsbd.951589

### Yeni tanı kronik myeloid lösemili hastalarda tiyol/disülfid dengesi ve Sokal prognostik skoru ile ilişkisi

 Mahmut Bakır Koyuncu<sup>1</sup>,  Anıl Tombak<sup>2</sup>,  Tolga Köşeci<sup>3</sup>,  Ali Türker<sup>4</sup>,  
 Hakan Basir<sup>4</sup>,  Mustafa İlğan<sup>4</sup>,  Aydan Akdeniz<sup>2</sup>,  Eyüp Naci Tiftik<sup>2</sup>,  
 Özcan Erel<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji, Adana, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji BD, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup> Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji, Adana, Türkiye

<sup>4</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD, Mersin, Türkiye

<sup>5</sup>Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya ABD, Ankara, Türkiye

#### Öz

**Amaç:** Kronik myeloid lösemi (KML), bcr-abl füzyon geninin pozitifliği ile karakterize olan myeloproliferatif bir hastalıktır. Oksidatif stres bu hastalarda DNA hasarına yol açarak hastalığın patogeneğinde rol oynuyor olabilir. Tiyol molekülleri organizmayı oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktadır. Biz de bu çalışmamızda KML hastalarında tiyol/disülfid dengesinin durumunu araştırmayı amaçladık. **Yöntem:** Toplam 48 hasta ve 80 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Alınan venöz kan örnekleri santrifüj edilerek ayrılan serum kısmı -80°C'de tüm örnekler çalışılana kadar saklandı. Bu kan örneklerinden native tiyol, total tiyol, disülfid ve İskemi modifiye albümin (İMA) çalışıldı. **Bulgular:** Hastaların medyan Sokal skoru 0.78 (0.56-1.37) olarak hesaplandı. Sokal skor kategorilerinde native tiyol, total tiyol, disülfid/native tiyol, disülfid/total tiyol, native tiyol/total tiyol ve İMA düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grubu oksidatif stres ölçümü bakımından karşılaştırıldığında, hastalardaki ölçümler artmış oksidatif stres ile uyumlu bulunmuştur. Sokal skoruna göre yüksek risk grubunda yer alan hastalarda serum İMA düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüş ve risk arttıkça İMA düzeylerinde de anlamlı düzeyde artış olduğu görülmüştür (p<0.001). **Sonuç:** KML hastalarında oksidatif stres parametreleri normal bireylere göre anlamlı derecede daha yüksektir. Özellikle serum İMA düzeyleri, Sokal'a göre yüksek risk hastalarda belirgin yüksek olup gelecekte yeni geliştirilecek prognostik skorlara dahil edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik myeloid lösemi, oksidatif stres, Sokal skoru

Yazının geliş tarihi: 13.06.2021

Yazının kabul tarihi: 07.10.2021

**Sorumlu Yazar:** Mahmut Bakır Koyuncu, Hematoloji Uzmanı, Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yüreğir/Adana. Tel: 0553 5338853, E-posta: mahmutbakirkoyuncu@gmail.com

## Thiol/disulfide balance in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia and its relationship with Sokal prognostic score

### Abstract

**Aim:** Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative disease characterized by the presence of the bcr-abl fusion gene. Oxidative stress may play a role in the pathogenesis of this disease by causing DNA damage. Thiol molecules protect the organism from the harmful effects of oxidative stress. In this study, we aimed to investigate the thiol/disulfide balance in CML patients. **Method:** A total of 48 patients with CML and 80 healthy individuals were included in the study. The collected venous blood samples were centrifuged and the serum part was stored at -80 °C until all samples were studied. Native thiol, total thiol, disulfide and ischemia modified albumin (IMA) levels were studied from these blood samples. **Results:** The median Sokal score of the patients was calculated as 0.78 (0.56-1.37). In the Sokal score categories, a significant difference was found between the levels of native thiol, total thiol, disulfide/native thiol, disulfide/total thiol, native thiol/total thiol and IMA. When the patient and control groups were compared in terms of oxidative stress measurement, the measurements in the patients were found to be consistent with increased oxidative stress. Serum IMA levels were found to be significantly higher in patients in the high-risk group according to the Sokal score, and it was observed that IMA levels increased as the risk increased ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** Oxidative stress parameters are significantly higher in CML patients than in normal individuals. In particular, serum IMA levels are significantly higher in high-risk patients according to Sokal and can be included in future prognostic scores.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia, oxidative stress, Sokal score

### Giriş

Kronik myeloid lösemi (KML), bcr-abl füzyon geninin pozitifliği ile karakterize olan ve kemik iliğindeki pluripotent kök hücrelerden köken alan myeloproliferatif bir hastalıktır. Bu hastalığın esas işareti olgun ve olgunlaşmakta olan granülositlerin kontrolsüz çoğalmasıdır. Bu durum da kendini başta nötrofiller olmak üzere bazofil ve eozinofillerin de artışına sebep olur. Periferik yaymada lökoeritroblastik kan tablosu izlenir ve splenomegali en sık fizik muayene bulgusu olarak karşımıza çıkar.<sup>1</sup>

Tirozin kinaz inhibitörlerinin bu hastalıkta yaygın olarak kullanılmaya başlanmasından sonra KML prognozunda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. KML hastalarında tanı sırasında valide edilmiş bir prognostik modelin kullanılması önerilir.<sup>2</sup> Sokal, Hasford, EUTOS (European Treatment and Outcome Study) ve ELTS (EUTOS long-term survival score) şimdiye kadar tanımlanmış prognostik skorlar olup klinik pratikte halen en yaygın kullanılan skor Sokal skorudur. Sokal skoru, dalak boyutu,

periferik yaymadaki blast yüzdesi, yaş ve trombosit sayısı kullanılarak hesaplanır. Sokal skoruna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olarak kategorize edilirler. Skor 0.8'den küçükse düşük risk, 1.2 ve daha fazlaysa yüksek risk anlamını taşır.<sup>3</sup>

Oksidatif stres, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengeyi ifade eder. Reaktif oksijen türlerinin artmasının DNA hasarını tetiklediği bildirilmiştir.<sup>4</sup> Thiol bileşenleri, organizmayı oksidatif stresin istenmeyen etkilerine karşı koruyan vücuttaki pek çok savunma mekanizmasından biridir. Reaktif oksijen türleri, thiol gruplarını okside ederek disülfid bağları oluşumuna sebep olur. Antioksidan maddeler bu disülfid bağlarını yeniden thiol gruplarına dönüştürür ve bu sayede thiol/disülfid dengesi korunmaya çalışılır.<sup>5</sup> Vücuttaki bu thiol dengesinin apoptotik yollarda ve sinyal iletiminde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bu dengedeki bozuklukların, malignensiler başta olmak üzere pek çok hastalıkta var olduğu gösterilmiştir.<sup>6-8</sup> İskemi durumlarında,

serbest oksijen radikalleri albuminin N-terminal bölgesini modifiye ederek İskemi Modifiye Albumin (İMA) adı verilen yeni bir molekül oluşumuna sebep olur. İMA düzeylerinin de pek çok hastalıkta oksidatif stres için bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür.<sup>9,10</sup>

KML hastalarında oksidan maddelerin artıp antioksidan maddelerin azaldığını gösteren birkaç çalışma mevcuttur.<sup>11</sup> Ancak, tiol bileşikleri ve İMA düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmanın esas amacı tiol bileşikleri ve İMA düzeylerinin KML hastalarındaki durumlarını ortaya koymak ve Sokal risk grupları ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hematoloji Polikliniğine Ekim 2020-Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran ve KML tanısı alan toplam 48 hasta dahil edilmiştir. KML tanısı periferik kanda lökoeritroblastik kan tablosu olan hastalarda bcr-abl proteinin varlığı gösterilerek WHO 2016 KML tanı kriterlerine göre konmuştur. Çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan hastalardan ve 80 sağlıklı gönüllü insandan alınan venöz kan örnekleri santrifüj edilerek ayrılan serum kısmı ependorf tüplerinde -80°C'de tüm örnekler çalışılana kadar saklanmıştır.

İMA ölçümleri ELISA yöntemiyle yapılmış ve birimi ng/mL olarak verilmiştir. Native tiol, total tiol, disülfid ölçümleri Erel ve arkadaşlarının literatüre kazandırdığı yeni bir metot ile çalışılmış ve sonuçlar mmol/L birimiyle ifade edilmiştir.<sup>12</sup> Native tiol/total tiol, Disulfid/total tiol ve disülfid/native tiol değerleri yüzde (%) cinsinden ifade edilmiştir. Bu ölçümlere ek olarak hastaların rutin hemogram parametreleri, serum LDH ve kreatinin düzeyleri ve ultrasonografik dalak boyutları da kaydedilmiş ve Sokal skorları hesaplanarak kategorize edilmiştir. Sokal skoru 0.8'den düşük olanlar düşük risk, 0.8

ile 1.2 arasında olanlar orta risk, 1.2 ve üstü yüksek risk olarak kabul edilmektedir.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar ve ölçümleri etkileyebileceği için antioksidan özellikte ilaç kullanmakta olan hastalar (vitamin preparatları, statinler vb.) çalışmadan dışlanmıştır.

## Etik kurul onayı

Bu çalışma Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Üniversitesi klinik araştırmalar etik kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih: 14.10.2020, karar sayısı: 707). Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden yazılı onam alınmıştır.

## İstatistiksel analiz

Analizler SPSS 22 paket programı ile yapıldı. Sayısal verilerin dağılımını belirlemek Kolmogrov-smirnov testi, histogramlar ve probability plot kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde normal dağılan sayısal veriler ortalama±standart sapma, anormal dağılım gösterenlerde ise medyan (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda t-test ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İki'den fazla değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testleri yapıldı ve anlamlılığın nerden kaynaklandığını saptamak için post-hoc analiz yapıldı.

## Bulgular

Hastaların ortalama yaşı 56.83±14.37 olup %54.2 si erkekti. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımı benzerdi. Hastaların tanı anındaki bazı laboratuvar sonuçları ve medyan Sokal skorları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2'de ise KML hastalarının tanı anındaki tiol ve İMA sonuçları verilmiştir. Tiol parametreleri ve İMA düzeylerinin Sokal risk gruplarına göre karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar Tablo 2'de görülmektedir.

**Tablo 1.** Kronik myeloid lösemi hastalarında tanı anındaki Sokal skorları ve bazı laboratuvar değerleri

	Medyan (min-max)
Sokal skoru	0.78 (0.56-1.37)
Lökosit (x103 mL)	16445 (12700-21590)
Hemoglobin (x103 g/L)	12.05 (6-16)
Nötrofil (x103 g/L)	13860 (12000-15560)
Lenfosit (x103 g/L)	1945 (380-3680)
Eozinofil (x103 g/L)	165 (0-550)
Bazofil (x103 g/L)	40 (10-1460)
Trombosit (x103 g/L)	228 (121-896)
LDH (U/L)	216.50 (142-475)
Kreatinin (mg/dl)	0.91 (0.48-3.04)

**Tablo 2.** Kronik myeloid lösemi hastalarında oksidatif stres parametreleri ve Sokal risk gruplarına göre karşılaştırmada elde edilen anlamlılık düzeyleri

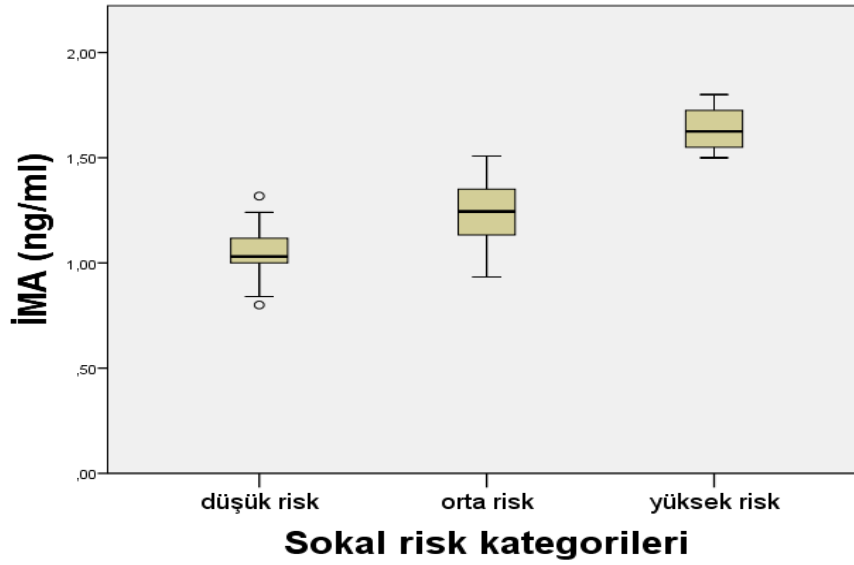
	Medyan (min-max)	p değeri
Native Thiol (mmol/L)	353.7 (170.8-466.2)	<b>0.049</b>
Total Thiol (mmol/L)	394 (181.6-519.7)	<b>0.049</b>
Disülfit (mmol/L)	18.7 (5.4-28.2)	1.000
Disülfit/Native Thiol (%)	5.4 (3.2-8.1)	<b>0.002</b>
Disülfit/Total Thiol (%)	4.87 (3.0-7.0)	<b>0.002</b>
Native Thiol/Total Thiol (%)	90.2 (86.0-94.1)	<b>0.002</b>
İMA (ng/mL)	1.12 (0.80-1.80)	<b>&lt;0.001</b>

İMA: İskemi modifiye albumin

Tablo 2'deki verilerin ikili karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı görülen pek çok ölçüm dikkati çekse de risk durumu kötüye gittikçe sıralı olarak düzeyi değişen tek parametrenin serum İMA düzeyleri olduğu görülmüştür (Şekil 1). İkili karşılaştırmalarda İMA düzeylerinde görülen bu anlamlı farklılığın yüksek risk-düşük risk ve yüksek risk-orta risk grupları

arasındaki farktan kaynaklandığı dikkati çekmiştir.

Hasta ve kontrol grupları thiol bileşikleri ve serum İMA ölçümleri bakımından karşılaştırıldığında Serum disülfit, disülfit/native thiol, disülfit/total thiol, native thiol/total thiol ve serum İMA düzeyleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (Tablo 3).



**Şekil 1.** Hastalarda serum İMA düzeylerinin Sokal prognoz kategorisine göre değişimi (İMA: İskemi modifiye albümin)

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol gruplarındaki oksidatif stres parametreleri

	Hasta	Kontrol	p değeri
Native Thiol (mmol/L)	353.7 (170.8-466,2)	370.4 (182.4-475.5)	0.266
Total Thiol (mmol/L)	394 (181.6-519.7)	391.8 (180.4-504.3)	0.949
Disülfid (mmol/L)	18.7 (5.4-28.2)	10.6 (4.7-27.8)	<b>&lt;0.001</b>
Disülfid/Native Thiol (%)	5.4 (3.2-8.1)	3.1 (2.6-6.61)	<b>&lt;0.001</b>
Disülfid/Total Thiol (%)	4.87 (3-7)	2.91 (1.1-5.4)	<b>&lt;0.001</b>
Native Thiol/Total Thiol (%)	90.2 (86-94.1)	94.16 (91.8-98.9)	<b>&lt;0.001</b>
İMA (ng/mL)	1.12 (0.8-1.2)	0.67 (0.5-0.84)	<b>&lt;0.001</b>

İMA: İskemi modifiye albumin

### Tartışma

Bu çalışmanın sonucunda KML hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek disülfid, disülfid/native thiol, disülfid/total thiol ve İMA düzeyleri ile anlamlı olarak daha düşük Native thiol/total thiol düzeyleri olduğu görülmüştür. Bu bulgular KML hastalarında belirgin artmış oksidatif stres olduğunu göstermektedir. Ayrıca Sokal gruplarına göre bakıldığında

hastalık riski arttıkça serum İMA düzeyleri anlamlı olarak artmaktadır.

Daha önceki pek çok çalışmada oksidatif stresin miyeloproliferatif hastalıkların patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir.<sup>13-15</sup> KML hastalarında da oksidatif stresin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur ancak oksidatif stresin thiol/disülfid dengesi ile değerlendirildiği bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.<sup>11</sup>

Oksidatif stresin myeloid progenitör hücrelerde bazı genetik değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Kanseri hücreleri, bu oksidatif stres artışına antioksidan kapasitelerini artırarak adapte olmaya çalışırlar.<sup>16</sup> Thiol bileşiklerinin sülfidril grupları serbest oksijen radikallerine karşı bir direnç mekanizması oluşturur. Thiol bileşiklerinde azalma olduğunda serbest oksijen radikalleri daha da artarak hücre içi yolaklarda bozulmalara yol açar<sup>17,18</sup>.

Erel ve arkadaşları plazma disülfid düzeylerinin inflamatuvar ve malign hastalıklarda arttığını göstermiştir.<sup>12</sup> Bizim çalışmamızda da bu bulgulara paralel olarak KML hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek disülfid düzeyleri izlenmiştir. Yine daha önceki çalışmalarda native thiol ve total thiol düzeylerinin myelodisplastik sendrom ve multiple myelom gibi hematolojik malignansilerde daha düşük olduğu görülmüştür.<sup>5,19</sup> Ancak bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında native thiol ve total thiol yönünden anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

IMA düzeylerinin iskemi ve oksidatif stres durumlarında arttığına dair literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır.<sup>9,10,20,21</sup> Bizim çalışmamızda da artan oksidatif stresin sonucu olarak KML hastalarında IMA düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. Uçar ve arkadaşlarının miyelodisplastik sendromlu hastalarda thiol/disülfid dengesinin prognoz üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmasında özellikle disülfid ve IMA düzeylerinin prognoz skorlarıyla paralellik gösterdiği görülmüştür.<sup>5</sup> Bizim çalışmamızda da sadece IMA düzeylerinin Sokal prognostik skoruyla ilişkili olduğu, disülfid düzeylerinde ise gruplar arası anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında en önemlisi hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca, KML hastalığının genetik imzası olan bcr-abl düzeyleri ile oksidatif stres belirteçleri arasında korelasyon durumuna bakılamamıştır çünkü her hastada bcr-abl ölçümü için aynı yöntem kullanılmamıştır. Oksidatif stres belirteçleri ve serum IMA düzeylerinin bcr-abl kopya sayısı ile ilişkisini

ortaya koymak için daha iyi dizayn edilmiş daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, KML hastalarında kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri tedavisi sonrası oksidatif stres belirteçleri ve serum IMA düzeylerindeki değişimlere de bakılarak, tedavi ile oksidatif stres azaltılabilir mi sorusuna da yanıt bulunabilir.

## Sonuç

Sonuç olarak, bu çalışma KML hastalarında oksidatif stresin normal insanlara göre daha fazla olduğunu göstermesi bakımından önemlidir. Thiol/disülfid dengesinin irdelendiği literatürdeki ilk çalışmadır. Özellikle serum IMA düzeyleri gelecekte prognostik skorlamalara dahil edilebilir.

**Yazar katkısı:** Fikir/Kavram: MBK; Tasarım: MBK, AT, TK, AT, HB, Mİ, AA, ENT, ÖE; Denetleme: MBK, AT, TK, AT, HB, Mİ, AA, ENT, ÖE; Veri İşleme: MBK, AT, TK, AT, HB, Mİ, AA; Analiz/Yorum: MBK, ENT; Literatür İnceleme: MBK, AT, HB, Mİ, AA, ÖE; Makale Yazımı: MBK, AT, ENT, ÖE; Eleştirel İnceleme: MBK, ENT.

**Çıkar çatışması:** Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

**Mali destek:** Herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Van Etten RA. c-Abl regulation: a tail of two lipids. *Curr Biol*. 2003;13(15):R608-610.
2. Aijaz J, Junaid N, Asif Naveed M, Maab R. Risk Stratification of Chronic Myeloid Leukemia According to Different Prognostic Scores. *Cureus*. 2020;12(3):e7342.
3. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-799.
4. Uttara B, Singh AV, Zamboni P, Mahajan RT. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of

- upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Curr Neuropharmacol.* 2009;7(1):65-74.
5. Ali UM, Tombak A, Dagdas S, et al. Is dynamic thiol/disulfide homeostasis associated with the prognosis of myelodysplastic syndrome? *J Med Biochem.* 2020;39(3):336-345.
  6. Kundi H, Ates I, Kiziltunc E, et al. A novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med.* 2015;33(11):1567-1571.
  7. Dirican N, Dirican A, Sen O, et al. Thiol/disulfide homeostasis: A prognostic biomarker for patients with advanced non-small cell lung cancer? *Redox Rep.* 2016;21(5):197-203.
  8. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(1-2):136-142.
  9. Karaşin SS, Çift T. The Role of Ischemia-modified Albumin as a Biomarker in Preeclampsia. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020;42(3):133-139.
  10. Sahin A, Turkoglu S, Tunc N, et al. Is ischemia-modified albumin a reliable tool for the assessment of acute pancreatitis? *Ther Clin Risk Manag.* 2018;14:627-635.
  11. Ahmad R, Tripathi AK, Tripathi P, Singh R, Singh S, Singh RK. Oxidative stress and antioxidant status in patients with chronic myeloid leukemia. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(4):328-333.
  12. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* 2014;47(18):326-332.
  13. Allegra A, Pioggia G, Tonacci A, Casciaro M, Musolino C, Gangemi S. Synergic Crosstalk between Inflammation, Oxidative Stress, and Genomic Alterations in BCR-ABL-Negative Myeloproliferative Neoplasm. *Antioxidants (Basel).* 2020;9(11).
  14. Rossi C, Zini R, Rontauroli S, et al. Role of TGF- $\beta$ 1/miR-382-5p/SOD2 axis in the induction of oxidative stress in CD34+ cells from primary myelofibrosis. *Mol Oncol.* 2018;12(12):2102-2123.
  15. Pascu VÎnturiş EG, GĂman AM. Assessment of Oxidative Stress in Patients with Chronic Myeloid Leukemia Depending on Associated Comorbidities. *Curr Health Sci J.* 2020;46(1):23-30.
  16. Pilo F, Angelucci E. A storm in the niche: Iron, oxidative stress and haemopoiesis. *Blood Rev.* 2018;32(1):29-35.
  17. Winterbourn CC. Are free radicals involved in thiol-based redox signaling? *Free Radic Biol Med.* 2015;80:164-170.
  18. Poole LB. The basics of thiols and cysteines in redox biology and chemistry. *Free Radic Biol Med.* 2015;80:148-157.
  19. Ellidag HY, Aydin O, Eren E, Yilmaz N, Ergin M. Decreased HDL-dependent paraoxonase and arylesterase enzyme activity may indicate a worse prognosis in multiple myeloma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(22):9847-9851.
  20. Gündüztepe Y, Bukan N, Zorlu E, et al. The evaluation of thiol-disulfite balance, ischemia albumin modification and seruloplazmine as a new oxidative stress in mild cognitive impairment and early stage alzheimer's disease patients. *J Clin Neurosci.* 2020;75:188-194.
  21. Oran I, Oran B. Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Acute Coronary Syndrome: The Case for Revising the Concept of "N-Terminal Modification" to "Fatty Acid Occupation" of Albumin. *Dis Markers.* 2017;2017:5692583.