

Akdeniz Diyeti ve Batı Diyetine Uygun Öğün Modellerinin Tiyol-Disülfid Homeostazı Üzerine Postprandiyal Etkilerinin Değerlendirilmesi*

Evaluation of Postprandial Effects of Mediterranean Diet and Western Diet Meal Models on Thiol-Disulfide Homeostasis

Tuğçe Bulmuş Tüccar¹, Gamze Akbulut², Hasan Bayraktar³

Geliş tarihi/Received: 22.12.2023 • Kabul tarihi/Accepted: 27.04.2024

ÖZET

Amaç: Bu çalışma Akdeniz diyeti (AD) ve Batı diyetine (BD) uygun öğün modellerinin tiyol-disülfid homeostazı üzerine postprandiyal etkilerinin incelenmesi amacıyla yürütülmüştür.

Bireyler ve Yöntem: Çalışma, 19-45 yaş aralığında, sağlıklı, menopoza girmemiş, normal vücut ağırlığında olan (BKİ=20.0-24.9 kg/m²) 11 gönüllü kadın birey ile randomize çapraz kontrollü olarak yürütülmüştür. Çalışmaya katılan her bireye, 12 saat açlık sonrası, standardize edilmiş AD ve BD uygun test öğünleri aralarında iki hafta arınma periyodu bırakılarak verilmiştir. Bireylerden öğünü tüketimi öncesi (0. saat) ve postprandiyal 2., 3. ve 4. saatlerde kan örnekleri alınmıştır. Bu süreçte bireylerin yalnızca su tüketimine izin verilmiştir. Toplam tiyol ve natif tiyol serum düzeyleri spektrofotometrik yöntem kullanılarak ölçülmüştür. Toplam tiyol değerinden natif tiyol değerinin çıkarılmasıyla elde edilen değer yarısı disülfid seviyesi olarak belirlenmiştir. Disülfid/toplam tiyol, disülfid/natif tiyol ve natif tiyol/toplam tiyol oranları hesaplanmıştır.

Bulgular: Bireylerin AD öğün tüketimi sonrası başlangıç düzeyine kıyasla serum toplam tiyol düzeylerinin 2. saat ve 4. saatte ($p=0.013$, $p=0.023$) ve natif tiyol düzeylerinin ise 2. ve 3. saatte istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır ($p=0.027$, $p=0.025$). Serum disülfid düzeyinin, AD öğün tüketimi sonrası başlangıç (0.saat) ve 2.,3. ve 4. saatler arasındaki farkı ve genel zamanlar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Disülfid düzeyinin BD öğün tüketimi sonrası ise 0. saatten 3. saate anlamlı bir artış gösterdiği saptanmıştır ($p=0.045$). Bireylerin postprandiyal disülfid/toplam tiyol, disülfid/natif tiyol ve natif tiyol/toplam tiyol oranları başlangıç düzeyine göre istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p>0.05$). Fakat öğün tüketimini takiben oluşan farkın ortalama değerlerinin, BD uygun öğün tüketimi sonrası AD uygun öğün tüketimine kıyasla her saat için daha yüksek olduğu görülmüştür.

Sonuç: Akdeniz diyetine kıyasla, Batı diyetine uygun öğün tüketiminin tiyol-disülfid homeostazını olumsuz yönde etkilediği belirlenmiştir. Farklı diyet örüntülerinin tiyol-disülfid homeostazı üzerine etkinliklerinin doğrulanması için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akdeniz diyeti, Batı diyeti, postprandiyal durum, oksidatif stres, beslenme

* Çalışma daha önce 4th International European Conference On Interdisciplinary Scientific Researches, August 8-9, 2021 / Warsaw, Poland kongresinde sözel bildiri olarak sunulmuştur. Bildiri kitabında tam metin olarak yayınlanmıştır.

1. **İletişim/Correspondence:** Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye
E-posta: gtugcebulmus@gmail.com • <https://orcid.org/0000-0002-5049-6791>

2. İstanbul Kent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, İstanbul, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0003-0197-1573>

3. Yüksek İhtisas Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • <https://orcid.org/0000-0002-2997-5309>

ABSTRACT

Aim: This study was conducted to evaluate the postprandial effects Mediterranean diet (MED) and the Western diet (WD) meal models on thiol-disulfide homeostasis.

Subjects and Method: The study was conducted as a randomized controlled cross-over study with 11 healthy females between 19-45 years, non-menopausal, and of normal body weight (BMI=20.0-24.9 kg/m²). Participants were given standardized MED and WD test meals after a 12-hour fasting, with a two-week washout period between. Blood samples were taken before meal consumption (baseline, 0 hour) and at the 2nd, 3rd and 4th hours postprandially. Total thiol and native thiol serum levels were measured using the spectrophotometric method. Half of the value obtained by subtracting the native thiol value from the total thiol value was determined as the disulfide level. Disulfide/total thiol, disulfide/native thiol and native thiol/total thiol ratios were calculated.

Results: Serum total thiol levels of the participants increased at the 2h and 4h compared to the baseline level after MED meal consumption (p=0.013, p=0.023), native thiol levels increased at the 2h and 3h (p=0.027, p=0.025). After MED meal consumption, serum disulphide level between the beginning (0h) and 2h, 3h and the general difference between the times were not significant (p>0.05). Disulfide level increased from the baseline to the 3h after WD meal consumption (p=0.045). Postprandial disulfide/total thiol, disulfide/native thiol and native thiol/total thiol ratios didn't change significantly compared to the baseline level (p>0.05). However, it was observed that the mean values of the difference following meal consumption were higher for each hour after consuming WD meal compared to the consumption of MED meal.

Conclusion: Compared to the MED meal, it was determined that consumption of WD meal negatively affected thiol-disulfide homeostasis. Studies with larger participants are needed to confirm the effect of different dietary patterns on thiol-disulfide homeostasis.

Keywords: Mediterranean diet, Western diet, postprandial status, oxidative stress, nutrition

GİRİŞ

Sağlığın korunması ve hastalıkların önlenmesinde yeterli ve dengeli beslenmenin önemi bilinmektedir. Bulaşıcı olmayan kronik hastalıklar, başlıca kanser, kalp-damar hastalıkları, kronik solunum yolu hastalıkları ve diyabet olmak üzere, dünyada ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır (1). Oksidatif stres bu hastalıkların gelişiminde altta yatan önemli faktörlerdendir ve beslenme ile doğrudan ilişkili olduğu bilinmektedir (2). Oksidatif stres, hücrel metabolizma sırasında oluşan serbest radikallerin/reaktif oksijen türlerinin artışı ile onları detoksifiye eden antioksidan savunmadaki bozulma sonucu oksidatif dengenin bozulması olarak tanımlanmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin oksidatif etkileri, hücrelerin antioksidan kapasitesi ile nötralize edilir ve homeostaz korunur (3). Tiyol-disülfid homeostazı son yıllarda oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olarak kabul edilmiştir. Tiyoller olarak

adlandırılan, sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşikler güçlü antioksidan özellik gösterirler. Tiyoller, -SH gruplarından dolayı oksidasyona karşı yüksek hassasiyete sahiptir. Oksidatif stres koşulları, tiyollerin oksidasyon reaksiyonuna girerek disülfid bağları oluşumuna yol açabilir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenebilir. Böylece dinamik tiyol-disülfid dengesi korunur (4). Bu homeostazın bozulması özellikle son yıllarda birçok hastalık patofizyolojisi ile ilişkilendirilmektedir (5,6).

Organizmada oksidatif yanıt uzun dönemde oluşabileceği gibi, öğün tüketimini takiben de başlayabilir ve besin tüketimi ile dakikalar içerisinde başlayan oksidatif yanıt öğünün içeriğine bağlı olarak saatlerce sürebilir (7,8). Günümüzde özellikle modern toplumlarda, günün önemli bir kısmı postprandiyal durumda geçirilmektedir (9,10). Bu nedenle, beslenme şekline bağlı olarak artan postprandiyal oksidatif

stres durumunun uzamasının kronik hastalıklara zemin oluşturabileceği varsayılmaktadır (11).

Akdeniz diyeti (AD), bitkisel kaynaklı besinler (tahıllar, meyveler, sebzeler, baklagiller, sert kabuklu yemişler/yağlı tohumlar) bakımından zengin; temel yağ kaynağı zeytinyağı olan, balık ve deniz ürünleri tüketimi yüksek; yumurta, kümes hayvanları ve süt ürünleri tüketimi orta derecede; kırmızı et, işlenmiş et tüketimi düşük olan bir beslenme şeklidir. AD besin ögesi içeriği yüksek miktarda tekli doymamış/doymuş yağ asitleri, alfa-linolenik asit (ALA), posa, vitaminler ve doğal antioksidanlar, düşük hayvansal protein ve orta derecede etanol içermektedir (12). Batı diyeti (BD) ise yüksek miktarda et, işlenmiş et ürünleri, süt ürünleri, pastane ürünleri, işlenmiş besinler, eklenmiş şeker içeren içeceklerin tüketimi ile karakterizedir ve diyetle, sebze ve meyve tüketimi oldukça düşüktür. Buna bağlı olarak diyet örüntüsü; yüksek enerji, karbonhidrat, doymuş yağ ve trans yağ asitleri; düşük tekli ve çoklu doymamış yağ asitleri; yetersiz vitamin-mineral ve posa içermektedir (13,14).

Günümüzde besin ögeleri ve diğer besin bileşenleri arasındaki sinerjik etkileşimler göz önünde bulundurulduğunda, diyet ve kronik hastalık riski arasındaki ilişkinin incelenmesinde; tek bir besin ya da besin ögesinin etkisinin değerlendirilmesinin yeterli olmadığı; diyet örüntüsünün değerlendirilmesinin bütüncül bilgi sağlayabileceği görüşü bulunmaktadır (12). Buna ek olarak diyet örüntülerinin uzun dönem etkilerinin değerlendirilmesinde, postprandiyal durum çalışmalarının bir başlangıç noktası olarak kabul edilebileceği önerilmektedir (15). Bu nedenle bu çalışmada, öğün modeli yaklaşımı kullanılarak AD ve BD uygun, standardize edilmiş test öğünlerinin sağlıklı bireylerde oksidatif stres biyobelirteçleri olan tiyol-disülfid homeostazı üzerine postprandiyal etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışma, 19-45 yaş aralığında, menopoza girmemiş, beden kütle indeksi Dünya Sağlık Örgütü'ne göre normal (18.5-24.9 kg/m²) aralıkta yer alan (16), 11

sağlıklı gönüllü kadın katılımcı ile yürütülmüştür. Çalışmanın örneklem büyüklüğü benzer çalışma dizaynı olan araştırmalar referans alınarak 0.05 anlamlılık düzeyinde 0.80 güç ile bağımlı gruplarda t testi (Paired t testi) kullanılarak hesaplanmıştır (17,18). Çalışmaya herhangi bir kronik hastalığı bulunan, son 3 aydır antioksidan, vitamin, mineral, omega-3 suplemanı kullanan, sigara kullanan ve haftada 150 dakika ve üzeri fiziksel aktivite yapan bireyler dâhil edilmemiştir. Bireylerin demografik özellikleri, beslenme alışkanlıkları ve alınan antropometrik ölçümleri [boy uzunluğu (cm) ve vücut ağırlığı (kg), vücut bileşimi] anket formuna kaydedilmiştir. Vücut bileşimi ölçümü biyoelektrik impedans analizi cihazı (Tanita DC 360) ile yapılmıştır. Araştırmanın 'Etik Kurul Onayı' Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 24074710-06). Araştırma bütçesi Yüksek İhtisas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından karşılanmıştır (Karar no: 45825805/13). Araştırmaya dâhil edilen bireylere gönüllü onam formu imzalatılmıştır.

Araştırmanın Genel Planı

Çalışma, randomize kontrollü çapraz dizayn olarak tasarlanmıştır. Katılımcılar ile bir kez ön bilgilendirme, iki kez test seansını gerçekleştirmek üzere toplam üç kez görüşme yapılmıştır. Bireylerden araştırmaya dâhil oldukları süreçte yüksek antioksidan içeren besinleri tüketmemeleri, antioksidan, vitamin-mineral, omega-3 suplemanı almamaları, haftada 150 dakika ve üzeri fiziksel aktivite yapmamaları, normal beslenme düzenlerine ve fiziksel aktivitelerine devam etmeleri istenmiştir. Katılımcılardan her bir test öğünü öncesindeki hafta, birbirini izleyen 3 günlük (iki gün hafta içi bir gün hafta sonu) 24-saatlik besin tüketim kaydı tutmaları ve her iki test öğünü öncesindeki akşam öğününde aynı yemekleri tüketmeleri istenmiştir. Ayrıca test öğünlerinden önceki 24 saat herhangi bir ilaç kullanmamaları ve 48 saat fiziksel aktivite yapmamaları konusunda bilgilendirilmişlerdir.

Çalışmaya dahil edilen bireylere AD ve BD uygun test öğünleri aralarında 2 hafta arınma periyodu

bırakılarak randomize olarak verilmiştir. Test öğünlerinin biyokimyasal parametreler üzerine etkisinin normale dönmesi için arınma süresi 2 hafta olarak belirlenmiştir (19). Bireylerin test günleri 12 saat gece açlığı ile sabah Yüksek İhtisas Üniversitesi Antropometri Laboratuvarı'na gelmeleri istenilmiştir. Hemşire tarafından intravenöz kanül takılarak katılımcıların başlangıç (0. saat) açlık venöz kan örneği alınmıştır. Ardından bireylere randomize olarak test öğünleri verilip 15-20 dakika içerisinde tüketmeleri istenmiştir. Öğün tüketimi tamamlandıktan sonra 2., 3. ve 4. saatlerde yeniden kan örnekleri alınmıştır. Bireyler test seansı süresince 4 saat oturur veya uzanır şekilde dinlenme durumunu sürdürmüşlerdir. Bu süreçte bireylerin istedikleri miktarda (*ad libitum*) su tüketimine izin verilerek, su dışında herhangi bir besin ya da içecek tüketmelerine izin verilmemiştir. Her iki test seansında aynı protokol izlenmiştir.

Standart Test Öğünü İçeriklerinin Belirlenmesi

Araştırmada katılımcılara verilen, AD öğünü fırında pişirilmiş somon balığı, salata (domates, marul, roka, haşlanmış nohut, balzamik sirke, zeytinyağı), fındık, kırmızı üzüm, hardaliye içeceği ve tam tahıllı ekmekten oluşurken, BD öğünü; hamburger, patates kızartması ve meyve suyu (eklenmiş şeker içeren) olarak planlanmıştır. Akdeniz diyetinde kırmızı şarap önemli bir polifenol kaynağıdır. Bu çalışmada alternatif olarak, ana hammaddeşi yaş üzüm olan, polifenol içeriği yüksek, fermente hardaliye içeceği tercih edilmiştir. Diyetin enerji içeriğinin oksidatif stres üzerine etkisi başlıca bir faktör olarak bilinmektedir (17). Bu nedenle menüler izokalorik olarak planlanmıştır (20). Öğünlerin enerji, makro ve mikro besin ögeleri "Bilgisayar Destekli Beslenme Programı, Beslenme Bilgi Sistemleri Paket Programı 8.2 (BeBiS)" kullanılarak analiz edilmiştir (21). Öğünlerin enerji, makro ve mikro besin ögeleri ve posa içerikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Oksidatif Stres Biyobelirteçlerinin Analizi

Bireylerin kan örnekleri, vakumlu jelli tüpe yaklaşık 10 mL olacak şekilde alınmıştır. Kan örneklerinin

santrifüj (10 dk, 4°C) işleminden elde edilen serum örneği endorf tüplere aktarılmıştır ve analiz edilene kadar Yüksek İhtisas Üniversitesi Deneysel Araştırma Merkezi Laboratuvarında -80°C'de saklanmıştır.

Toplam tiyol ve natif tiyol serum düzeyleri, Erel ve Neselioğlu (22) tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ve spektrofotometrik yöntem ile uygun kitler kullanılarak ölçülmüştür (Rel Assay, Türkiye). Bu yöntemde, numunelerdeki dinamik ve indirgenebilir disülfid bağları, sodyum borohidrit kullanılarak serbest fonksiyonel tiyol gruplarına indirgenmiştir. Kullanılmayan indirgenmiş sodyum borohidritin (NaBH_4), ditiyonit-2 nitrobenzoik (DTNB)'ye indirgenmesini önlemek için NaBH_4 formaldehit ile çıkarılmıştır. Toplam tiyol ve natif tiyol seviyeleri, DTNB ile reaksiyondan sonra belirlenmiş ve ölçülmüştür. Toplam tiyol değerinden natif tiyol

Tablo 1. Öğünlerin enerji, makro ve mikro besin ögeleri ve posa içerikleri

Enerji ve besin ögeleri	Akdeniz diyeti öğünü	Batı diyeti öğünü
Enerji (kkal)	1122.8	1116.4
Karbonhidrat (g)	140.9	132.1
Karbonhidrat (%)	51	49
Protein (g)	54.3	29.9
Protein (%)	20	11
Toplam yağ (g)	36.9	50.4
Yağ (%)	29	40
DYA (%)	5.5	9.5
TDYA (%)	15.5	12.6
ÇDYA (%)	7.3	14.1
Omega-3 (g)	4.1	0.5
Omega-6 (g)	5	17.1
Arjinin (mg)	3578	1569
Metiyonin (mg)	1310.5	590
Sistein (mg)	730.8	468
Posa (g)	28.3	6.5
Çözünür posa (g)	10.1	2.3
Çözünmez posa (g)	14.6	4.2
Vitamin A (μg)	344.8	81.6
Vitamin C (mg)	64.4	30.1
Vitamin E (mg)	11.6	20.9

DYA: doymuş yağ asitleri, TDYA: tekli doymuş yağ asitleri, ÇDYA: çoklu doymuş yağ asitleri, AD: Akdeniz diyeti, BD: Batı diyeti

değerinin çıkarılmasıyla elde edilen değer yarısı disülfid seviyesi olarak belirlenmiştir. Disülfid*100/toplam tiyol, disülfid*100/natif tiyol, natif tiyol*100/toplam tiyol hesaplamaları ile disülfid/toplam tiyol, disülfid/natif tiyol ve natif tiyol/toplam tiyol oranları saptanmıştır (23).

Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi

Verilerin analizi SPSS 21.0 sürümünde yapılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ($\bar{X}$ ±SS) ve medyan (alt-üst) verilmiştir. Normallik varsayımı Kolmogorov ve Shapiro Wilk testleri ile yapılmıştır. Bağımlı iki nicel değişken arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Paired-t testi, sağlanmıyorsa Wilcoxon İşaret testi kullanılarak bakılmıştır. İki den fazla nicel değişken arasındaki farka ise Tekrarlı Ölçümlerde Varyans Analizi kullanılarak bakılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen bireylerin (n=11) yaş ortalaması 27.5±6.6 yıldır. Bireylerin ortalama vücut ağırlığı 59.1±5.9 kg, boy uzunluğu 164.0±7.4 cm, beden kütle indeksi ortalaması 21.8±1.6 kg/m², bel çevresi 79.1±6.9 cm, vücut yağ kütlesi 15.7±2.3 kg ve yağsız vücut kütlesi 42.9±4.0 kg olarak belirlenmiştir (Tablo 2).

Tablo 3'te toplam tiyol, natif tiyol ve disülfid düzeylerinin başlangıç (0. saat), öğün tüketimi sonrası 2., 3. ve 4. saat ortalama ve standart sapma değerleri verilmiştir. AD öğünü için toplam tiyol düzeyi ortalama değerlerinin, BD öğün tüketimine kıyasla 0., 3. ve 4. saatlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0.003, p=0.041, p=0.013). Natif tiyol düzeyi ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p>0.05). Disülfid düzeyi ortalamasının başlangıç (0. saat) ve 4. saat ortalama değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0.0001, p=0.037).

Bireylerin AD öğün tüketimi sonrası serum toplam tiyol düzeyinin artış eğiliminde olduğu ve 2. saat-0. saat ve 4. saat-0. saat arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0.013, p=0.023). Fakat genel zamanlar arası fark anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Bireylerin BD öğün tüketimi sonrası ise toplam tiyol düzeyindeki fark 2. saat-0. saat arasında anlamlı bulunmuştur (p=0.018). Oksidatif stres biyobelirteci olarak değerlendirilen bir diğer parametre olan natif tiyol düzeyinde, BD öğün tüketimi sonrasında zamanlar arası anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir (p>0.05). AD öğün tüketimi sonrası natif tiyol düzeyinin 2. saat ve 3. saatteki düzeyinin başlangıç düzeyine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı saptanmıştır (sırasıyla p=0.027, p=0.025). Serum disülfid düzeyi değerlendirildiğinde, AD öğün tüketimi sonrası başlangıç (0. saat) ve 2., 3. ve 4. saatler arasındaki fark ve genel zamanlar arası fark

Tablo 2. Bireylerin yaş ve antropometrik ölçümlerinin ortalama, standart sapma (SS) ve medyan (alt-üst) değerleri

Yaş, antropometrik ölçümler ve vücut bileşimleri	$\bar{X}$ ±SS	Medyan (Alt-Üst)
Yaş (yıl)	27.5±6.6	25.0 (20.0-38.0)
Antropometrik ölçümler		
Vücut ağırlığı (kg)	59.1±5.9	59.9 (50.7-68.8)
Boy uzunluğu (cm)	164.0±7.4	161.0 (155.0-175.0)
Beden kütle indeksi (kg/m ²)	21.8±1.6	21.6 (20.0-24.8)
Bel çevresi (cm)	79.1±6.9	80 (65.5-90.0)
Vücut bileşimi		
Vücut yağ yüzdesi (%)	26.7±1.9	26.1 (23.7-29.6)
Vücut yağ kütlesi (kg)	15.7±2.3	14.3 (13.2-19.0)
Yağsız vücut kütlesi (kg)	42.9±4.0	41.8 (37.5-50.4)

Tablo 3. Bireylerin oksidatif stres biyobelirteçlerinin zamana göre ortalama ve standart sapma değerleri

Oksidatif stres biyobelirteçleri	Zaman	AD öğün	BD öğün	p
		$\bar{X} \pm SS$	$\bar{X} \pm SS$	
Toplam tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	0. saat	306.9 $\pm$ 26.4	275.1 $\pm$ 32.8	0.003 [¥]
	2. saat	329.9 $\pm$ 38.8	322.4 $\pm$ 77.6	0.062 ^f
	3. saat	334.9 $\pm$ 41.2	296.0 $\pm$ 36.5	0.041 ^f
	4. saat	344.6 $\pm$ 38.7	295.5 $\pm$ 45.8	0.013 ^f
Natif tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	0. saat	227.7 $\pm$ 172	237.3 $\pm$ 22.2	0.137 [¥]
	2. saat	240.6 $\pm$ 20.9	249.0 $\pm$ 19.8	0.195 [¥]
	3. saat	242.1 $\pm$ 24.2	227.7 $\pm$ 30.2	0.262 [¥]
	4. saat	242.1 $\pm$ 29.3	238.5 $\pm$ 17.6	0.587 [¥]
Disülfid	0. saat	39.6 $\pm$ 10.5	18.9 $\pm$ 9.9	<0.0001 [¥]
	2. saat	44.7 $\pm$ 19.5	36.7 $\pm$ 37.1	0.062 ^f
	3. saat	46.4 $\pm$ 27.6	34.1 $\pm$ 19.3	0.324 [¥]
	4. saat	51.2 $\pm$ 24.9	28.5 $\pm$ 20.1	0.037 [¥]

¥:Paired-t test, f:Wilcoxon İşaret testi; p<0.05

istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). Disülfid düzeyinin BD öğün tüketimi sonrası durumu değerlendirildiğinde ise 0. saatten 3. saate anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir (p=0.045) (Tablo 4).

Disülfid/toplam tiyol, disülfid/natif tiyol ve natif tiyol/toplam tiyol yüzde oranları, AD ve BD öğün tüketimi

öncesi (0. saat) ve öğün tüketimi sonrası 2., 3. ve 4. saatlerde değerlendirilmiştir. Öğün tüketimi sonrası başlangıç düzeyine göre değişimin ortalaması her saat için BD öğünü sonrası daha yüksek bulunmakla birlikte, her iki öğün tüketimi sonrası başlangıç düzeyine göre değişim ve genel zamanlar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 4. Bireylerin oksidatif stres biyobelirteçlerinin zamana göre değişimlerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Biyokimyasal parametreler	Öğün modeli	2. saat- 0. saat		3. saat-0. saat		4. saat-0. saat		p*
		$\bar{X} \pm SS$	p	$\bar{X} \pm SS$	p	$\bar{X} \pm SS$	p	
Toplam tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	AD	23.0 $\pm$ 7.7	0.013	28.0 $\pm$ 13.4	0.062	37.6 $\pm$ 14.1	0.023	0.624
	BD	22.6 $\pm$ 7.9	0.018	18.30 $\pm$ 12.02	0.162	19.8 $\pm$ 13.6	0.180	0.370
Natif tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	AD	12.8 $\pm$ 4.9	0.027	14.4 $\pm$ 5.5	0.025	14.4 $\pm$ 8.4	0.119	0.372
	BD	11.7 $\pm$ 8.6	0.202	-9.6 $\pm$ 9.6	0.342	1.2 $\pm$ 5.3	0.829	0.337
Disülfid	AD	5.1 $\pm$ 4.9	0.327	6.8 $\pm$ 8.0	0.413	11.6 $\pm$ 9.2	0.234	0.142
	BD	17.8 $\pm$ 11.7	0.159	15.2 $\pm$ 6.6	0.045	9.6 $\pm$ 5.7	0.120	0.335

ANOVA, p<0.05, p*: zamanlar arası genel p değeri

Tablo 5. Bireylerin tiyol-disülfid homeostazı biyobelirteçlerinin zamana göre değişimlerinin ortalama ve standart sapma değerleri

Biyokimyasal parametreler	Öğün modeli	2.saat- 0.saat		3.saat-0.saat		4.saat-0.saat		p*
		$\bar{X} \pm SS$	p	$\bar{X} \pm SS$	p	$\bar{X} \pm SS$	p	
Disülfid/Toplam tiyol (%)	AD	0.4 $\pm$ 1.2	0.775	0.5 $\pm$ 1.6	0.755	1.7 $\pm$ 2.2	0.461	0.074
	BD	3.4 $\pm$ 2.1	0.138	4.6 $\pm$ 2.1	0.056	2.5 $\pm$ 1.6	0.156	0.313
Disülfid/Natif tiyol (%)	AD	1.5 $\pm$ 2.7	0.596	2.7 $\pm$ 4.3	0.539	4.7 $\pm$ 4.6	0.331	0.087
	BD	6.8 $\pm$ 4.7	0.174	8.0 $\pm$ 4.0	0.073	4.0 $\pm$ 2.4	0.126	0.314
Natif tiyol / Toplam tiyol (%)	AD	- 0.7 $\pm$ 2.5	0.775	-1.0 $\pm$ 3.2	0.755	-3.4 $\pm$ 4.5	0.461	0.074
	BD	-6.8 $\pm$ 4.2	0.138	-9.1 $\pm$ 4.2	0.056	-4.9 $\pm$ 3.2	0.156	0.313

ANOVA, p<0.05, p*: zamanlar arası genel p değeri, AD: Akdeniz diyeti, BD: Batı diyeti

Tiyol-disülfid homeostazı biyobelirteçlerinin zamana göre değişiminin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda, oksidatif stresin değerlendirilmesinde kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olarak tiyol-disülfid homeostazı dikkat çekmektedir. Kronik hastalıkların gelişiminde altta yatan önemli bir faktör olan oksidatif stres beslenme ile doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmaya sağlıklı bireyler dahil edilerek, sağlıklı organizmada farklı diyet örüntülerinin metabolizma üzerindeki etkileri postprandiyal olarak değerlendirilmiştir. Tüketilen öğünün örüntüsünün postprandiyal durum üzerine etkisinin metabolizmada prooksidatif yanıtı neden olabildiği bilinmektedir (24). Bununla birlikte, beslenmenin tiyol-disülfid homeostazı üzerine etkilerini değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır.

Açlık ve postprandiyal tiyol-disülfid homeostazının karşılaştırıldığı bir çalışmada, açlık durumuna kıyasla, postprandiyal durumda natif tiyol ve disülfid düzeyinin daha yüksek olduğu görülmüştür (25). Fakat çalışmada, tüketilen öğünün standardize edilmemiş olması postprandiyal etkinin yorumlanmasını sınırlandırmaktadır. Postprandiyal oksidatif stres, öğünün enerji içeriği, makro besin öğeleri bileşimi, kimyasal yapısı, yağ asit kompozisyonu ve doymuşluk derecesi, fitokimyasal içeriği, tüketilen besinlerin oksidasyon durumu gibi birçok faktörden etkilenmektedir (26). Yürütülen bu çalışmada ise AD ve BD öğünleri izokalorik olarak planlanmış olup, öğünlerin makro ve mikro besin öğeleri bileşimi, yağ asit kompozisyonu ve doymuşluk derecesi ve fitokimyasal içeriği arasında farklılık bulunmaktadır (Tablo 1) ve bu farkın etkisinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Çalışma sonucunda serum toplam tiyol ve natif tiyol düzeyleri, AD öğün tüketimini takiben artış göstermiştir ($p>0.05$). Tiyol düzeyinin artması özellikle proteinlerin oksidatif hasarını azaltan bir durumdur (27). Tiyol düzeylerindeki artış yönündeki bu değişiklikler AD öğününün antioksidan

kapasiteyi artırdığını göstermektedir. Chusak et al. (28) besinlerin kimyasal bileşenlerinin, postprandiyal tiyol düzeyini etkilediğini göstermişlerdir. Bu etkiyi sülfürlü bileşikler ile açıklamışlardır. Metiyonin ve sistein sülfür içeren aminoasitlerdir. Bu aminoasitler neredeyse tüm reaktif oksijen türlerine karşı son derece duyarlıdır ve S-adenosilmetiyonin, hidrojen sülfür, taurin ve glutatyonun öncüleridir (29). Bu bileşiklerin oksidatif stresi hafiflettiği ve dokuyu hasardan koruduğu bilinmektedir (29,30). Aynı zamanda insan plazmasındaki başlıca tiyol/disülfid redoks çiftinin, sistein ve disülfid olması da bu bileşiklerin önemini artırmaktadır (31). Bu çalışmada AD öğününde yer alan besinlerin içerdiği yüksek metionin (1310 mg), sistein (730 mg) gibi sülfürlü bileşiklerin postprandiyal serum tiyol düzeyindeki artış ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anuyahong et al. (32) tarafından sağlıklı bireylerle yapılan çapraz kontrollü çalışmada, yüksek antioksidan içeren riceberry pirinci özütü eklenen yoğurt ve klasik yoğurt tüketimi sonrası serum tiyol düzeyi değerlendirilmiştir. Çalışma sonucunda Riceberry pirinci tüketimi sonrası tiyol düzeyinin daha yüksek bulunması, serum tiyol düzeyine öğünün antioksidan içeriğinin katkı sağladığını göstermektedir. Bu çalışma sonucunda da AD öğünü tüketimi sonrası tiyol düzeyi artışına öğünün antioksidan içeriği katkı sağlamış olabilir. AD öğüne eklenen hardaliye polifenol, flavonoid ve resveratrol içeriği yüksek bir içecektir (33). Aynı zamanda öğünde yüksek fenolik bileşenler içeren kırmızı üzüm ve sızma zeytinyağı yer almaktadır. Bununla birlikte disülfid düzeyinde anlamlı bir artış oluşmamış olması ise oksidatif dengenin bozulmadığını göstermektedir.

BD öğünü tüketimi sonrasında (0.-2. saat) serum natif tiyol düzeyi azalarak başlangıç seviyesinin altına düşmüştür. Tiyollerin tükenmesi antioksidan kapasitenin azaldığını gösteren bir durumdur (34). Bununla birlikte serum disülfid düzeyi ise 3. saatte artış göstermiştir ($p<0.05$). Bu sonuç BD öğününün postprandiyal oksidatif strese neden olduğunu göstermektedir. Bu çalışma sonucu ile uyumlu olarak, farelerde yüksek yağlı diyet müdahalesi ile yapılan bir çalışma sonucu da tiyol disülfid düzeyinin öğünün

besin ögesi bileşiminden etkilendiği ve yüksek yağlı diyetin oksidatif dengeyi bozduğu gösterilmiştir (35).

Hücreler oksidatif strese maruz kaldığında, ilk tüketilen antioksidanlar tiyol gruplarıdır. Toplam tiyol ve natif tiyol düzeylerinin azalması, bununla birlikte disülfid düzeyinin artması, yani dinamik dengenin bozulması organizmada oksidatif stres artışının göstergesidir (36). Bu çalışmada her iki öğün tüketimi sonrasında disülfid/toplam tiyol, disülfid/natif tiyol ve natif tiyol/toplam tiyol oranlarında oluşan zamanlar arası postprandiyal fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Fakat ortalama değerler karşılaştırıldığında her saat farkı için değerler BD öğün tüketimini takiben AD öğün tüketimine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Özellikle yüksek yağ içeren öğün tüketimi organizmadaki oksidatif hasarın artması ile karakterizedir (26). Serbest radikallerin proteinlere zarar vermesinin bir yolu, sülfidril gruplarını oksitlemektir (27). Sülfidril gruplarının okside olması yani disülfid düzeyinin artması sağlıklı bireylerde ateroskleroz gelişiminde rol oynar (37). BD öğünü sonrası, disülfid/toplam tiyol, disülfid/natif tiyol oranlarının daha yüksek olması ateroskleroz riski için potansiyel oluşturabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Düzensiz dinamik tiyol-disülfid homeostazi, bilinmeyen etiyolojiye sahip çeşitli bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Artan kanıtlar, tiyol-disülfid homeostazının diyabet, hipertansiyon, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, ailesel Akdeniz ateşi (FMF), inflamatuvar bağırsak hastalıkları, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi çeşitli hastalıkların gelişiminde rol oynadığını göstermektedir (4). Yapılan bazı çalışmalarda ateroskleroz ile düşük natif tiyol ve disülfid/natif tiyol oranının ilişkili olduğu (38) ve akut miyokard infarktüsü olan hastalarda natif tiyol, toplam tiyol ve disülfid düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (4). Prediyabetik, tip 1 ve tip 2 diyabet hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla natif tiyol ve toplam tiyol düzeylerinin daha düşük; disülfid, disülfid/ natif tiyol ve disülfid/toplam tiyol oranlarının ise daha yüksek olduğu gösterilmiştir

(39,40). Farklı çalışma sonuçlarının gösterdiği üzere tiyol-disülfid homeostazının korunması sağlığın korunmasında büyük önem taşımaktadır. Bu çalışma, farklı diyet örüntülerinin tiyol-disülfid homeostazına akut etkilerini değerlendiren, bildiğimiz kadarıyla ilk çalışma olması bakımından oldukça önemlidir. Bu çalışma sonucuna göre Akdeniz diyetine kıyasla Batı diyetinin, tiyol-disülfid homeostazını olumsuz etkilediğini ve oksidatif stresi artırdığını söylemek mümkündür. Farklı diyet örüntülerinin tiyol-disülfid homeostazi üzerine etkinliklerinin doğrulanması için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gerçekleştirilen bu çalışmanın güçlü yanlarından biri çalışmanın randomize çapraz kontrollü, yani her bireyin kendi kontrolü olduğu bir dizayn ile yürütülmüş olmasıdır. Böylece metabolizmadaki bireysel farklılıklar elimine edilmiştir. Bununla birlikte çalışmanın sınırlılıkları mevcuttur. Bu çalışmada postprandiyal olarak 4 saatlik değerlendirme yapılmıştır, ancak oksidatif yanıtın daha uzun etkilerinin değerlendirilmesi bakımından ileriki çalışmalarda postprandiyal sürenin uzatılması önerilebilir. Bir diğer sınırlılık ise bu çalışmanın yalnızca kadınlar ile yürütülmüş olması ve kadınların menstrüal döngülerinin sorgulanmamış olmasıdır. Sonuçların genele yansıtılabilmesi için her iki cinsiyetin de dahil edildiği çalışmalar yapılmalıdır.

Yazarlık katkısı • Author contributions: Çalışmanın tasarımı: TBT, GA; Çalışma verilerinin elde edilmesi: TBT; Verilerin analiz edilmesi: TBT, HB, GA; Makale taslağının oluşturulması: TBT, HB, GA; İçerik için eleştirel gözden geçirme: TBT, HB, GA; Yayınlanacak versiyonun son onayı: TBT, HB, GA • **Study design:** TBT, GA; **Data collection:** TBT; **Data analysis:** TBT, HB, GA; **Draft preparation:** TBT, HB, GA; **Critical review for content:** TBT, HB, GA; **Final approval of the version to be published:** TBT, HB, GA.

Etik Kurul Onayı • Ethics approval: Bu araştırma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.01.2020 tarihinde 24074710-06 numaralı karar ile alınmıştır. This study was approved by the Gazi University Clinical Research Ethics Committee with decision number 24074710-06 on 20.01.2020.

Çıkar çatışması • Conflict of interest: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. • *The authors declare that they have no conflict of interest.*

Teşekkür • Acknowledgement: Araştırma bütçesi desteği için Yüksek İhtisas Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne teşekkürlerimizi sunarız (Karar no: 45825805/13). • *We would like to thank Yüksek İhtisas University Scientific Research Projects for funding (Decision no: 45825805/13).*

KAYNAKLAR

- WHO Technical Report Series. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. 2003. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42665/WHO_TRS_916.pdf?sequence=1. Accessed December 15, 2023.
- Ursini F, Zamburlini A, Cazzolato G, Maiorino M, Bon GB, Sevanian A. Postprandial plasma lipid hydroperoxides: a possible link between diet and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*. 1998;25(2):250-2.
- Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-72.
- Erel Ö, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci*. 2020;50(Si-2):1728-38.
- Ergin M, Aydın C, Yurt EF, Cakir B, Erel O. The variation of disulfides in the progression of type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2020;128(2):77-81.
- Ozler S, Oztas E, Uygur D, Ersoy AO, Ergin M, Koca C, et al. The value of total antioxidant status and serum tumor necrosis factor- α levels at 24-28 weeks of gestation in the prediction of optimal treatment protocol in gestational diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(7):485-91.
- Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *J Nutr*. 2005;135(5):969-72.
- Bloomer RJ, Kabir MM, Marshall KE, Canale RE, Farney TM. Postprandial oxidative stress in response to dextrose and lipid meals of differing size. *Lipids Health Dis*. 2010;9(79):1-13.
- O'Keefe JH, Bell DS. Postprandial hyperglycemia/hyperlipidemia (postprandial dysmetabolism) is a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol*. 2007;100(5):899-904.
- Devaraj S, Wang-Polagruto J, Polagruto J, Keen CL, Jialal I. High-fat, energy-dense, fast-food-style breakfast results in an increase in oxidative stress in metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008;57(6):867-70.
- Chan R. Effect of four different meal types on postprandial oxidative stress: a randomized crossover study with healthy subjects. *International Journal of Food and Nutritional Science*. 2016;3:1-11.
- Martinez-Gonzalez MA, Gea A. Mediterranean diet: the whole is more than the sum of its parts. *Br J Nutr*. 2012;108(4):577-8.
- Varani J. Healthful eating, the Western style diet and chronic disease. *Appro Poult Dairy & Vet Sci*. 2017;1(3):1-3.
- Arvanitakis C. Food, nutrition and Mediterranean Diet historical, health and cultural aspect. *Güncel Gastroenteroloji*. 2014;18(2):156-73.
- Yubero-Serrano EM, Garcia-Rios A, Delgado-Lista J, Delgado-Casado N, Perez-Martinez P, Rodriguez-Cantalejo F, et al. Postprandial effects of the Mediterranean diet on oxidant and antioxidant status in elderly men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(5):938-40.
- WHO. Global database on body mass index. BMI classification. Available at: <http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm>. Accessed December 10, 2023.
- Khor A, Grant R, Tung C, Guest J, Pope B, Morris M, et al. Postprandial oxidative stress is increased after a phytonutrient-poor food but not after a kilojoule-matched phytonutrient-rich food. *Nutr Res*. 2014;34(5):391-400.
- Kurti SP, Emerson SR, Rosenkranz SK, Teeman CS, Emerson EM, Cull BJ, et al. Post-prandial systemic 8-isoprostane increases after consumption of moderate and high-fat meals in insufficiently active males. *Nutr Res*. 2017;39:61-8.
- Thorning TK, Raziani F, Bendtsen NT, Astrup A, Tholstrup T, Raben A. Diets with high-fat cheese, high-fat meat, or carbohydrate on cardiovascular risk markers in overweight postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;102(3):573-81.
- Haddad EH, Gaban-Chong N, Oda K, Sabate J. Effect of a walnut meal on postprandial oxidative stress and antioxidants in healthy individuals. *Nutr J*. 2014;13(4):1-13.
- Beslenme Bilgi Sistemi - BeBiS, Versiyon 8.2; 2019, İstanbul.
- Agan V, Celik H, Eren MA, Agan FZ, Erel O, Neselioglu S, et al. An investigation of oxidative stress and thiol/disulphide homeostasis in Graves' Disease. *Medicina*. 2019;55(6):275.
- Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Matei C, Popa GL, Erel O, et al. Thiol-disulfide homeostasis in skin diseases. *J Clin Med*. 2022;11(6):1507.

24. Kanner J, Selhub J, Shpaizer A, Rabkin B, Shacham I, Tirosh O. Redox homeostasis in stomach medium by foods: The Postprandial oxidative stress index (POSI) for balancing nutrition and human health. *Redox Biol.* 2017;12:929-36.
25. Balik AR, Iptec BO, Ersoy R, Yilmaz G, Erel O, Bicer C. Examination of fasting and postprandial dynamic thiol disulfide homeostasis and oxidative stress. *International Journal of Medical Biochemistry.* 2021;4(3):185-91.
26. Sies H, Stahl W, Sevanian A. Nutritional, dietary and postprandial oxidative stress. *The J Nutr.* 2005;135(5):969-72.
27. Jenkins DJ, Kendall CW, Josse AR, Salvatore S, Brighenti F, Augustin LS, et al. Almonds decrease postprandial glycemia, insulinemia, and oxidative damage in healthy individuals. *J Nutr.* 2006;136(12):2987-92.
28. Chusak C, Thilavech T, Henry CJ, Adisakwattana S. Acute effect of Clitoria ternatea flower beverage on glycemic response and antioxidant capacity in healthy subjects: a randomized crossover trial. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18(1):1-11.
29. Bin P, Huang R, Zhou X. Oxidation resistance of the sulfur amino acids: methionine and cysteine. *Biomed Res Int.* 2017;2017:9584932.
30. McPherson RA, Hardy G. Clinical and nutritional benefits of cysteine-enriched protein supplements. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):562-8.
31. Go YM, Jones DP. Intracellular proatherogenic events and cell adhesion modulated by extracellular thiol/disulfide redox state. *Circulation.* 2005;111(22):2973-80.
32. Anuyahong T, Chusak C, Thilavech T, Adisakwattana S. Postprandial effect of yogurt enriched with anthocyanins from riceberry rice on glycemic response and antioxidant capacity in healthy adults. *Nutrients.* 2020;12(10):2930.
33. Amoutzopoulos B, Löker GB, Samur G, Cevikkalp SA, Yaman M, Köse T, et al. Effects of a traditional fermented grape-based drink 'hardaliye' on antioxidant status of healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *J Sci Food Agric.* 2013;93(14):3604-10.
34. Erel O, Erdoğan S. Thiol-disulfide homeostasis: an integrated approach with biochemical and clinical aspects. *Turk J Med Sci.* 2020;50(10):1728-38.
35. Karaman YK, Novgorodtseva T, Yan'Kova V. Effects on alimentary high-fat diet on thiol disulfide homeostasis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;155:752-6.
36. Sánchez-Rodríguez MA, Mendoza-Núñez VM. Oxidative stress indexes for diagnosis of health or disease in humans. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019;2019:4128152.
37. Ashfaq S, Abramson JL, Jones DP, Rhodes SD, Weintraub WS, Hooper WC, et al. The relationship between plasma levels of oxidized and reduced thiols and early atherosclerosis in healthy adults. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(5):1005-11.
38. Kundi H, Erel Ö, Balun A, Çiçekçioğlu H, Cetin M, Kiziltunç E, et al. Association of thiol/disulfide ratio with syntax score in patients with NSTEMI. *Scand Cardiovasc J.* 2015;49(2):95-100.
39. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, 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):136-42.
40. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alisik M, Erel O, Yilmaz N, et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(2):166-71.