

Ratlarda 3-Asetilpyridin ile Oluşturulan Ataksi Modelinde Aposinin'in İskemi Modifiye Albümin (İMA) Düzeyleri Üzerindeki Etkisi

The Effect of Apocynin on Ischemia Modified Albumin (IMA) Levels in the Ataxia Model Induced with 3-Acetylpyridine in Rats

Ömercan ALAT¹
Elif DALKILINÇ¹



¹Atatürk Üniversitesi, Veteriner Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye.



ÖZ

Serebellar ataksi koordinasyon bozukluğuna sebep olan nörodejeneratif bir hastalıktır. Bunun gibi nörodejeneratif hastalıklarda *apocynin* (APO) gibi bileşiklerin tedavi edici rolü bulunmaktadır. Yapılan çalışmanın amacı, *3-asetilpyridin* (3-AP) ile oluşturulan serebellar ataksi modelinde APO tedavisinin iskemi modifiye albümin (İMA) seviyesi üzerindeki etkisini incelemektir. Çalışmada, 200–250 gr ağırlığında *Sprague-Dawley* cinsi, 5-6 haftalık erkek ratlar kullanıldı. Ratlar, Kontrol grubu, 3-AP grubu, 3-AP + APO grubu ve APO grubu olmak üzere dört gruba ayrıldı. 3-AP uygulaması ile ratlarda serebellar ataksi modeli oluşturuldu ve tedavi için APO uygulandı. Deney sonunda anestezi altında dekapitasyon gerçekleştirilerek alınan beyin dokularında İMA seviyeleri ölçüldü. Tüm gruplara göre 3-AP uygulanan ratlarda İMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, APO uygulanan ratlarda İMA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalış tespit edildi ($p < .001$). Son yıllarda biomarker olarak İMA düzeylerinin kullanılabilirliği yönünde birçok çalışma olsa da yapılan literatür taramalarında APO'nun 3-AP uygulaması sonucu serebellar ataksi gibi nörodejeneratif hastalıklarda terapötik bir bileşik olarak kullanılabilmesine yönelik beyin İMA düzeylerine bakılan herhangi bir literature rastlanılmadığı için yapılan çalışma literatüre öncü çalışma olarak sunulmuştur. Elde edilen bulgular yapılacak çalışmalar için ışık tutar niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Antioksidan, Aposinin, Ataksi, Beyin, İMA.

ABSTRACT

Cerebellar ataxia is a neurodegenerative disease that causes coordination disorder. In such neurodegenerative diseases, compounds such as *apocynin* (APO) have a therapeutic role. The aim of this study is to examine the effect of APO treatment on ischemia modified albumin (IMA) level in the cerebellar ataxia model induced by *3-acetylpyridine* (3-AP). In the study, 5–6-week-old male *Sprague-Dawley* rats weighing 200-250 grams were used. Rats were divided into four groups: Control group (K), 3- 3-AP group, 3-AP + APO, and APO group. A cerebellar ataxia model was induced in rats using 3-AP administration, and APO was administered as a treatment. At the end of the experiment, brain tissues were collected via decapitation under anesthesia, and IMA levels were measured. In rats administered with 3-AP, there was a statistically significant increase in IMA levels compared to all groups, whereas rats treated with APO showed a statistically significant decrease in IMA levels ($p < .001$). Although there have been many studies in recent years investigating the usability of IMA levels as biomarkers, a literature search did not reveal any studies examining brain IMA levels to assess the therapeutic potential of APO in neurodegenerative diseases such as cerebellar ataxia induced by 3-AP. Therefore, this study is presented as a pioneering contribution to literature. The findings obtained shed light on future research.

Keywords: Antioxidant, Apocynin, Ataxia, Brain, IMA.

Geliş Tarihi/Received :28.08.2024
Kabul Tarihi/Accepted :26.05.2025
Yayın Tarihi/Publication Date :19.09.2025

Sorumlu Yazar/Corresponding author:
Ömercan Alat

E-mail: omeralat9@gmail.com

Cite this article: Alat, Ö., & Dalkılıç, E. (2025). The Effect of Apocynin on Ischemia Modified Albumin (IMA) Levels in the Ataxia Model Induced with 3-Acetylpyridine in Rats. *Journal of Laboratory Animal Science and Practices*, 5(2), 67-72.
<https://doi.org/10.62425/jlasp.1539922>



Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

Giriş

Ataksi, merkezi sinir sistemiyle bağlantılı bir nörolojik belirti olup, kas kontrolünün kaybı veya istemli hareketlerin koordinasyon eksikliği ile karakterize edilir. Özellikle serebellar ataksi, beyincığın fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyen bir ataksi türüdür ve etiolojisinin karmaşıklığı nedeniyle anlaşılması güç bir bozukluk olarak bilinir (Lastres-Becker vd., 2008; Manto ve Marmolino, 2009; Rosenthal, 2022). Ataksi, etiolojinin baskın lokalizasyonuna göre üç kategoride sınıflandırılabilir (Claassen, 2022). Küçük veya büyük sinir liflerinin nöropatisine bağlı duysal ataksi; (O'Malley, 2022) yarım daire kanalları ve otolit organlardaki değişiklikler veya disfonksiyonlara bağlı vestibüler ataksi; ve (van der Heijden ve Sillitoe, 2021) beyincikteki değişiklikler veya işlev bozukluklarından kaynaklanan serebellar ataksi. Buna ek olarak, ataksiler genetik, mitokondriyal, otoimmün, toksik, metabolik ve sporadik gibi farklı etiolojik sınıflamalara da ayrılabilir (Jaques, 2022). Genetik manipülasyon veya belirli kimyasallar kullanılarak insan serebellar ataksi nöropatolojisini modellemek amacıyla çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir (Aghighi vd., 2022). Örneğin, nikotinamid antimetaboliti olan nörotoksin *3-asetilpyridin* (3-AP), inferior olivary çekirdekte kalbindin ifade eden nöronları hedef alır ve hasara uğratar. Bu, serebellar nöronların fonksiyon bozukluğuna ve dejenerasyonuna yol açarak ataksi oluşumuna neden olur (Wecker vd., 2017).

Albümin birçok fizyolojik süreçte rol oynayan önemli bir proteindir ve plazmadaki toplam proteinlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır (Arroyo vd., 2014). Karaciğerde üretilen albümin, kanda steroid hormonlar, yağ asitleri ve toksik maddeler dahil olmak üzere çeşitli bileşiklerin taşınmasında önemli bir rol oynar (Sbarouni vd., 2011; Kennelly vd., 2023). Albümin molekülü, içerisinde bulunan bir amino ucu aracılığıyla kobalt, nikel, bakır gibi metal iyonları ile etkileşime girer. Reaktif oksijen türleri (ROT), oksidatif stres ve asidoz gibi durumlar albüminin bu amino ucu üzerinde değişikliklere yol açarak, albüminin metal iyonlarını bağlama yeteneğini azaltır. Bu değişime uğramış albümin formu, iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır (Sbarouni vd., 2011; Shevtsova vd., 2021). İMA'nın miyokart iskemisi, akut böbrek hasarı, beyin iskemisi, karaciğer fibrozisi gibi çeşitli hastalıkların tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (Tahtacı vd., 2019; Demirci vd., 2021; Tarihi vd., 2022). Ayrıca, İMA'nın periferik vertigo, akut koroner sendrom ve akut aort diseksiyonu gibi farklı klinik durumlarda da değerli bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (Abo Saleh vd., 2023; Xiang vd., 2023; Karakılıç vd., 2023). Bu bulgular doğrultusunda, İMA düzeylerindeki artışın doku hipoksisi ya da reperfüzyon hasarını erken dönemde yansıtan hassas bir gösterge olduğu düşünülmektedir.

Aposinin, ilk kez 1883 yılında Schmiedeberg tarafından tanımlanmış doğal bir organik bileşiktir (Stefanska ve Pawliczak, 2008). Aposinin, hayvan çalışmalarında çok iyi bir güvenlik profiline sahip olup, uzun süreli tedavi kullanımı sırasında herhangi bir sağlık sorunu belirtisi göstermediği birçok çalışma tarafından desteklenmiştir (Yu vd., 2008; Simonyi, 2012).

Yeni araştırmalar, APO'nun farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini tanımlamış ve bu bileşiğin büyük oranlarda ROT üretimini inhibe ettiğini göstermiştir. Ayrıca, kan-beyin bariyerini kolaylıkla aşabilen APO'nun, beyindeki oksidatif stresin azaltılmasında metabolik bozukluklar ve yaşlanma ile ilişkili potansiyel faydaları olduğu belirtilmiştir (Liu vd., 2020). APO'nun daha önce sitotoksikite, oksidatif stres ve nörodejenerasyonu başarılı bir şekilde önlemede kullanıldığı bilgisi, 3-AP ile oluşturduğumuz rat ataksi modelinde antioksidan olarak APO seçimimizde önemli bir rol oynamıştır.

Bu çalışma, 3-AP ve aposininin (APO) İMA düzeyi üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler

Deney Hayvanları

Araştırmada ağırlıkları 200-250 gr arasında değişen 28 adet erkek *Sprague-Dawley* cinsi rat kullanıldı. Ratlar standart laboratuvar koşullarında (24 ± 2 °C, 55 ± 5 nem, 12 saat aydınlık/karanlık döngüsü) barındırıldı. Ratlar, çalışma süresince standart yem ve su ile ad libitum olarak beslendi. Çalışma başlatılmadan önce, ratların adaptasyon sağlamları için bir hafta bekletildi. Bu çalışmamızın etik kurul onayı 23.07.2024 tarihli 168 sayılı karar ile Atatürk Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Başkanlığı tarafından onaylanmıştır.

Deneysel Tasarım

Ratlar her bir grupta 7 adet rat bulunacak şekilde 4 gruba ayrıldı.

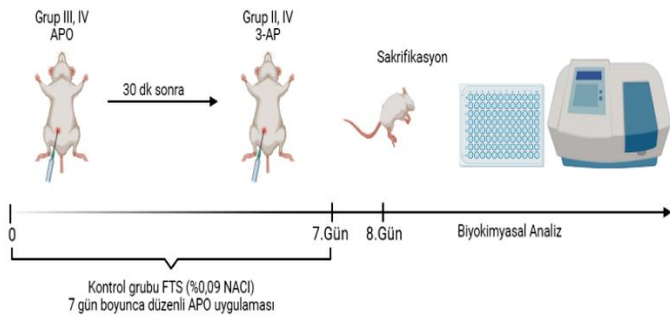
Grup I (Kontrol): Ratlara 7 gün boyunca intraperitoneal (ip) olarak 0,5 mL fizyolojik tuzlu su ($0,09$ NaCl) uygulandı.

Grup II (3-AP): Ratlara, çalışmanın ilk gününde tek doz 3-AP 75 mg/kg (Cat: A21207 Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) 0,5 mL ip olarak uygulandı (Ghorbani, 2024).

Grup III (APO): Ratlara 7 gün boyunca APO 0,5 mL 20 mg/kg (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) ip olarak uygulandı (Yücel, 2019).

Grup IV (3-AP+APO): Ratlara 3-AP 75 mg/kg ip uygulama yapılmadan 30 dk önce ve 7 gün boyunca 0,5 mL 20 mg/kg APO ip olarak uygulandı.

Deney süresince yapılan uygulamalar Şekil 1’de sunuldu.



Şekil 1. Deney sürecinde yapılan uygulamalar.

Figure 1. Applications made during the trial process.

Numunelerin Alınması

Son uygulamadan 24 saat sonra, ratlar Xylazine (8 mg/kg) ve Ketamin (60 mg/kg) anestezisi altında dekapite edildi ve beyin dokusu alındı. Biyokimyasal analiz yapılmaya kadar -80°C’de saklandı.

Beyin Dokusundan Homojenat Elde Edilmesi

-80°C’de saklanan beyin dokuları sıvı nitrojen kullanılarak toz haline getirildi ve 0,5 g tartıldı. Tartılan beyin dokuları, 1:10 (ağırlık/hacim) homojenat elde etmek için 0,1 mL fosfat tamponu (pH 7,4) ile QIAGEN TissueLyser LT (Qiagen, Hilden, Almanya) cihazı kullanılarak homojenize edildi ve 4°C’de 20 dakika boyunca 11.000 rpm’de santrifüj edildi. Elde edilen süpernatant kullanılarak oksidatif stres parametresi olan İMA düzeyine Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği yöntemle bakılarak Biotek ELISA Reader (Bio-Tek µQuant MQX200 Elisa reader/USA) ile absorbanları ölçülerek İMA birimi ABSU olarak belirtildi (Bar–Or vd., 2000).

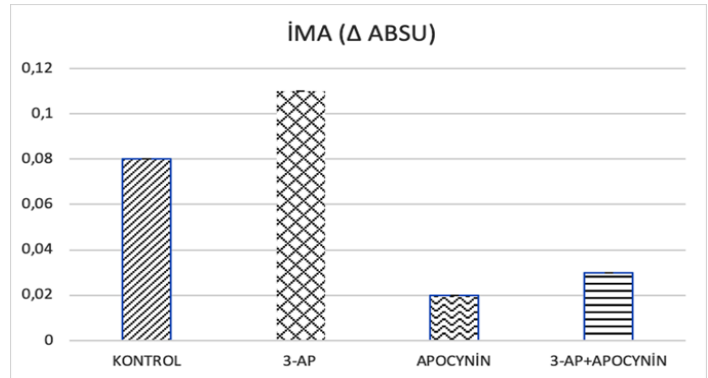
İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen tüm veriler SPSS 20.0 paket program kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Verilerin normal dağılım gösterdiği belirlendikten sonra gruplar arası farklılıkların tespiti için tek yönlü ANOVA ve Tukey testi kullanıldı. Tüm değerler ortalama ± standart hata olarak ifade edildi ve $p < ,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Biyokimyasal Bulgular

3-Asetilpyridin’in beyin dokusunda oluşturduğu oksidatif hasara karşı APO uygulamasının potansiyel etkileri oksidan belirteç olan İMA analizi ile değerlendirilerek bulgular Tablo 1 ve Şekil 2’de sunulmuştur.



Şekil 2. Beyin dokusu İMA (İskemi Modifiye Albumin) düzeyinin gruplara göre dağılımı. 3-AP: 3-Asetilpyridin.

Figure 2. Distribution of IMA (Ischemia Modified Albumin) levels in brain tissue according to groups. 3-AP: 3-Acetylpyridine.

Albuminin metal iyonlarını bağlama yeteneğini gösteren İMA seviyesi beyin dokusunda değerlendirildiğinde 3-AP uygulanan gruptaki İMA düzeyi diğer gruplara göre istatistiksel olarak yüksek bulundu ($p < ,001$). İMA düzeyi en düşük APO grubuna saptandı. 3-AP ile birlikte APO uygulanan gruptaki İMA düzeyi kontrol ve 3-AP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gösterdi ($p < ,001$).

Tablo 1. Tüm grupların beyin dokusunda ölçülen İMA düzeyi.

Table 1. IMA levels measured in the brain tissue of all groups.

GRUPLAR	İMA (Δ ABSU)
KONTROL	0,08± 0,00 ^b
3-AP	0,11± 0,00 ^a
APO	0,02± 0,00 ^c
3-AP+APO	0,03± 0,00 ^c
P	***

Beyin Dokusu; İMA (İskemi Modifiye Albumin) Düzeyi. 3-AP: 3-asetilpyridin, APO: Aposinin. *** $p < ,001$. a, b, c: Aynı sütunda farklı harf ile gösterilen ortalamalar arası fark önemlidir.

Tartışma

Ataksi, serebellum ve diğer sinir yolları gibi beyin bölgelerindeki dejeneratif hasarlardan kaynaklanan bir durumdur. Beyin korteksinin tek çıkış noktası olan purkinje hücrelerinin işlevsiz olması ataksik hareketlerle sonuçlanır (Ashizawa ve Xia, 2016). İnsanlarda spinoserebellar ataksi, serebellar ataksi ve olivary serebellar ataksi olmak üzere çeşitli ataksi modelleri vardır (González-Tapia vd., 2024).

Birçok çalışma, 3-AP kullanılarak inferior olivary çekirdekte oluşturulan farmakolojik lezyonların, serebellar ataksilerin karakteristik motor bozukluklarını güvenilir bir şekilde taklit ettiğini belirtmektedir (Cao vd., 2020; Ghorbani vd., 2022; Ranjbar vd., 2022). Bu kimyasalın inferior olivary çekirdekteki kalbindin eksprese eden nöronlarda lezyonlara sebep olarak serebellar ataksiye benzer anomaliler gösterdiği belirtilmiştir. Inferior olivary çekirdek, glutamaterjik uyarıcı sinyalleri, purkinje hücrelerine göndererek motor fonksiyon ve nöromusküler koordinasyonun kontrolünde önemli bir rol oynayarak motor kontrol anormalliklerine ve serebellar atrofiye yol açar (Akhlaghasand vd., 2020). Saeidikhoo ve ark.'nın yaptığı çalışmaya göre 3-AP grubunda kontrol grubuna kıyasla toplam Purkinje hücre sayısında belirgin bir düşüş olduğu belirtilmiştir (Saeidikhoo vd., 2020).

Mevcut çalışmamızda, 200–250 g ağırlığında, 5-6 haftalık *Sprague-Dawley* cinsi erkek ratlar kullanılarak 3-AP ile indüklenen serebellar ataksi modeli oluşturulmuştur. Ratlar dört gruba ayrılmıştır: Kontrol grubu, 3-AP grubu, 3-AP+APO grubu ve yalnızca APO uygulanan grup. 3-AP uygulaması ile ataksi modeli oluşturulduktan sonra, belirlenen gruplara göre antioksidan APO tedavisi uygulanmıştır. Çalışmanın sonunda ratlar dekapite edilerek beyin dokuları alınmış ve oksidatif stres belirteci olan İMA seviyeleri ölçülerek değerlendirilmiştir.

Albümin oksidatif stres, ROT üretimi ve asidoz gelişimi ile ilişkili iskemik durumlar altında bazı değişikliklere uğrar ve kobalta olan afinitesi azalır. Bu albümin çeşidine İMA adı verilir (Shevtsova vd., 2021). Yapılan son çalışmalarda serebellar ataksinin patogeneğinde ROT üretimi ile antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulduğu belirtilmiştir (Lew vd., 2022). Reaktif oksijen türleri üretimi ve antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin bozulması oksidatif strese neden olur (Torres-Ramos vd., 2018). Ajayi vd. (2012) çalışmasında APO'nun ROT miktarındaki artışı engellediği ifade edilirken,

Mazzonetto vd. (2019) ise beyin dokusunda NADPH oksidaz tarafından üretilen ROT miktarını APO'nun inhibe ettiğini belirtmiştir. Mevcut çalışmada, Ajayi vd. (2012) ve Mazzonetto vd. (2019)'nun bulgularına uyumlu olarak, oksidatif stres belirteci olan beyin dokusunda İMA seviyesi 3-AP grubunda kontrol grubuna göre artarken, APO grubunda ise azalma göstermiştir ve 3-AP ile birlikte 20 mg/kg APO uygulanan grupta İMA seviyelerinde iyileşme gözlenmiştir; bu durum, APO'nun güçlü antioksidan etkisiyle NADPH oksidaz kaynaklı ROT üretimini inhibe ederek oksidatif stresi azaltmasından kaynaklanmaktadır.

Sonuç

Bu çalışmanın sonucu, 3-AP kaynaklı oluşan oksidatif stresin beyin dokusunda hasara yol açarak ataksiye sebep olduğunu ve APO tedavisi ile beyin hasarı üzerinde koruyucu etki sağladığını göstermiştir. Bu nedenle ROT seviyesini artıran 3-AP kaynaklı hasarı önlemek için APO'nun 20 mg/kg dozunda kullanımının İMA seviyesini azaltarak antioksidan seviyesini iyileştirmede etkili olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu bulgular APO'nun 3-AP kaynaklı beyin hasarına karşı koruyucu etkisinin ardındaki mekanizmaya dair yeni bakış açıları sağlayabilir. Mevcut literatürde bu konuya dair çalışmalar bulunmakla birlikte, İMA parametresine odaklanan bu araştırma, alanda bir ilk olma özelliği taşımaktadır.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Atatürk Üniversitesi'nden (Tarih: 23.07.2024, Karar No: 168) alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir – Ö.A, E.D.; Tasarım – Ö.A, E.D.; Denetleme – Ö.A, E.D.; Kaynaklar – Ö.A, E.D.; Malzemeler – Ö.A, E.D.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – Ö.A, E.D.; Analiz ve/veya Yorum – Ö.A, E.D.; Literatür Taraması – Ö.A, E.D.; Yazıyı Yazan – Ö.A, E.D.; Eleştirel İnceleme – Ö.A, E.D.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval for this study was received from Atatürk University (Date: 23.07.24, Decision No: 168).

Author Contributions: Concept – Ö.A, E.D; Design – Ö.A, E.D; Supervision – Ö.A, E.D; Resources – Ö.A, E.D; Materials – Ö.A, E.D; Data Collection and/or Processing – Ö.A, E.D; Analysis and/or Comment – Ö.A, E.D; Literature Review- Ö.A, E.D; Writing Manuscript – Ö.A, E.D; Critical Review - Ö.A, E.D.

Peer-review: Externally peer-reviewed

Funding: The authors declared that they received no financial support for this study.

Declaration of Interests: The authors declare no conflict of interest.

Kaynaklar

Abo Saleh, A., Marouf, B., & Zrieki, A. (2023). Ischemia modified albumin (ima): a novel biomarker for the diagnosis of acute coronary syndrome. *Bulletin of*

- Pharmaceutical Sciences Assiut University*, 46(1), 473-481. <https://doi.org/10.1007/BF02913070>
- Aghighi, Z., Ghorbani, Z., Moghaddam, M. H., Fathi, M., Abdollahifar, M.-A., Soleimani, M., Karimzadeh, F., Rasoolijazi, H., & Aliaghaei, A. (2022). Melittin ameliorates motor function and prevents autophagy-induced cell death and astrogliosis in rat models of cerebellar ataxia induced by 3-acetylpyridine. *Neuropeptides*, 96, 102295. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2022.102295>
- Ajayi, A., Yu, X., Lindberg, S., Langel, Ü., & Ström, A.-L. (2012). Expanded ataxin-7 cause toxicity by inducing ROS production from NADPH oxidase complexes in a stable inducible Spinocerebellar ataxia type 7 (SCA7) model. *BMC Neuroscience*, 13(1), 86. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-86>
- Arroyo, V., García-Martínez, R., & Salvatella, X. (2014). Human serum albumin, systemic inflammation, and cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 61(2), 396-407. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.04.012>
- Bar-Or, D., Lau, E., & Winkler, J. V. (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *The Journal of Emergency Medicine*, 19(4), 311-315. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(00\)00255-9](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(00)00255-9)
- Canakci, E., Karatas, A., Dereli, S., Kaya, Y., Bayrak, T., Coskun, I., Altınbaş, A., & Cebeci, Z. (2022). Association between ischemia modified albumin and myeloperoxidase levels with epicardial adipose tissue thickness in acute kidney injury in intensive care patients. *Firat Medical Journal*, 27(4), 269–276.
- Cao, B.-B., Zhang, X.-X., Du, C.-Y., Liu, Z., Qiu, Y.-H., & Peng, Y.-P. (2020). TGF- β 1 provides neuroprotection via inhibition of microglial activation in 3-acetylpyridine-induced cerebellar ataxia model rats. *Frontiers in Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00187>
- Claassen D. O. (2022). Multiple System Atrophy. *Continuum*, 28(5), 1350–1363. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001154>
- Demirci, B., Karakılıç, M. E., Coşkun, A., Yel, C., Uyanık, S. A., Ünal, K., Başpınar, İ., Çaltılı, Ç., & İnan, S. (2021). The brain ischemic volume correlation with the ischemic modified albumin level. *Bagçilar Medical Bulletin*, 6(1), 26-31. <https://doi.org/10.4274/BMB.galenos.2020.10.068>
- Ghorbani, Z., Abdollahifar, M. A., Vakili, K., Moghaddam, M. H., Mehdizadeh, M., Marzban, H., Rasoolijazi, H., & Aliaghaei, A. (2022). Melittin administration ameliorates motor function, prevents apoptotic cell death and protects Purkinje neurons in the rat model of cerebellar ataxia induced by 3-Acetylpyridine. *Toxicon*, 205, 57-66. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2021.11.008>
- Jaques, C. S., Escorcio-Bezerra, M. L., Pedroso, J. L., & Barsottini, O. G. P. (2022). The intersection between cerebellar ataxia and neuropathy: a proposed classification and a diagnostic approach. *Cerebellum*, 21(3), 497–513. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01275-2>
- Karakılıç, E., Çelikel, E., Uysal, P. I., Topçuoğlu, C., Turhan, T., & Özakin, E. (2023). Diagnostic value of ischemia-modified albumin as a biomarker in patients with peripheral vertigo at emergency department of state hospital in Ankara: A cross-sectional study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 26(12), 1779–1783. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_1862_21
- Kennelly, P. J., Botham, K. M., McGuinness, O., Rodwell, V. W., & Weil, P. A. (2023). *Harper's Illustrated Biochemistry* (32nd ed.). McGraw Hill LLC.
- Lastres-Becker, I., Rüb, U., & Auburger, G. (2008). Spinocerebellar ataxia 2 (SCA2). *The Cerebellum*, 7(2), 115-124. <https://doi.org/10.1007/s12311-008-0019-y>
- Liu, P., Cui, L., Liu, B., Liu, W., Hayashi, T., Mizuno, K., Hattori, S., Ushiki-Kaku, Y., Onodera, S., & Ikejima, T. (2020). Silibinin ameliorates STZ-induced impairment of memory and learning by up-regulating insulin signaling pathway and attenuating apoptosis. *Physiology & Behavior*, 213, 112689. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112689>
- Manto, M., & Marmolino, D. (2009). Cerebellar ataxias. *Current Opinion in Neurology*, 22(4), 419-429. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832b9897>
- Mazzonetto, P. C., Ariza, C. B., Ocanha, S. G., de Souza, T. A., Ko, G. M., Menck, C. F. M., Massironi, S. M. G., & Porcionatto, M. A. (2019). Mutation in NADPH oxidase 3 (NOX3) impairs SHH signaling and increases cerebellar neural stem/progenitor cell proliferation. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1865(6), 1502-1515. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2019.02.022>
- O'Malley J. A. (2022). Diagnosing common movement disorders in children. *Continuum*, 28(5), 1476–1519. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001187>
- Ranjbar, H., Soti, M., Janahmadi, M., Kohlmeier, K. A., Sheibani, V., Ahmadi-Zeidabadi, M., & Shabani, M. (2022). Modulation of the CB1 cannabinoid receptor has potential therapeutic utility in the 3-acetylpyridine cerebellar ataxia rat model. *Experimental Brain Research*, 240(9), 2339-2348. <https://doi.org/10.1007/s00221-022-06415-6>
- Rosenthal L. S. (2022). Neurodegenerative cerebellar ataxia. *Continuum*, 28(5), 1409–1434. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001180>
- Saeidikhoo, S., Ezi, S., Khatmi, A., Aghajanpour, F., Soltani, R., Abdollahifar, M. A., Jahanian, A., & Aliaghaei, A. (2020). Effect of sertoli cell transplantation on reducing neuroinflammation-induced necroptosis and improving motor coordination in the rat model of cerebellar ataxia induced by 3-acetylpyridine. *Journal of Molecular Neuroscience*, 70(7), 1153-1163.

- <https://doi.org/10.1007/s12031-020-01522-x>
- Sbarouni, E., Georgiadou, P., & Voudris, V. (2011). Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(2), 177–184. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.037>
- Shevtsova, A., Gordiienko, I., Tkachenko, V., & Ushakova, G. (2021). Ischemia-modified albumin: origins and clinical implications. *Disease Markers*, 2021, 1-18. <https://doi.org/10.1155/2021/9945424>
- Simonyi, A., Serfozo, P., Lehmidi, T. M., Cui, J., Gu, Z., Lubahn, D. B., Sun, A. Y., & Sun, G. Y. (2012). The neuroprotective effects of apocynin. *Frontiers in Bioscience*, 4(6), 2183–2193. <https://doi.org/10.2741/535>
- Tahtacı, M., Başaran, M., Köseoğlu, H., Yildirim, F., Ahmedova, P., Akin, F., Alişık, M., Bolat, A., Kivrakoğlu, F., Erel, Ö., & Ersoy, O. (2019). Karaciğer fibrozisli olgularda serum iskemi modifiye albüminin değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 19(1), 21-24. <https://doi.org/10.17941/agd.723299>
- Torres-Ramos, Y., Montoya-Estrada, A., Cisneros, B., Tercero-Pérez, K., León-Reyes, G., Leyva-García, N., Hernández-Hernández, O., & Magaña, J. J. (2018). Oxidative stress in spinocerebellar ataxia type 7 is associated with disease severity. *The Cerebellum*, 17(5), 601-609. <https://doi.org/10.1007/s12311-018-0947-0>
- van der Heijden, M. E., & Sillitoe, R. V. (2021). Interactions between purkinje cells and granule cells coordinate the development of functional cerebellar circuits. *Neuroscience*, 462, 4-21. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.06.010>
- Wecker, L., Marrero-Rosado, B., Engberg, M. E., Johns, B. E., & Philpot, R. M. (2017). 3-Acetylpyridine neurotoxicity in mice. *NeuroToxicology*, 58, 143-152. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.11.010>
- Xiang, J., He, L., Pen, T., & Wei, S. (2023). Ischemia modified albumin can act as an independent predictor of inhospital mortality in patients with acute aortic dissection. *Scientific Reports*, 13(1), 343. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-27659-4>
- Yu, J., Weiwer, M., Linhardt, R., & Dordick, J. (2008). The role of the methoxyphenol apocynin, a vascular nadph oxidase inhibitor, as a chemopreventative agent in the potential treatment of cardiovascular diseases. *Current Vascular Pharmacology*, 6(3), 204-217. <https://doi.org/10.2174/157016108784911984>