

Amyotrofik Lateral Skleroz Patofizyolojisi ve Tedavi Yaklaşımları

Pathophysiology and Treatment Approaches of Amyotrophic Lateral Sclerosis

Zeynep YILDIRIM^{1*}
ORCID: 0000-0003-4192-8887
Dicle Naz TOKTAŞ^{2,4}
ORCID: 0000-0002-8165-8618
Öznur DEMİR^{2,4}
ORCID: 0000-0003-4079-7600
Zülfıye GÜL³
ORCID: 0000-0002-8872-0074
Burcu ŞEN²
ORCID: 0000-0002-2720-9686

¹Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Istanbul, Turkey

²Istanbul University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy, Istanbul, Turkey

³Bahçeşehir University, Faculty of Medicine, Department of Pharmacology, Istanbul, Turkey

⁴Istanbul University Health Sciences Institute, Department of Pharmacognosy, Istanbul, Turkey

Corresponding author:
Zeynep YILDIRIM
Istanbul University, Faculty of Pharmacy,
Istanbul, Turkey
E-mail: zeynep.yildirim@ogr.iu.edu.tr
Tel: +90 212 440 00 00 - 13582

Received date : 29.01.2022
Accepted date : 14.02.2023

DOI: [10.52794/hujpharm.1064372](https://doi.org/10.52794/hujpharm.1064372)

ÖZET

Ülkemizde her yıl 1500 ile 4500 kişiye tanısı konulan ALS ilerleyici kas fonksiyon kaybı ile kendini gösteren ölümcül bir nörodejeneratif hastalık olarak bilinmektedir. Günden güne bireylerin kendi temel ihtiyaçlarını dahi tek başına karşılayamadığı bu hastalığın patogeneğinde glutamat eksitotoksitesi ve genetik faktörler en önemli etmenler olarak görülmektedir. Birçok semptomatik ve tedaviye yönelik ilaç araştırmaları devam etse de tedavi protokolünde yalnızca FDA onaylı riluzol ve edaravon yer almaktadır. Bunun yanı sıra hem hastalığın önlenmesi ve tedavi edilmesi hem de semptomların iyileştirilmesi ve hastaların yaşam kalitesinin artırılmasında hücre bazlı tedavilerden ve fitoterapiden de yararlanılmaktadır. Bu çalışma ile ALS hastalığının patogeneğine, tedavisine ve tedavisindeki gelişmelere yer verilerek ilaçların tedavi potansiyelleri incelenmiş ve yeni çalışmalara yol göstermesi amacıyla bir değerlendirme hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Amyotrofik lateral skleroz, nörodejenerasyon, patogeneze, riluzol

ABSTRACT

ALS, which is diagnosed in 1500 to 4500 people every year in our country, is a fatal neurodegenerative disease manifested by progressive loss of muscle function. Glutamate excitotoxicity and genetic factors are seen as the most critical factors in the pathogenesis of this disease, where individuals cannot even meet their own basic needs day by day. Although research on many symptomatic and therapeutic drugs continues, only FDA-approved riluzole and edaravone are included in the treatment protocol. In addition, cell-based therapies and phytotherapy are also used to prevent and treat the disease, improve symptoms and increase the quality of life of patients. In this study, the pathogenesis of ALS disease, its treatment, and the development of the treatment were included, the treatment potentials of drugs were examined and an evaluation was prepared to guide future studies.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, neurodegeneration, pathogenesis, riluzole

GİRİŞ

İlk olarak on dokuzuncu yüzyılda Charcot tarafından tanımlanan Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS), genellikle üç ile beş yıllık bir sağkalım ile seyreden, sürekli ilerleyici bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmaktadır. Tedavisi ve etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalık özellikle üst ve alt motor nöronların kalıcı fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Patogenezinde rol oynadığı düşünülen başlıca etmenler ise genetik faktörler, oksidatif stres, glutamat eksitotoksitesisi, mitokondriyal disfonksiyon, aksonal iletim bozukluğu, nöroenflamasyon, RNA bozuklukları, nörotrofik faktörler, organeller arası işlev bozukluğu, sinyal yollarında bozukluk ve metabolik değişikliklerdir. Olguların %90-95'i sporadik iken %5-10'u otozomal dominant geçişli olmakla beraber hastalık erkeklerde daha sık görülmektedir. Sık görülen semptomlar arasında fasikülasyon, kas krampları veya kas sertliği, kol veya bacakları etkileyen kas güçsüzlüğü, konuşmada bozulma veya nazal konuşma, disfaji, anksiyete ve depresyon yer almaktadır. Bununla birlikte, bazı ALS hastalarında ilk görülen semptomlar arasında kilo kaybı ve duygusal değişiklikler de rapor edilmiştir. Belirtilerin ortaya çıkma sırası ve hastalığın ilerlemesi kişiden kişiye değişse de son aşamasında hastalar hareket edemez hale gelmektedir. ALS hastasının bakımında hastanın genel durumunun izlenmesi, hazırlanan çok yönlü bakımın koordinasyonu ve iletişimin sürdürülmesi, hasta ve bakım verenlere psikolojik destek sağlanması, gereksinimleri doğrultusunda gerekli eğitimin verilmesi, semptom kontrolü ve bakımın devamlılığının sağlanması önem taşımaktadır [1-5]. Yıllara göre yapılan bir araştırmada ALS insidansının yüz binde 0,6-3,8 iken prevalansının yüz binde 4,1-8,4 arasında değiştiği belirtilmektedir [6,7]. ALS hastalığının fenotipleri genellikle başlangıç yerine göre sınıflandırılmaktadır. Yapılan bir çalışmada hastaların %65'i uzuvlarda görülen semptomları gösterirken %30'u dizartri veya disfaji şeklinde bulbar disfonksiyon semptomları göstermektedir. Hastaların %5'inde ise başlangıçta solunumla ilgili semptomlar ortaya çıkmaktadır [8]. ALS hastalığının kısıtlanmış fenotipleri arasında birincil lateral skleroz, progresif kas atrofisi, progresif bulber felci (beyin sapında meydana gelen nöron kaybı), Flail Kol Sendromu (Vulpian Bernhard Sendromu) ve Flail Bacak Sendromu yer almaktadır [9,10]. ALS hastalığı için kesin bir tanı testi bulunmamakla birlikte hastalığın bazı evrelerinde tanı için de yeterli bulgu elde edilemediği du-

rumlar olabilmektedir. Bununla birlikte bu hastalığı akla getiren laboratuvar testleri ile görüntüleme çalışmalarının sonuçlarının bir arada değerlendirilmesi ile tanıya gidilmektedir. Tipik ALS hastası olan bireylerin laboratuvar testleri ise eritrosit sedimentasyon hızı, serum ve idrar protein elektroforezi, tiroit fonksiyon testleri, serum kalsiyum ve fosfat ölçümlerini içermektedir [10,11]. Hastalığın tanısında en önemli yardımcı yöntem elektrodagnostik çalışmalardır. Elektromiyografi, ALS'nin ayırt edici özelliği olan alt motor nöron kaybını belirleyebilmektedir [12]. Beyin ve omuriliğin manyetik rezonans görüntüsünün değerlendirilmesi, ALS'yi taklit eden sendromları ALS hastalığından eradike etmek için etkili nörogörüntüleme tekniği olarak görülmektedir [13,14].

Patogenezinde önde gelen etmenler arasında genetik faktörler ve glutamat eksitotoksitesisi yer almaktadır [3]. ALS'den sorumlu mutasyonlu ana genler C9ORF72, SOD1, TDP-43, FUS, OPTN, VCP, UBQLN2 ve PFN1'dir [15]. Dünya çapında ailesel frontotemporal demans ve ALS hastalığının en yaygın nedenlerinden biri olarak C9ORF72 genindeki genişlemeler gösterilmektedir [16]. Bakır/çinko-süperoksit dismutaz (SOD1) enziminde meydana gelen mutasyonları ise kalıtsal ve ailesel ALS'li hastaların %20'sinde tanımlanmıştır. SOD1-1 geninde görülen bu mutasyonlar serbest radikal hasarına karşı hücreyi korumasız bırakması ile birlikte apoptozu teşvik etmesiyle ALS hastalığında önemli bir neden olarak öne çıkmaktadır [17,18]. Bu mutasyonlara ek olarak, Trans-Aktivasyon-Yanıt-DNA bağlayıcı protein-43 (Trans-Activation-Response-DNA; TDP-43) mutasyonlarının yol açtığı anormal protein (ubikuitin) agregatları oluşumunun ALS hastalarında fazla miktarda olduğu görülmüştür [19,20].

Genetik faktörlerin yanı sıra hastalığın meydana gelmesinde, merkezi sinir sisteminde bulunan nörotansmitter ve nöromedyatör düzeylerindeki değişiklikler de rol oynamaktadır. Merkezi sinir sistemindeki temel uyarıcı nörotansmitter olan glutamatın eksitotoksitesisi bu hastalığın etiyopatogenezindeki en güçlü hipotez olduğundan bu mekanizma üzerinden etki gösteren FDA onaylı riluzol en sık kullanılan ilaçlardandır [21]. Bunların dışında hastalığın ilerlemesine katkıda bulunan mekanizmalar arasında mitokondriyal disfonksiyon, enerji metabolizma bozuklukları, kalsiyum hemostazi, nöroenflamasyon, motor nöron hasarı, salgı yolu stresi ve bağırsak mikrobiyotası gösterilmektedir [22-27]. Bu derlemede

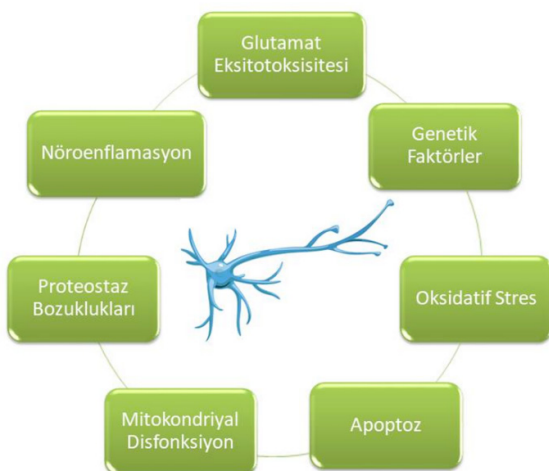
ALS hastalığının patogenezinine, tedavisine ve devam eden ilaç çalışmalarına yer verilerek ilaçların tedavi potansiyelleri incelenmiştir. Böylelikle yeni çalışmalara yol göstermesi amacıyla bir değerlendirme hazırlanmıştır.

MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada Science Direct, PubMed ve Google Akademik veritabanlarından yararlanılarak “amyotrophic lateral sclerosis” (amyotrofik lateral skleroz) anahtar kelimesinin yanına “disease” (hastalık), “patients” (hastalar), “symptoms” (semptomlar), “diagnosis” (teşhis), “epidemiology” (epidemioloji), “pathology” (patoloji), “pathophysiology” (patofizyoloji), “pathogenesis” (patogenez), “genes” (genler), “mechanism” (mekanizma), “pharmacotherapy” (farmakoterapi), “herbal” (bitkisel), “plant” (bitki), “phytotherapy” (fitoterapi) anahtar kelimeleri sırayla konularak veritabanlarında arama yapıldıktan sonra benzer olarak “amyotrophic lateral sclerosis” (amyotrofik lateral skleroz) anahtar kelimesinin yanına ayrı ayrı ilaç isimleri eklenerek literatür taraması gerçekleştirilmiştir. Belirtilen anahtar kelimeler kullanılarak tüm yılları kapsayacak şekilde yapılan literatür taraması ile ulaşılan 1971-2021 yılları arasında yayınlanmış çalışmalar kullanılmıştır.

SONUÇ

Özellikle üst ve alt motor nöronların kalıcı fonksiyon kaybı ile karakterize olan ALS hastalığının patogenezinde yer alan faktörler Şekil 1’de gösterilmektedir.



Şekil 1: ALS patogenezinde yer alan faktörler

ALS'nin etiopatogenezindeki rolü büyük olan glutamat eksitotoksitesi üzerinden etki gösteren riluzol tedavide sık tercih edilmektedir. Bunun yanı sıra farklı mekanizmalarla etki eden gerek semptomatik gerekse tedaviye yönelik birçok ilaç çalışması da literatürde yer almaktadır.

Antiglutamam/Antieksitotoksik İlaçlar

Merkezi sinir sisteminin en önemli uyarıcı nörotransmitter olan glutamat beyin fonksiyonlarında önemli bir rol oynamakta iken yüksek konsantrasyonlarda kalsiyum aşırı yüklenmekte ve glutamatın nörotoksik etkisi ortaya çıkmaktadır. Kalsiyumun hücre içi konsantrasyonundaki bu değişimle proteaz aktivasyonu, mitokondriyal disfonksiyon ve reaktif oksijen türlerinde artış meydana gelmekte ve nöronal hücre ölümü de görülmektedir. ALS tedavisinde glutamaterjik iletimi kesintiye uğratarak ve glutamat konsantrasyonunu azaltarak motor nöronların eksitotoksikite kaynaklı dejenerasyona karşı korunması hedeflenmektedir [28-30]. Nörodejenerasyonda önemli bir rolü olan bu mekanizmayı hedefleyen birçok ilaç çalışmaları Tablo 1’de yer almaktadır.

Antiapoptotik İlaçlar

Apoptoz, çeşitli yollarla kontrollü hücre ölümüne yol açmakta olup motor nöron dejenerasyonundan sorumlu mekanizmalar arasında sayılmaktadır. Yapılan çalışmalar (Tablo 2) ALS'nin bir nedeni olan bakır/çinko-süperoksit dismutazdaki (SOD1) mutasyonların, apoptozu teşvik ederek hastalığı indüklediğini öne sürmektedir. Apoptozun kontrolünde yer alan faktörler arasında genetik düzenlemelerin yanı sıra ölüm reseptörleri, kaspazlar, Bcl-2 onkoprotein ailesi, apoptoz proteinlerinin inhibitörleri (IAP'ler), p53 tümör baskılayıcı protein ve apoptozla ilgili moleküller bulunmaktadır. ALS’de bu mekanizmanın daha iyi anlaşılması ile potansiyel nöroprotektif etkili terapötik ajanların geliştirilmesine olanak sağlayabileceği düşünülmektedir [57,58].

Antioksidan İlaçlar

Reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi ile oksidatif stres meydana gelmekte ve bu durum apoptoz veya nekroz yoluyla nöron ölümüne sebep olmaktadır. Bu mekanizmanın ALS hastalığının da dahil olduğu

Tablo 1. Antiglutamaterjik/Antieksitotoksik mekanizma ile etki eden ilaçlar [31-56]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
Riluzol	Glutamaterjik nörotransmisyon	FDA onaylı
L-arjinin	Motor nöronları glutamat eksitotoksik hasardan koruyucu etki	Preklinik
2-(Fosfonometil) pentandioik asit (2-PMPA) ve GPI 5693	NAALADaz (N-asetillenmiş alfa bağlantılı asidik peptidaz) inhibitörleri-glutamaterjik üretimini ve aynı anda glutamat salımını azaltarak nöroproteksiyon	Preklinik
Gasiklidin	NMDA reseptörüne antagonist etki	Preklinik
Valproik asit	Glutamaterjik eksitotoksitesini önleyici etki	Preklinik
Verapamil	Ca ²⁺ kanal blokasyonu	Preklinik
L-treonin	-	Faz 1*
D vitamini	Oksidatif stresi önleyici etki	Faz 1*
Perampanel	AMPA reseptörüne antagonist etki	Faz 2
Dekstrometorfan ve kinidin kombinasyonu	Konuşma veya yutma işlevini iyileştirici	Faz 2
Sodyum fenilbütirat (HDAC inhibitörü)	Histon asetilasyonunu arttırıcı etki	Faz 2
Pimozit	Ca ²⁺ kanal blokasyonu	Faz 2
Nimodipin	Ca ²⁺ kanal blokasyonu	Faz 2*
Lamotrijin	Glutamaterjik salınımının inhibisyonu, Na ⁺ kanal blokasyonu	Faz 2*
Meksiletin	Sodyum kanal blokasyonu/ kas krampları üzerinde etki	Faz 2*
Talampanel	AMPA reseptörüne antagonist etki	Faz 2*
Metilkobalamin	Homosistein seviyelerinde düşüş	Faz 2/3*
Memantin	NMDA reseptörüne antagonist etki	Faz 2/3*
ONO-2506	Reaktif astrositozu inhibe edici etki	Faz 3
Seftriakson	Gen aktivasyonu yoluyla glutamat taşıyıcısı GLT1'in ekspresyonu	Faz 3*
Gabapentin	Glutamaterjik sentezinin inhibisyonu, Ca ²⁺ kanal blokasyonu	Faz 3*
Topiramet	Nöronlardan glutamat salınımının inhibisyonu ve AMPA reseptörlerinin blokasyonu	Faz 3*
Dallı zincirli amino asitler (BCAA) (L-lösin, L-izolösin ve L-valin)	-	Faz 3*

*: Başarısız olan çalışmaları ifade etmektedir.

birçok nörodejeneratif hastalığın patogeneğinde rol oynadığı bilinmektedir (Tablo 3). Doğal antioksidanların (özellikle E vitamini ve polifenollerin) nöronal ölümü engelleyebildiğini dolayısıyla nörodejeneratif hastalıklarda terapötik etkinliklere sahip olabileceği gösterilmiştir. Edaravon ise FDA onayı bulunan ve

güvenli olduğu kanıtlanmış bir ilaç olmakla birlikte ALS hastalarında oksidatif stresi azaltarak fonksiyonel motor bozukluklarının ilerlemesini yavaşlatarak etki göstermektedir [64,65].

Tablo 2. Antiapoptotik mekanizma ile etki eden ilaçlar [59-63]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
Dasatinib	Apoptozla ilişkili c-Abl geninin inhibisyonu	Preklinik
Melatonin	Kaspaz-1/sitokrom c/kaspaz-3 yolunu inhibe edici ve MT1 ekspresyonunu azaltıcı etki	Preklinik
Eritropoietin	SOD1 ekspresyonunun induksiyonu	Faz 2
İndinavir	HIV proteaz inhibisyonu/Retroviral enfeksiyonun inhibisyonu	Faz 2/3
TCH346 (Omigapil)	Antiapoptotik etki	Faz 2/3*

*: Başarısız olan çalışmaları ifade etmektedir.

Tablo 3. Antioksidan mekanizma ile etki eden ilaçlar [64, 66-84]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
Edaravon	Serbest radikal süpürücü etki	FDA onaylı
Dehidroepiandrosteron (steroit)	-	Preklinik
Lipofilik metal şelatörleri DP-109 ve DP-460	Reaktif astrositöz ve mikrogliozu, tümör nekroz faktörü - α ve α - sinükleini azaltıcı etki	Preklinik
M30 ve HLA20 (Multimodal demir şelatlayıcı ilaçlar)	NSC-34 nörojenezini induksiyonu	Preklinik
D-penisilamin	Bakır şelasyonu	Preklinik
Aeol-10150	Peroksinitrit ve diğer zararlı oksidanları süpürücü etki	Faz 1
İnosin	-	Faz 2
EPI-589	-	Faz 2a
E vitamini	Radikal oksijen tutucu etki	Faz 2*
Kreatin	Mitokondriyal ATP üretiminde artış	Faz 2*
Koenzim Q10	Radikal oksijen tutucu etki, mitokondriyal elektron taşıma zincirinde kofaktör	Faz 2*
Selejilin	Seçici bir monoamin oksidaz B inhibisyonu	Faz 2*
Rasajilin	Monoamin-oksidad B inhibisyonu	Faz 2*
N-asetil-1-sistein (NAC)	Serbest radikal hasarını önleyici etki	Faz 2*
Bromokriptin	Dopamin D2 reseptör agonisti, tümör nekroz faktörü- α salımında azalma	Faz 2a
Dekspramipeksol	Mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenegini engelleyici etki	Faz 3*

*: Başarısız olan çalışmaları ifade etmektedir.

Antienflamatuvar ve İmmünomodülatör İlaçlar

Nöroenflamasyon ALS hastalığının ilerlemesinin önemli bir aracısı olarak giderek daha fazla tanın-

makta olup mikroglia, astroglia, infiltre periferik monositler ve lenfositler bu süreçte göz önünde bulundurulmaktadır. Hastalığın erken evresinde vücudun doğal antienflamatuvar ve nöroprotektif faktörleri nispeten etkili iken ilerleme devam ettikçe enflamasyon önlenemeyip nörotoksik hale gelmek-

tedir. Böylece motor nöronlar birçok mekanizma aracılığı ile hasar alabilmektedir. Dejenere olmuş motor nöronlar, merkezi sinir sistemini çevreleyen glial hücrelerin yanı sıra doğuştan ve adaptif bağışıklık hücreleri tarafından salgılanan tehlike sinyalleri ile enflamasyon oluşumunu indüklemektedir. Bununla beraber düzenleyici T lenfositlerinin sayısı hastalık ilerledikçe azalır işlevsiz hale gelmektedir. Tedavide bu lenfositlerin pasif transferi veya bir IL-2/IL-2 monoklonal antikor kompleksi yoluyla sayılarının artırılmasının olumlu sonuçları olduğunu gösteren çalışmalar hastalığın ilerlemesini yavaşlatma açısından umut vadetmektedir (Tablo 4) [24].

Nörotrofik Faktörler

ALS'nin patolojik özelliklerinden biri olan nörotrofik faktörlerin azalması, birçok nörotrofik faktörün ALS tedavisi için aday ajanlar olarak kullanılma ihtimalini akla getirmektedir. Nörotrofin ailesinden olan beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) sinir sisteminde nöronların yaşam fonksiyonlarının sürdürülmesinde görev almaktadır. Merkezi sinir sisteminde nöronların gelişmesi ve yenilenmesinde kilit rol oynayan BDNF, aynı zamanda önemli sinir yollarının sağlıklı olmasını ve fizyolojik fonksiyonlarının devamlılığını sağlamalarında yardımcı olmaktadır. Sinir sisteminde nöronların sağkalımını desteklemesi ve nöronal fonksiyonları olumlu yönde etkilemesinden dolayı nörodejeneratif hastalıklarda tedavi potansiyelleri bulunan BDNF ve diğer nörotrofik faktörler araştırılmaktadır (Tablo 5) [117].

Mitokondriyal Fonksiyon Modülatörü/

Mitokondriyal Koruyucu İlaçlar

Mitokondrinin; ALS hastalarında ve hastalık modellerinde başlıca mitokondriyal disfonksiyon, serbest radikallerin oluşumu, anormal kalsiyum homeostazi, yanlış katlanmış proteinlerin birikimi ve motor nöronların ölümüne yol açarak ALS patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir [23,128]. Mitokondriyal işlevi iyileştirdiği düşünülen terapötik ajanların içerisinde sadece oleksosim ileri faz çalışmaları aşamasında bulunmaktadır (Tablo 6).

Otofajiyi İndükleyen İlaçlar

ALS modellerinde yapılan araştırmalar, protein agregatlarının ve hasarlı organellerin lizozomal bozun-

masından sorumlu ve hücrel homeostaza katkıda bulunan otofaji sürecinin ALS patogenezinde rol alan SOD1 gibi çeşitli gen mutasyonları sonucu engellendiğini göstermektedir [20]. Protein agregatlarının ve hasarlı organellerin ortadan kaldırılması ile hücrel homeostaza katkıda bulunan otofaji süreci SOD1 gibi çeşitli ALS patogenezinde görülen gen mutasyonları ile engellenmektedir. Bu mekanizmayı hedefleyen ilaçlar (Tablo 7) lizozomal bütünlüğü koruyarak veya otofajik süreci destekleyerek nöronlardaki toksik protein kümelerinin birikimini ortadan kaldırmayı hedeflemektedir [20].

Protein Homeostazını Geri Kazandıran İlaçlar

Hücrelerin sağlığı ve hayatta kalması için gerekli görülen protein homeostazi (proteostaz), protein kümeleneşinin önlenmesi ve hücrenin ömrü boyunca proteom sağlığını sürdürmesi için çalışan karmaşık bir proteostaz ağı gerektirmektedir. Proteostazın çökmesi, ALS dahil olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalığın etiolojisinde rol oynamaktadır. ALS'deki farklı protein agregatlarının moleküler özelliklerinin ve dağılımının spesifik genetik değişikliklerle bağlantılı olabileceği de düşünülmektedir [140,141]. Bu nedenle proteostazi geri kazandırma mekanizması da terapötik ajan araştırmalarında öne çıkmaktadır (Tablo 8).

Antiviral İlaçlar

ALS ile poliomiyelit hastalığının histopatolojik ve nöroanatomi bulgularındaki belirgin benzerlikler viral enfeksiyonların (özellikle retrovirüsler) da bu hastalıkta rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Belirgin bir tedavi seçeneği olmaması nedeniyle antiretroviral aktiviteye sahip yeni terapötik ajanların keşiflerinin hastalığın tedavisi için yararlı olacağını altı çizilmektedir [147]. Fakat literatürde başta antiretroviral olmak üzere antiviral etkinlikte yalnızca dört ilaca rastlanmış olup Triumeq® ilacı faz 2a aşamasında başarılı olmasına rağmen Isoprinosine® faz 3 aşamasında, guanidin ve interferon α ise faz 2 aşamasında başarısız bulunmuştur [148-151].

Diğer Terapötik Ajanlar

Yukarıda ele alınan mekanizmaları saptanan ve araştırmaları devam eden terapötik ajanların yanı sıra bunlardan farklı aktiviteleri saptanan ve faz çalışma-

Tablo 4. Antienflamatuvar ve İmmünomodülatör mekanizmaları ile etki eden ilaçlar [85-116]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
N-asetil-L-triptofan	Hücre ölüm yolları ve enflamasyonun inhibisyonu	Preklinik
2B3-201 (lipozomal metilprednizolon)	-	Preklinik
JGK-263	Glikojen sentaz kinaz 3 (GSK-3) inhibisyonu, apoptozu azaltıcı nöroprotektif etki	Preklinik
Melittin	Enflamasyonun inhibisyonu	Preklinik
CC100	Kafeik asit fenetil ester, NF - κ B ve MAPK sinyalleri baskılayıcı etki	Faz 1
DNL747	RIPK1 inhibisyonu	Faz 1
Anakinra	IL-1 reseptörüne antagonist etki	Faz 1
AP-101	-	Faz 1 [#]
IL-2	Düzenleyici T lenfositlerini güçlendirici etki	Faz 2 [#]
Düzenleyici T lenfosit	-	Faz 2 [#]
RNS60	Nöroprotektif etki	Faz 2 [#]
Kolşisin	TDP-43 birikiminin blokasyonu, HSPB8 ve birkaç otofaji oyuncunun ekspresyonu	Faz 2 [#]
IC14	-	Faz 2 [#]
Basiliximab, Metilprednizolon, Prednizon ve Takrolimus, Mikofenolat mofetil kombinasyonu	IL-2 düzeylerinde immünosupresyon ile artış	Faz 2 [*]
Selekoksisib	Seçici bir siklooksijenaz-2 inhibisyonu, astrositik glutamat salınımını baskılayıcı etki	Faz 2 [*]
Talidomit	TNF-alfa üretimini inhibisyonu	Faz 2 [*]
Glatiramer	T hücresi aracılı bağışıklığı arttırıcı etki	Faz 2 [*]
Azatioprin	Pürin sentezinin blokasyonu	Faz 2 [*]
Siklofosfamid	İmmünosupresif etki	Faz 2 [*]
İntravenöz immünoglobulin	İmmünosupresif etki	Faz 2 [*]
Fasudil	ROCK inhibisyonu	Faz 2a
Pentoksifillin	Fosfodiesteraz inhibisyonu	Faz 3
Masitinib	CSF-1R/c-kit inhibisyonu, mikroglial aktivasyonu ve çoğalmayı baskılayıcı etki	Faz 3 [#]
Minosiklin	Proenflamatuvar mikroglial aktivasyonu baskılayıcı etki	Faz 3 [*]
İnterferon beta-1a	-	Faz 3 [*]
Toplam lenfoit ışınlama (TLI)	İmmünosupresif etki	Faz 3 [*]

* : Başarısız olan; # : Devam eden çalışmalarını ifade etmektedir.

Tablo 5. Nörotrofik Faktörler ile etki eden ilaçlar [118-127]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
HGF	Glutamaterjik nöron toksisitesini azaltıcı	Preklinik
GDNF	Motor nöron kaybını önleyici	Preklinik
VEGF (sNN0029)	Nöroprotektif etki	Faz 1/2
VM202	HGF'nin ekspresyonu	Faz 1/2
TRH	-	Faz 3*
CNTF	Motor nöron hücre ölümünü azaltıcı	Faz 2/3*
BDNF	Motor nöron hücre ölümünü azaltıcı	Faz 3*
IGF-1	-	Faz 3*
Xaliproden	Peptit olmayan nörotrofik faktör artırıcı	Faz 3*

HGF: Hepatosit Büyüme Faktörü; GDNF: Glial Hücre Çizgisinden Türetilmiş Nörotrofik Faktör; VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü; CNTF: Siliyer Nörotrofik Faktör; BDNF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör; IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü; TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon. *: Başarısız olan çalışmalar

Tablo 6. Mitokondriyal Fonksiyon Modülatörü/Mitokondriyal Koruyucu mekanizma ile etki eden ilaçlar [129-133]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
GNX-4728	Mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenegini bloke ederek kalsiyum tutma kapasitesini artırıcı etki	Preklinik
Nortriptilin	Sitokrom c salınımını ve kaspaz 3 aktivasyonunu inhibe edici etki	Preklinik
Siklosporin	Kalsinörin ile etkileşim, mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenegini inhibe edici etki	Preklinik
P7C3	-	Preklinik
Oleksosim	Porlardan geçişin mitokondriyal geçirgenlik inhibisyonu	Faz 2/3*

*: Başarısız olan çalışmalarını ifade etmektedir.

Tablo 7. Otofajiyi indükleyen ilaçlar [134-139]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
Karbamazepin	AMPK-ULK1 yolu aracılığıyla otofaji aktivasyonu, motor nöronları ve kasları koruyucu etki	Preklinik
Spermidin	BECN1 geninin uyarılması	Preklinik
Lityum Karbonat	Otofaji indüksiyonu, omurilikte glial proliferasyonu azaltıcı etki	Faz 2
Tamoksifen	Protein kinaz C inhibisyonu	Faz 2
Rapamisin	mTOR inhibisyonu	Faz 2

Tablo 8. Protein homeostazını geri kazandıran mekanizma ile etki eden ilaçlar [142-146]

İlaç Adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
Ritonavir	Proteazom inhibisyonu	Prelinik
Pirimetamin (Daraprim®)	SOD1 seviyesinde düşüş	Faz 1
L-serin	-	Faz 2 [#]
Arimoklomol	Isı şoku protein indüksiyonu	Faz 3

#: Devam eden çalışmaları ifade etmektedir.

Tablo 9. Diğer mekanizmalar ile etki eden ilaçlar [122, 152-181]

İlaç adı	Mekanizma	Faz/Sonuç
KP-100	-	Faz 1
GDC-0134	İkili lösin fermuar kinaz inhibisyonu, c-Jun N-terminal kinaz bağlı stres tepkisini baskılayıcı etki	Faz 1
Reldesemtiv (CK-2127107)	Hızlı iskelet kası troponin aktivasyonu	Faz 2
BIIB078	C9ORF72'yi hedefleyici etki	Faz 1 [#]
BIIB105	Ataksin 2 (ATXN2) adlı protein üretimini azaltıcı etki	Faz 1 [#]
YAM80	-	Faz 2
AMX0035	Isı şoku proteinlerinin yukarı regülasyonu	Faz 3
MD1003	Remiyelinizasyonu destekleyici etki	Faz 2
Ezogabin (Retigabin)	Potasyum kanal açıcı, motor nöron eksitabilitesini azaltıcı etki	Faz 2
EH301	NAD seviyelerini arttırıcı etki	Faz 2
Asetil-L-karnitin	Motor nöron ölümünün inhibisyonu	Faz 2
Tosilizumab	IL-6R'yi hedefleyici etki	Faz 2
NP001	Stabilize edilmiş sodyum klorit formu, NF-κB'yi aşağı regülasyonu	Faz 2
SB509	Vasküler endotelial büyüme faktörü üretimini arttırıcı etki	Faz 2
Metformin	Toksik proteinlerin ekspresyon blokasyonu	Faz 2 [#]
Ozanezumab	Nörit büyümesi inhibitörü A'ya (Nogo-A) karşı antikor etki	Faz 2*
ACTH/Acthar® Gel	ACTH-glukokortikoid salınımını uyarıcı etki	Faz 2*
Pioglitazon	PPAR-γ reseptörüne agonist etki, NF-κB sinyalini baskılayıcı etki	Faz 2*
Deferipron	-	Faz 2/3
CU(II)-ATSM	Ferroptozu inhibe edici etki	Faz 2/3 [#]
GM604	Nöroprotektif etki	Faz 2a
AT-1501	Doğal bir bağışıklık sistemi yolu olan CD40L'nin aktivitesini düzenleyici etki	Faz 2a [#]
Ibudilast	Fosfodiesteraz inhibisyonu, proenflamatuar mikroglial aktivasyonu baskılayıcı etki	Faz 2b/3 [#]
Tauroursodeoksikolik asit (TUDCA)	Mitokondriyal membranın stabilizasyonu veya apoptoz 9'un spesifik yukarı akış hedeflerinin ekspresyonu	Faz 3 [#]
Ravulizumab	Uzun etkili ikinci nesil bir C5 inhibisyonu	Faz 3 [#]
Levosimendan	Özellikle solunum üzerine etki / diyafram nöromusküler etkinliğinde artış	Faz 3
BIIB067	-	Faz 3 [#]
Tirasemtiv (CK-2017357)	Hızlı iskelet kası troponin aktivasyonu	Faz 3*

*: Başarısız olan; #: Devam eden çalışmaları ifade etmektedir.

ları devam eden/tamamlanan ilaç adayları tablo 9'da yer almaktadır.

Semptomatik Tedavi

ALS hastalığının tedavisinde yer alan riluzol ve edaravon, sağkalım süresinde ve günlük yaşam kalitesinde sınırlı bir düzelmeye gösterdiğinden ek tedavilere ihtiyaç duyulmaktadır. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatan, semptomları hafifleten veya hayatta kalma süresini uzatan bu ek tedavilerle ALS'li hastaların ve aile üyelerinin yaşamları üzerinde olumlu etkiler sağlanabilmektedir. ALS hastalığından kaynaklanan bazı semptomlar için ek tedaviler mümkündür. Hastalığın kaslarda meydana getirdiği fasikülasyonlar ve kas krampları gibi bazı kısmi engellenebilir semptomlar için magnezyum, E vitamini, kinin sülfat, karbamazepin ya da fenitoin reçete edilebilmektedir. Spastisite için baklofen, tizanidin, memantin ve tetrazepam; salya akıntısı için amitriptilin, transdermal hiyosin flasterleri, glikopirolat, atropin veya benztropin; patolojik gülme ve ağlama için ise fluvoksamin, amitriptilin, lityum karbonat veya levodopa gibi ek tedavi seçeneklerinin kullanıldığı literatürde kayıtlıdır [182]. Bunların dışında nöropatik ve enflamatuvar ağrılarda sodyum kanal blokajı yoluyla etki eden lakozamit faz1/2; nöronal aşırı uyarılmayı inhibe ederek kramp sıklığını azaltmada etkili ranolazine ise faz 2 çalışmaları tamamlanmıştır [183-185].

Hücre Bazlı Tedaviler

İnsan embriyonik kök hücrelerinden türetilen astrosit (AstroRx®) hücrelerinin transplantasyonunun, aşırı glutamatin yeniden alınması, oksidatif stresin ve diğer toksik bileşiklerin azaltılması ve farklı nöroprotektif faktörlerin salgılanması gibi fizyolojik yetenekleri geri kazandırarak, hastaların kendi astrositlerinin hasarını onaracağı düşünülmektedir. AstroRx® bu hipotez ile faz 1/2a çalışmasında denetlenmektedir [186]. İnsan glial sınırlandırılmış progenitor hücrelerinin (hGRP'ler; Q-Cells®) transplantasyonunun incelendiği faz 1/2a çalışması da hala devam etmektedir [187]. GDNF'yi (CNS10-NPC-GDNF) ekspres eden insan nöral progenitor hücreleri ise faz 1/2a aşamasındadır. Bu hücreler sinir sisteminde birkaç farklı hücre türü haline gelebilen bir tür kök hücredir [188].

Hücre temelli tedavi yaklaşımlarından biri olan mezenkimal kök hücreleri (MSC) nöronlar için güçlü

hayatta kalma faktörleri olan nörotrofik faktörleri doğrudan hasar bölgesine etkili bir şekilde iletmesi beklenen yeni bir terapötik yaklaşımdır. Hastaların kendi kemik iliğinden zenginleştirilmiş, otolog kemik iliği türevi MSC nakline dayanan NurOwn® (MSC-NTF hücreleri) tedavisi olumlu sonuçlar gözlenen faz 2 çalışmasının ardından faz 3 aşamasında çalışılmaktadır. [189]. Bir başka otolog kemik iliği türevi olan kök hücre HYNR-CS inj (BM-MS-C'ler) de faz 2 çalışması ile test edilmiştir. BM-MS-C'lerin proenflamatuvar durumlardan antiinflamatuvar koşullara geçişe aracılık etmesi mekanizması ile olumlu sonuçlar verdiği gözlenmiştir [190].

ALS Hastalığının Tedavisinde Fitoterapinin

Yeri

Bu hastalığa karşı etkili yeni terapötik ajanların keşfi amacıyla yapılan çeşitli araştırmalar tedavide kesin bir sonuç veremeyen sentetik bileşikler yerine doğal kaynaklı bileşikler üzerinde yoğunlaşmıştır. Bir terapötik ajanın ALS hastalığının tedavisinde kullanımını, özellikle hastalığın patogenezinde rol oynayan etki mekanizmaları üzerindeki aktivitelerine bağlıdır. Nitekim hastalığın tedavisinde kullanımı açısından umut vadeden bitkiler incelendiğinde bu bitkilerin de nöroinflamasyon, oksidatif stres, apoptoz ve otofaji gibi ALS'den sorumlu mekanizmalar üzerine etki gösterdiği görülmektedir. *Lavandula dentata* L. çiçeklerinden ve *Origanum syriacum* L. yapraklarından elde edilen uçucu yağların AMPA reseptörleri üzerinde gösterdikleri antagonist etkilerin ALS gibi nörodejeneratif hastalıklarda olumlu sonuçlar gösterebileceği düşünülmektedir [191]. Bunun yanı sıra Geleneksel Çin Tıbbı'nda yer alan bitkisel karışımları da hastalığın tedavisinde kullanımları üzerine araştırılmaktadır. Başlıca *Cistanche deserticola* Y.C. Ma, *Cornus officinalis* Sieb. et Zucc., *Aconitum carmichaeli* Debx., *Cinnamomum cassia* Presl ve *Dendrobium officinale* Kimura et Migo türlerinden hazırlanan bu karışımların etkinlikleri üzerinde yapılan araştırmalar ile bu preparasyonların ALS hastalığına karşı olumlu etkiler ortaya koyduğu kanıtlanmıştır [192]. Bununla birlikte antioksidan etkinliği bilinen alkaloid, flavonoid ve kumarin bileşiklerinin yanı sıra kannabinoit bileşikleriyle berberin ve witaferin A gibi bitkilerden izole edilen çeşitli bileşiklerin de hastalığın önlenmesinde veya tedavisinde kullanılmak amacıyla değerlendirildiği çalışmalar literatürde yer almaktadır [89, 90, 94].

4. TARTIŞMA

Bunun sonucunda FDA onaylı olan iki ilacın (riluzol ve edaravon) sınırlı fayda sağladığının bilinmesi ile birlikte yeni ilaç araştırmalarının çoğunun başarısızlıkla sonuçlandığı görülmektedir. Bunun yanı sıra çeşitli mekanizmalar ile ortaya çıkan ve olumlu sonuçlanan çalışmalar ise gelecekte daha etkili tedavi seçenekleri için umut vadetmektedir. Reaktif astrositozu inhibe ederek etki gösteren ONO-2506; anti-apoptotik etkili indinavir; faz 2 aşamasında olan antioksidan etkili fenilbütirat, inosin, EPI-589 ve bromokriptin; antiinflamatuvar ve immünomodülatör etkili fasudil ve pentoksifillin; faz 2 aşamasında olan otofaji indükleyiciler lityum karbonat, tamoksifen ve rapamisin; protein homeostazını geri kazandırmada etkili arimoklomol; antiretroviral ilaç Triumeq® ve bunların yanı sıra çeşitli mekanizmalar üzerinden etki gösteren YAM80, AMX0035, MD1003, ezogabin, EH301, asetil-l-karnitin, tosilizumab, NP001, retigabin, SB509, metformin, deferipron, CU(II)-ATSM, GM604, AT-1501, ibudilast, tauroursodeoksikolik asit (TUDCA), ravulizumab, levosimendan ve BIIB067 ilaçları da klinik çalışmalarda buldukları aşamalar ile ümit vermektedir.

Çalışmaları devam eden bu ilaçların dışında hastaların yaşam kalitesini yükseltecek yeni tedavilerin ve terapötik ajanların belirlenmesi önem arz etmektedir. Bu noktada tedaviye yardımcı olacak, hastalığın ilerlemesini yavaşlatacak ve tedavideki boşluğu etkin bir şekilde doldurabilecek yeni ilaçların elde edilmesi bir öncelik olarak karşımıza çıkmaktadır. Terapötik ajanların doğal kaynaklardan izole edilen bileşikler ve onların yarı sentetik/sentetik türevlerinin keşfi ile elde edildiği göz önünde bulundurulduğunda bu hastalığın tedavisiyle ilgili geliştirilen stratejilerde doğal kaynaklardan elde edilen sekonder metabolitlerin de yer almasına ve bu yönde çalışmaların ilerletilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Nitekim oksidatif stres, nöroenflamasyon ve kalsiyum sitotoksitesi gibi ALS patogenezinde yer alan mekanizmalara karşı terapötik etkinliği olan bazı bitkiler üzerinde de çalışmalar literatürde mevcuttur.

Yaşam kalitesini oldukça düşüren hastalık tablosuna sahip enflamatuvar hastalıklardan birisi olan ALS'nin gerek tedavisi gerekse beraberinde getirdiği komplikasyonların semptomatik tedavisinde kullanılmak üzere piyasada çeşitli preparatlar olmasına rağmen bu hastalığın tam ve kesin bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle çeşitli sentetik ilaçların farklı klinik

fazlarda araştırmaları sürmekte olup faz 2 çalışmaları bu çalışmaların içerisinde sayıca diğerlerinden üstün olan çalışmalardır. Bununla birlikte sentetik ilaçların kullanımında kısıtlayıcı rol oynayan yan etki profilini göstermeyen veya çok daha az yan etki gösteren ajanların keşfi için de doğal kaynaklar bu araştırmalara konu olabilmektedir. Her ne kadar daha çok sentetik ilaçların klinikte kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etse de var olan tablo incelendiğinde tedavi hedefine ulaşabilmek için başta bitkiler olmak üzere farklı gruplardan ilaç etken maddelerinin potansiyel terapötik ajan kaynağı olarak ele alınmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

Araştırmacıların Katkı Beyanı

Tasarım - Z.Y., D.N.T., Ö.D., Z.G., B.Ş.; Literatür Tarama - Z.Y., D.N.T., Ö.D.; Makale yazımı - Z.Y., D.N.T., Ö.D., Z.G., B.Ş.

Çıkar Çatışması

Yazar, finansal veya başka bir yolla çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKÇA

1. Longinetti E, Wallin AR, Samuelson K, Press Y, Zachau A, Ronnevi LO, Kierkegaard M, Andersen PM, Hillert J, Fang F, Ingree C: The swedish motor neuron disease quality registry. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degener* 2018, 19: 528-537.
2. Palese F, Sartori A, Veriello L, Ros S, Passadore P, Manganotti P, Barbone F, Pisa FE: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Friuli-Venezia Giulia, North-Eastern Italy, 2002-2014: a retrospective population based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis Frontotemporal Degener* 2019, 20: 90-99.
3. Marangoz AD, Erdoğan Ç: Amyotrofik lateral skleroz (ALS) hastalığının patogenezi. *Pamukkale Tıp Dergisi* 2020, 13(2): 477-484.
4. Alankaya N: Amyotrofik lateral skleroz ve bakım. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Nursing-Special Topics* 2016, 2(2): 73-9.
5. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, Burrell JR, Zoing MC: Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* 2011, 377: 942-955.
6. Nelson LM, Topol B, Kaye W, Williamson D, Horton DK, Mehta P, Wagner T: Estimation of the prevalence of amyot-

- rrophic lateral sclerosis in the United States using national administrative healthcare data from 2002 to 2004 and capture-recapture methodology. *Neuroepidemiology* 2018, 51: 149-157.
7. Jun KY, Park J, Oh KW, Kim EM, Bae JS, Kim I, Kim SH: Epidemiology of ALS in Korea using nationwide big data. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2019, 90(4): 395-403.
 8. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E, Beghi E: Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2010, 81: 385-390.
 9. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, Shefner J: A revision of the el escorial criteria. *Informa Healthcare* 2015, DOI: 10.3109/21678421.2015.1049183.
 10. Hardiman O, Van Den Berg LH, Kiernan MC: Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Reviews Neurology* 2011, 7(11): 639-649.
 11. Miller RG, Munsat TL, Swash M, Brooks BR: Consensus guidelines for the design and implementation of clinical trials in ALS. *Journal of The Neurological Sciences* 1992, 169: 2-12.
 12. Daube JR: Elektrodiagnostic studies in amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders. *Muscle & Nerve* 2000, 23(10): 1488-1502.
 13. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman O: Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes. *Archives of Neurology* 2000, 57(1):109-113.
 14. Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, Talbot K: Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology* 2009, 8(1):94-109.
 15. Renton AE, Chiò A, Traynor BJ: State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nature Neuroscience* 2014, 17(1): 17-23.
 16. Rohrer JD, Isaacs AM, Mizielinska S, Mead S, Lashley T, Wray S, Sidle K, Fratta P, Orrell RW, Hardy J, Holton J, Revesz T, Rossor MN, Warren JD: C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurology* 2015, 14: 291-301.
 17. Piro EP: Antioxidant therapy in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2000, 1(4): 5-15.
 18. Vukosavic S, Dubois-Dauphin M, Romero N, Przedborski S: Bax and Bcl-2 interaction in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry* 1999, 73(6):2460-2468.
 19. Ito D, Suzuki N: Conjoint pathologic cascades mediated by ALS/FTLD-U linked RNA-binding proteins TDP-43 and FUS. *Neurology* 2011, 77(17): 1636-1643.
 20. Lee JK, Shin JH, Lee JE, Choi EJ: Role of autophagy in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2015, 1852(11): 2517-2524.
 21. Foran E, Trotti D: Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants & Redox Signaling* 2009, 11(7): 1587-1602.
 22. Tefera TW, Borges K: Metabolic dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis and potential metabolic treatments. *Frontiers in Neuroscience* 2017, 10:611.
 23. Tadic V, Prell T, Lautenschlaeger J, Grosskreutz J: The ER mitochondria calcium cycle and ER stress response as therapeutic targets in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2014, 8:147.
 24. Thonhoff JR, Simpson EP, Appel SH: Neuroinflammatory mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis. *Current Opinion in Neurology* 2018, 31(5):635-639.
 25. Simpson EP, Yen AA, Appel SH: Oxidative stress: a common denominator in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Current Opinion In Rheumatology* 2003, 15(6):730-736.
 26. Nassif M, Matus S, Castillo K, Hetz C: Amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis: a journey through the secretory pathway. *Antioxidants Redox Signaling* 2010, 13(12): 1955-1989.
 27. Quigley EM: Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2017, 17(12): 1-9.
 28. Foran E, Trotti D: Glutamate transporters and the excitotoxic path to motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Antioxidants & Redox Signaling* 2009, 11(7): 1587-1602.
 29. McDonnell ME, Vera MD, Blass BE, Pelletier JC, King RC, Fernandez-Metzler C, Smith GR, Wrobel J, Chen S, Wall BA, Reitz AB: Riluzole prodrugs for melanoma and ALS: design, synthesis, and in vitro metabolic profiling. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 2012, 20(18): 5642-5648.
 30. Zhao H, Ji ZH, Liu C, Yu XY: Neuroprotective mechanisms of 9-hydroxy epinootkatol against glutamate-induced neuronal apoptosis in primary neuron culture. *Journal of Molecular Neuroscience* 2015, 56(4):808-814.
 31. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V, ALS/Riluzole Study Group: A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *The New England Journal of Medicine* 1994, 330(9): 585-591.
 32. Jaiswal MK: Riluzole and edaravone: a tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal Research Reviews* 2019, 39(2): 733-748.
 33. Lee J, Ryu H, Kowall NW: Motor neuronal protection by l-arginine prolongs survival of mutant SOD1 (G93a) ALS mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2009, 384(4): 524-529.

34. Thomas AG, Corse AM, Coccia CF, Wozniak KM, Hartman T, Jada P, Chandran M, Rothstein JF, Dalcanto M, Slusher BS: Naaladase (GCP II) inhibitors protect in models of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Journal of Neurochemistry* 2008, 81:60-63.
35. Gerber YN, Privat A, Perrin FE: Gacyclidine improves the survival and reduces motor deficits in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 2013, 7: 280.
36. Nagańska E, Matyja E, Taraszewska A, Rafałowska J: Protective effect of valproic acid on cultured motor neurons under glutamate excitotoxic conditions. Ultrastructural study. *Folia Neuropathologica* 2015, 53(4): 309-316, DOI: 10.5114/Fn.2015.56545.
37. Blin O, Pouget J, Aubrespy G, Guelton C, Crevat A, Serratrice G: A double-blind placebo-controlled trial of threonine in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology* 1992, 239(2): 79-81.
38. Trojsi F, Siciliano M, Passaniti C, Bisecco A, Russo A, Lavorgna L, Esposito S, Ricciardi D, Monsurrò MR, Tedeschi G, Santangelo G: Vitamin D supplementation has no effects on progression of motor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *European Journal of Clinical Nutrition* 2020, 74(1):167-175.
39. Aizawa H, Kato H, Oba K, Kawahara T, Okubo Y, Saito T, Naito M, Urushitani M, Tamaoka A, Nakamagoe K, Ishii K, Kanda T, Katsuno M, Atsuta N, Maeda Y, Nagai M, Nishiyama K, Ishiura H, Toda T, Kawata A, Abe K, Yabe I, Takahashi-Iwata I, Sasaki H, Warita H, Aoki M, Sobue G, Mizusawa H, Matsuyama Y, Haga T, Kwak S: Safety and efficacy of perampanel for sporadic amyotrophic lateral sclerosis: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *The Lancet* 2020.
40. Smith R, Pioro E, Myers K, Sirdofsky M, Goslin K, Meekins G, Yu H, Wymer J, Cudkowicz M, Macklin EA, Schoenfeld D, Pattee G: Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the nedexta treatment trial. *Neurotherapeutics* 2017, 14(3):762-772.
41. Cudkowicz ME, Andres PL, Macdonald SA, Bedlack RS, Choudry R, Brown Jr RH, Zhang H, Schoenfeld DA, Shefner J, Matson S, Matson WR, Ferrante RJ, The Northeast ALS and The National Va ALS Research Consortiums (Appendix): Phase 2 study of sodium phenylbutyrate in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009, 10(2): 99-106.
42. Ryberg H, Askmark H, Persson LI: A double-blind randomized clinical trial in amyotrophic lateral sclerosis using lamotrigine: effects on CSF glutamate, aspartate, branched-chain amino acid levels and clinical parameters. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003, 108: 1-8.
43. Miller RG, Shepherd R, Dao H, Khramstov A, Mendoza M, Graves J, Smith S: Controlled trial of nimodipine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuromuscular Disorders* 1996, 6(2): 101-104.
44. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, Knox AS, Greenblatt DJ, Atassi N, Graves M, Parziale N, Salameh JS, Quinn C, Brown RH, Distad JB, Trivedi J, Shefner JM, Barohn RJ, Pestronk A, Swenson A, Cudkowicz ME, Mexiletine ALS Study Group: A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology* 2016, 86(16):1474-1481.
45. Shibuya K, Misawa S, Kimura H, Noto Y-I, Sato Y, Sekiguchi Y, Iwai Y, Mitsuma S, Beppu M, Watanabe K, Fujimaki Y, Tsuji Y, Shimizu T, Mizuno T, Nakagawa M, Sawaguchi K, Hanaoka H, Kuwabara S: A single blind randomized controlled clinical trial of mexiletine in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and safety of sodium channel blocker phase II trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2015, 16(5-6):353-358.
46. Paizs M, Tortarolo M, Bendotti C, Engelhardt JI, Siklós L: Tampanel reduces the level of motoneuronal calcium in transgenic mutant SOD1 mice only if applied presymptomatically. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2011, 12(5): 340-344, DOI: 10.3109/17482968.2011.584627.
47. Kaji R, Imai T, Iwasaki Y, Okamoto K, Nakagawa M, Ohashi Y, Takase T, Hanada T, Shimizu H, Tashiro K, Kuzuhara S: Ultra-high-dose methylcobalamin in amyotrophic lateral sclerosis: a long-term phase II/III randomised controlled study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2019, 90, 451-457.
48. De Carvalho M, Pinto S, Costa J, Evangelista T, Ohana B, Pinto A: A randomized, placebo-controlled trial of memantine for functional disability in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2010, 11(5): 456-460.
49. Yamamoto M, Tanaka F, Tatsumi H, Sobue G: A strategy for developing effective amyotrophic lateral sclerosis pharmacotherapy: from clinical trials to novel pharmacotherapeutic strategies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2008, 9(11):1845-1857.
50. Cudkowicz ME, Titus S, Kearney M, Yu H, Sherman A, Schoenfeld D, Hayden D, Shui A, Brooks B, Conwit R, Felsenstein D, Greenblatt DJ, Keroack M, Kissel JT, Miller R, Rosenfeld J, Rothstein JD, Simpson E, Tolhoff-Rubin N, Zinman L, Shefner JM, Ceftriaxone Study Investigators: Safety and efficacy of ceftriaxone for amyotrophic lateral sclerosis: a multi-stage, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2014, 13(11): 1083-1091.
51. Miller RG, Moore DH, Gelinas DF, Dronsky V, Mendoza M, Barohn RJ, Bryan W, Ravits J, Yuen E, Neville H, Ringel S, Bromberg M, Petajan J, Amato AA, Jackson C, Johnson W, Mandler R, Bosch P, Smith B, Graves M, Ross M, Sorenson

- EJ, Kelkar P, Parry G, Olney R: Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2001, 56(7): 843–848.
52. Cudkowicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Brown Jr RH, Johnson H, Qureshi M, Jacobs M, Rothstein JD, Appel SH, Pascuzzi RM, Heiman-Patterson TD, Donofrio PD, David WS, Russell JA, Tandan R, Pioro EP, Felice KJ, Rosenfeld J, Mandler RN, Sachs GM, Brale WG, Raynor EM, Baquis GD, Belsh JM, Novella S, Goldstein J, Hulihan J: A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003, 61(4), 456–464.
 53. Patten SA, Aggad D, Martinez J, Tremblay E, Petrillo J, Armstrong GAB, La Fontaine A, Maios C, Liao M, Ciura S, Wen XY, Rafuse V, Ichida J, Zinman L, Julien JP, Kabashi E, Robitaille R, Korngut L, Parker JA, Drapeau P: Neuroleptics as therapeutic compounds stabilizing neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *JCI Insight* 2017, 2: e97152.
 54. Zhang X, Chen S, Lu K, Wang F, Deng J, Xu Z, Wang X, Zhou Q, Le W, Zhao, Y: Verapamil ameliorates motor neuron degeneration and improves lifespan in the SOD1G93A mouse model of ALS by enhancing autophagic flux. *Aging and Disease* 2019, 10(6):1159.
 55. Andrews, J: Amyotrophic lateral sclerosis: clinical management and research update. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2009, 9(1): 59-68.
 56. The Italian ALS Study Group: Branched-chain amino acids and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1993, 43(12):2466-2466.
 57. Vukosavic S, Dubois-Dauphin M, Romero N, Przedborski S: Bax and Bcl-2 interaction in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry* 1999, 73(6):2460-2468.
 58. Sathasivam S, Ince PG, Shaw PJ: Apoptosis in amyotrophic lateral sclerosis: a review of the evidence. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2001, 27(4):257-274.
 59. Katsumata R, Ishigaki S, Katsuno M, Kawai K, Sone J, Huang Z, Adachi H, Tanaka F, Urano F, Sobue G: C-Abl inhibition delays motor neuron degeneration in the G93a mouse, an animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Plos One* 2012, 7(9): e46185.
 60. Zhang Y, Cook A, Kim J, Baranov SV, Jiang J, Smith K, Cormier K, Bennett E, Browner RP, Day AL, Carlisle DL, Ferrante RJ, Wang X, Friedlander RM: Melatonin inhibits the caspase-1/cytochrome c/caspase-3 cell death pathway, inhibits MT1 receptor loss and delays disease progression in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease* 2013, 55:26-35.
 61. Lauria G, Campanella A, Filippini G, Martini A, Penza P, Maggi L, Antozzi C, Ciano C, Beretta P, Caldiroli D, Ghelma F, Ferrara G, Ghezzi P, Mantegazza R: Erythropoietin in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled study of safety and tolerability. *Informa Healthcare* 2009, 10: 410-415.
 62. Scelsa SN, MacGowan DJL, Mitsumoto H, Imperato T, LeValley AJ, Liu MH, DelBene M, Kim MY: A pilot, double-blind, placebo-controlled trial of indinavir in patients with ALS. *Neurology* 2005, 64(7):1298–1300.
 63. Miller R, Bradley W, Cudkowicz M, Hubble J, Meininger V, Mitsumoto H, Moore D, Pohlmann H, Sauer D, Silani V, Strong M, Swash M, Vernotica E, The TCH346 Study Group: Phase II/III randomized trial of TCH346 in patients with ALS. *Neurology* 2007, 69(8): 776-784.
 64. Yoshino H, Kimura A: Investigation of the therapeutic effects of edaravone, a free radical scavenger, on amyotrophic lateral sclerosis (phase II study). *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2006, 7(4):247-251.
 65. Matteo V, Esposito E: Biochemical and therapeutic effects of antioxidants in the treatment of alzheimer's disease, parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders* 2003, 2(2): 95-107.
 66. Okada M, Yamashita S, Ueyama H, Ishizaki M, Maeda Y, Ando Y: Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicALSci* 2018, 11: 11-14.
 67. Abe K, Aoki M, Tsuji S, Itoyama Y, Sobue G, Togo M, Hamada C, Tanaka M, Akimoto M, Nakamura K, Takahashi F, Kondo K, Yoshino H: Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2017, 16(7), 505-512.
 68. Hayes-Punzo A, Mulcrone P, Meyer M, McHugh J, Svendsen CN, Suzuki M: Gonadectomy and dehydroepiandrosterone (DHEA) do not modulate disease progression in the G93A mutant SOD1 rat model of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2012, 13(3): 311-314.
 69. Petri S, Calingasan NY, Alsaied OA, Wille E, Kiaei M, Friedman JE, Baranova O, Chavez JC, Beal MF: The lipophilic metal chelators DP-109 and DP-460 are neuroprotective in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurochemistry* 2007, 102(3): 991-1000.
 70. Kupersmidt L, Weinreb O, Amit T, Mandel S, Carri MT, Yudim MBH: Neuroprotective and neurotogenic activities of novel multimodal iron-chelating drugs in motor-neuron-like Nsc-34 cells and transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *The FASEB Journal* 2009, 23(11): 3766-3779.
 71. Petri S, Kiaei M, Kipiani K, Chen J, Calingasan NY, Crow JP, Beal MF: Additive neuroprotective effects of a histone dea-

- cetylase inhibitor and a catalytic antioxidant in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease* 2006, 22(1): 40-49.
72. Orrell RW: AEOL-10150 (Aeolus), current opinion in investigational drugs (London, England: 2000) 2006, 7(1): 70-80.
73. Nicholson K, Can J, Macklin EA, Levine-Weinberg M, Breen C, Bakshi R, Grasso DL, Wils AM, Jahandideh S, Taylor AA, Beaulieu D, Ennist DL, Andronesi O, Ratai EM, Schwarzschild MA, Cudkowicz M, Paganoni S: Pilot trial of inosine to elevate urate levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2018, 5(12): 1522-1533.
74. Martinez A, Palomo Ruiz M, Del V, Perez DI, Gil C: Drugs in clinical development for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2017, 26(4): 403-414.
75. Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A: A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of α -tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders* 2001, 2(1): 9-18.
76. Shefner JM, Cudkowicz ME, Schoenfeld D, Conrad T, Taft J, Chilton M, Urbinelli L, Qureshi M, Zhang H, Pestronk A, Caress J, Donofrio P, Sorenson E, Bradley W, Lomen-Hoerth C, Piro E, Reznia K, Ross M, Pascuzzi R, Heiman-Patterson T, Tandan R, Mitsumoto H, Rothstein J, Smith-Palmer T, MacDonald D, Burke D: A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* 2004, 63(9):1656-1661.
77. Rosenfeld J, King RM, Jackson, CE, Bedlack RS, Barohn RJ, Dick A, Phillips LH, Chapin J, Gelinas DF, Lou JS: Creatine monohydrate in ALS: effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009, 9(5): 266-272.
78. Kaufmann P, Thompson JLP, Levy G, Buchsbaum R, Shefner J, Krivickas LS, Katz J, Rollins Y, Barohn RJ, Jackson CE, Tiryaki E, Lomen-Hoerth C, Armon C, Tandan R, Rudnicki SA, Reznia K, Sufit R, Pestronk A, Novella SP, Heiman-Patterson T, Kasarskis EJ, Piro EP, Montes J, Arbing R, Vecchio D, Barsdorf A, Mitsumoto H, Levin B: Phase II trial of Coq10 for ALS finds insufficient evidence to justify phase III†. *Annals of Neurology* 2009, 66(2): 235-244.
79. Kwieciński H, Janik P, Jamrozik Z, Opuchlik A: The effect of selegiline and vitamin e in the treatment of ALS: an open randomized clinical trials. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2001, 35(1): 101-106.
80. Statland JM, Moore D, Wang Y, Walsh M, Mozaffar T, Elman L, Nations SP, Mitsumoto H, Fernandes A, Saperstein D, Hayat G, Herbelin L, Karam C, Katz J, Wilkins HM, Agbas A, Swerdlow RH, Santella RM, Dimachkie MM, Barohn RJ: Rasagiline for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, controlled trial. *Muscle & Nerve* 2019, 59(2):201-207.
81. Louwerse ES, Weverling GJ, Bossuyt PMM: Randomized, double-blind, controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of Neurology* 1995, 52(6): 559-564.
82. Nagata E, Ogino M, Iwamoto K, Kitagawa Y, Iwasaki Y, Yoshii F, Ikeda JE: Bromocriptine mesylate attenuates amyotrophic lateral sclerosis: a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled research in Japanese patients. *Plos One* 2016, 11(3): e0149509.
83. Cudkowicz ME, van den Berg LH, Shefner JM, Mitsumoto H, Mora JS, Ludolph A, Hardiman O, Bozik ME, Ingersoll EW, Archibald D, Meyers AL, Dong Y, Farwell WR, Kerr DA: Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lateral sclerosis (EMPOWER): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Neurology* 2013, 12(11): 1059-1067.
84. Hottinger AF, Fine EG, Gurney ME, Zurn AD, Aebischer P: The copper chelator d-penicillamine delays onset of disease and extends survival in a transgenic mouse model of familial amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neuroscience* 1997, 9(7): 1548-1551.
85. Li W, Fotinos A, Wu Q, Chen Y, Zhu Y, Baranov S, Tu Y, Zhou EW, Sinha B, Kristal BS, Wang X: N-acetyl-L-tryptophan delays disease onset and extends survival in an amyotrophic lateral sclerosis transgenic mouse model. *Neurobiology of Disease* 2015, 80: 93-103.
86. Evans MC, Gaillard PJ, De Boer M, Appeldoorn C, Dorland R, Sibson NR, Turner MR, Anthony DC, Stolp HB: CNS-targeted glucocorticoid reduces pathology in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica Communications* 2014, 2(1): 1-13.
87. Ahn SW, Jeon GS, Kim MJ, Shon JH, Kim JE, Shin JY, Kim SM, Kim SH, Ye IH, Lee KW, Hong YH, Sung JJ: Neuroprotective effects of JGK-263 in transgenic SOD1-G93A mice of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of The Neurological Sciences* 2014, 340(1-2): 112-116.
88. Lee SH, Choi SM, Yang EJ: Melittin ameliorates the inflammation of organs in an amyotrophic lateral sclerosis animal model. *Experimental Neurobiology* 2014, 23(1): 86.
89. Kumar S, Phaneuf D, Julien JP: Withaferin-a treatment alleviates tau DNA-binding protein-43 pathology and improves cognitive function in a mouse model of ftd. *Neurotherapeutics* 2020, 1-11.
90. Urbi B, Owusu MA, Hughes I, Katz M, Broadley S, Sabet A: Effects of cannabinoids in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) murine models: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurochemistry* 2019, 149(2):284-297.
91. Pascuzzi R: Cc100: phase 1 multiple-dose safety and tolerability in subjects with ALS (Cc100b). 2017.

92. Grievink HW, Heuberger JA, Huang F, Chaudhary R, Birkhoff WA, Tonn GR, Mosesova S, Erickson R, Moerland M, Had-dick PC, Searce-Levie K, Ho C, Groeneveld GJ: DNL 104, a centrally penetrant RIPK 1 inhibitor, inhibits RIP 1 kinase phosphorylation in a randomized phase I ascending dose study in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020, 107(2): 406-414.
93. Maier A, Deigendesch N, Muller K, Weishaupt JH, Krannich A, Rohle R, Meissner F, Molawi K, Munch C, Holm T, Meyer R, Meyer T, Zychlinsky A: Interleukin-1 antagonist anakinra in amyotrophic lateral sclerosis-a pilot study. *Plos One* 2015, 10(10): e0139684.
94. Clinical Trials.; 2021 Nisan 25. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03456882> [Internet sitesi]
95. Cudkowicz ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, Zhang H, And-reasson KI, Rothstein JD, Drachman DB, Northeast ALS Consortium: Trial of celecoxib in amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* 2006, 60(1): 22-31.
96. Stommel IW, Cohen JA, Fadul CE, Cogbill CH, Graber DJ, Kingman L, Mackenzie T, Smith JYC, Harris BT: Efficacy of thalidomide for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: a phase II open label clinical trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2009, 10(5-6):393-404.
97. Gordon PH, Doorish C, Montes J, Mosley RL, Diamond B, MacArthur RB, Weimer LH, Kaufmann P, Hays AP, Rowland LP, Gendelman HE, Przedborski S, Mitsumoto H: Randomized controlled phase II trial of glatiramer acetate in ALS. *Neurology* 2006, 66(7): 1117-1119.
98. Mora JS, Genge A, Chio A, Estol CJ, Chaverri D, Hernández M, Marín S, Mascias J, Rodriguez GE, Povedano M, Paipa A, Dominguez R, Gamez J, Salvado M, Lunetta C, Ballario C, Riva N, Mandrioli J, Moussy A, Kinet JP, Auclair C, Dubreuil P, Arnold V, Mansfield CD, Hermine O: Masitinib as an add-on therapy to riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized clinical trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2020, 21(1-2): 5-14.
99. Berry JD, Paganoni S, Atassi N, Macklin EA, Goyal N, Rivner M, Simpson E, Appel S, Grasso DL, Mejia NI, Mateen F, Gill A, Vieira F, Tassinari V, Perrin S: Phase IIa trial of fingolimod for amyotrophic lateral sclerosis demonstrates acceptable acute safety and tolerability. *Muscle & Nerve* 2017, 56(6): 1077-1084.
100. Lingor P, Weber M, Camu W, Friede T, Hilgers R, Leha A, Neuwirth C, Günther R, Benatar M, Kuzma-Kozakiewicz M, Bidner H, Blankenstein C, Frontini R, Ludolph A, Koch JC: ROCK-ALS: protocol for a randomized, placebo-controlled, double-blind phase IIa trial of safety, tolerability and efficacy of the rho kinase (ROCK) inhibitor fasudil in amyotrophic lateral sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2019, 10.
101. Meininger V, Asselain B, Guillet P, Leigh PN, Ludolph A, Lacomblez L, Robberecht W: Pentoxifylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006, 66(1): 88-92.
102. Lindhorst S, Cudkowicz M: Is pentoxifylline safe and effective in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006, 2(7): 364-365.
103. Gordon PH, Moore DH, Miller RG, Florence JM, Verheijde JL, Doorish C, Hilton JF, Spitalny GM, MacArthur RB, Mitsumoto H, Neville HE, Boylan K, Mozaffar T, Belsh JM, Ravits J, Bedlack RS, Graves MC, McCluskey LF, Barohn RJ, Tand-an R: Efficacy of minocycline in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a phase III randomised trial. *The Lancet Neurology* 2007, 6(12): 1045-1053.
104. Clinical Trials.; 2021 Nisan 18. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03039673> [Internet sitesi]
105. Mandrioli J, D'Amico R, Zucchi E, Gessani A, Fini N, Fasano A, Caponnetto C, Chiò A, Dalla-Bella E, Lunetta C, Mazzini L, Marinou K, Sorarù G, de Biasi S, Lo Tartoaro D, Pinti M, Cossarizza A: Rapamycin treatment for amyotrophic lateral sclerosis: protocol for a phase II randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, clinical trial (RAP-ALS Trial). *Medicine (Baltimore)* 2018, 97: e11119.
106. Clinical Trials.; 2021 Nisan 27. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03693781> [Internet sitesi]
107. Thonhoff JR, Beers DR, Zhao W, Pleitez M, Simpson EP, Berry JD, Cudkowicz ME, Appel SH: Expanded autologous regulatory T-lymphocyte infusions in ALS: a phase I, first-in-human study. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation* 2018, 5(4).
108. Clinical Trials.; 2021 Nisan 29. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT04055623> [Internet sitesi]
109. Clinical Trials.; 2021 Nisan 18. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127267> [Internet sitesi]
110. Clinical Trials.; 2021 Nisan 28. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03981536> [Internet sitesi]
111. Fournier CN, Schoenfeld D, Berry JD, Cudkowicz ME, Chan J, Quinn C, Brown RH, Salameh JS, Tansey MG, Beers DR, Appel SH, Glass JD: An open label study of a novel immunosuppression intervention for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2018, 19(3-4): 242-249.
112. Beghi E, Chiò A, Inghilleri M, Mazzini L, Micheli A, Mora G, Poloni M, Riva R, Serlenga L, Testa D, Tonali P, The Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group: A randomized controlled trial of recombinant interferon beta-1a in ALS. *Neurology* 2000, 54(2): 469-474.

113. ALSUntangled Group: ALSUntangled 58: azathioprine. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2020, 1-3.
114. Smith SA, Miller RG, Murphy JR, Ringel SP: Treatment of ALS with high dose pulse cyclophosphamide. Journal of The Neurological Sciences 1994, 124:84-87.
115. Meucci N, Nobile-Orazio E: Intravenous immunoglobulin therapy in amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurology 1996, 243(2):117-120.
116. Drachman DB, Chaudhry V, Cornblath D, Kuncel RW, Pestronk A, Clawson L, Mellits ED, Quaskey S, Quinn T, Calkins A, Order S: Trial of immunosuppression in amyotrophic lateral sclerosis using total lymphoid irradiation. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society 1994, 35(2):142-150.
117. Kazak F, Yarım GF: Beyin kaynaklı nörotrofik faktör. Atatürk Üniversitesi Veteriner Bilimleri Dergisi 2015, 10(2): 120-129.
118. Sun W, Funakoshi H, Nakamura T: Overexpression of HGF retards disease progression and prolongs life span in a transgenic mouse model of ALS. The Journal of Neuroscience 2002, 22(15):6537-6548.
119. Manabe Y, Nagano I, Gazi MSA, Murakami T, Shiote M, Shoji M, Kitagawa H, Abe K: Glial cell line-derived neurotrophic factor protein prevents motor neuron loss of transgenic model mice for amyotrophic lateral sclerosis. Neurological Research 2003, 25(2): 195-200.
120. ALS CNTF Treatment Study Group: A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1996, 46(5): 1244-1249.
121. Zinman L, Cudkowicz M: Emerging targets and treatments in amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet Neurology 2011, 10(5):481-490.
122. Wobst HJ, Mack KL, Brown DG, Brandon NJ, Shorter J: The clinical trial landscape in amyotrophic lateral sclerosis—past, present, and future. Medicinal Research Reviews 2020, 40(4):1352-1384.
123. Sufit RL, Ajroud-Driss S, Casey P, Kessler JA: Open label study to assess the safety of vm202 in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2017, 18(3-4):269-278.
124. Meininger V, Bensimon G, Bradley WG, Brooks BR, Douillet P, Eisen AA, Lacomblez L, Leigh PN, Robberecht W: Efficacy and safety of xaliproden in amyotrophic lateral sclerosis: results of two phase III trials. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders 2004, 5(2): 107-117.
125. The BDNF Study Group: A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS. Neurology 1999, 52(7):1427-1427.
126. Caroscio JT, Cohen JA, Zawodniak J, Takai V, Shapiro A, Blaustein S, Mulvihill MN, Loucas SP, Gudesblatt M, Rube D, Yahr MD: A double-blind, placebo-controlled trial of TRH in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology 1986, 36(2): 141-141.
127. Sorenson EJ, Windbank AJ, Mandrekar JN, Bamlet WR, Appel SH, Armon C, Barkhaus PE, Bosch P, Boylan K, David WS, Feldman E, Glass J, Gutmann L, Katz J, King W, Luciano CA, McCluskey LF, Nash S, Newman DS, Pascuzzi RM, Piro E, Sams LJ, Scelsa S, Simpson EP, Subramony SH, Tiriyaki E, Thornton CA: Subcutaneous Igf-1 is not beneficial in 2-year ALS trial. Neurology 2008, 71(22):1770-1775.
128. Duffy LM, Chapman AL, Shaw PJ, Grierson AJ: The role of mitochondria in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. Neuropathology and Applied Neurobiology 2011, 37(4): 336-352.
129. Lenglet T, Lacomblez L, Abitbol JL, Ludolph A, Mora JS, Robberecht W, Shaw PJ, Pruss RM, Cuvier V, Meininger V: A phase II-III trial of olesoxime in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. European Journal of Neurology 2014, 21: 529-536.
130. Martin LJ, Fancelli D, Wong M, Niedwiecki M, Ballarini M, Plyte S, Chang Q: Gnx-4728, a novel small molecule drug inhibitor of mitochondrial permeability transition, is therapeutic in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Frontiers in Cellular Neuroscience 2014, <https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00433>.
131. Wang H, Guan Y, Wang X, Smith K, Cormier K, Zhu S, Stravrovskaya IG, Huo C, Ferrante RJ, Kristal BS, Friender RM: Nortriptyline delays disease onset in models of chronic neurodegeneration. European Journal of Neuroscience 2007, 26(3):633-641.
132. Karlsson J, Fong KSK, Hansson MJ, Elmér E, Csizsar K, Keep MF: Life span extension and reduced neuronal death after weekly intraventricular cyclosporin injections in the G93a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. Journal of Neurosurgery 2004, 101(1): 128-137.
133. Pieper AA, McKnight SL, Ready JM: P7C3 and an unbiased approach to drug discovery for neurodegenerative diseases. Chemical Society Reviews 2014, 43: 6716-6726.
134. Zhang JJ, Zhou QM, Chen S, Le WD: Repurposing carbamazepine for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis in SOD1-G93A mouse model. CNS Neuroscience & Therapeutics 2018, 24(12):1163-1174.
135. Chiò A, Borghero G, Calvo A, Capasso M, Caponnetto C, Corbo M, Giannini F, Logroscino G, Mandrioli J, Marcello N, Mazzini L, Moglia C, Monsurrò MR, Mora G, Patti F, Perini M, Pietrini V, Pisano F, Pupillo E, Sabatelli M, Salvi F, Silani V, Simone IL, Sorarù G, Tola MR, Volanti P, Beghi E: Lithium

- carbonate in amyotrophic lateral sclerosis lack of efficacy in a dose-finding trial. *Neurology* 2010, 75(7): 619-625.
136. Fornai F, Longone P, Cafaro L, Kastsuchenka O, Ferrucci M, Manca ML, Lazzeri G, Spalloni A, Bellio N, Lenzi P, Modugno N, Siciliano G, Isidoro C, Murri L, Ruggieri S, Paparelliet A: Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of The National Academy of Sciences* 2008, 105(6): 2052-2057.
 137. Chen PC, Hsieh YC, Huang CC, Hu CJ: Tamoxifen for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized double-blind clinical trial. *Medicine* 2020, 99(22): e20423.
 138. *Clinical Trials.*; 2021 Nisan 25. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03508453> [İnternet sitesi]
 139. Wang IF, Tsai KJ, Shen CKJ: Autophagy activation ameliorates neuronal pathogenesis of FTL^D-U mice: a new light for treatment of TARDBP/TDP-43 proteinopathies. *Autophagy* 2013, 9(2):239-240.
 140. Webster CP, Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ: Protein homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: therapeutic opportunities?. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2017, 10:123.
 141. Blokhuis AM, Groen EJ, Koppers M, van den Berg LH, Pasterkamp RJ: Protein aggregation in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathologica* 2013, 125(6): 777-794.
 142. Chang CF, Lee YC, Lee KH, Lin HC, Chen CL, Shen CKJ, Huang CC: Therapeutic effect of berberine on TDP-43-related pathogenesis in FTL^D and ALS. *Journal of Biomedical Science* 2016, 23(1): 1-12.
 143. Lange DJ, Andersen PM, Remanan R, Marklund S, Benjamin D: Pyrimethamine decreases levels of SOD1 in leukocytes and cerebrospinal fluid of ALS patients: a phase 1 pilot study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2013, 14(3): 199-204.
 144. *Clinical Trials.*; 2021 Nisan 27. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03580616> [İnternet sitesi]
 145. Benatar M, Wu J, Andersen PM, Atassi N, David W, Cudkowicz M, Schoenfeld D: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of arimoclomol in rapidly progressive SOD1 ALS. *Neurology* 2018, 90(7): 565-574.
 146. Scott S, Kranz JE, Cole J, Lincecum JM, Thompson K, Kelly N, Bostrom A, Theodoss J, Al-Nakhala BM, Vieira FG, Ramasubbu J, Heywood JA: Design, power, and interpretation of studies in the standard murine model of ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis* 2008, 9(1):4-15.
 147. Alfahad T, Nath A: Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Research* 2013, 99(2): 180-187.
 148. Gold J, Rowe DB, Kiernan MC, Vucic S, Mathers S, Van Eijk RP, Nath A, Montojo MG, Norato G, Santamaria UA, Rogers ML, Malaspina A, Lombardi V, Mehta PR, Westeneng HJ, Van Den Berg LH, Al-Chalabi A: Safety and tolerability of triumeq in amyotrophic lateral sclerosis: the lighthouse trial. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2019, 20(7-8): 595-604.
 149. Percy AK, Davis LE, Johnston DM, Drachman DB: Failure of isoprinosine in amyotrophic lateral sclerosis. *New England Journal of Medicine* 1971, 285(12).
 150. Norris FH, Calanchini PR, Fallat RJ, Panchari S, Jewett B: The administration of guanidine in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1974, 24(8):721-721.
 151. Mora JS, Munsat TL, Kao KP, Finison LJ, Hedlund W, Bradley GA, Scheife, R, Georgiades JA: Intrathecal administration of natural human interferon alpha in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1986, 36(8): 1137-1137.
 152. Warita H, Kato M, Asada R, Yamashita A, Hayata D, Adachi K, Aoki M: Safety, tolerability, and pharmacodynamics of intrathecal injection of recombinant human HGF (KP-100) in subjects with amyotrophic lateral sclerosis: a phase I trial. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2019, 59(5):677-687.
 153. *Clinical Trials.*; 2021 Nisan 27. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03626012> [İnternet sitesi]
 154. *Clinical Trials.*; 2021 Nisan 15. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00886977> [İnternet sitesi]
 155. *Clinical Trials.*; 2021 Nisan 19. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03127514> [İnternet sitesi]
 156. Juntas-Morales R, Pageot N, Bendarras A, Alphandéry S, Sedel F, Seigle S, Camu W: High-dose pharmaceutical grade biotin (MD1003) in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *EClinicalMedicine* 2020, 19, 100254.
 157. *Clinical Trials.*; 2021 Nisan 15. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02450552> [İnternet sitesi]
 158. De La Rubia JE, Drehmer E, Platero JL, Benlloch M, Capliure-Llopis J, Villaron-Casales C, Bernardo ND, Alarcón J, Fuente C, Carrera S, Sancho D, Garcia-Pardo P, Pascual R, Juarez M, Cuerda-Ballester M, Forner A, Sancho-Castillo S, Barrios C, Obrador E, Marchio P, Salvador R, Holmes HE, Dellinger RW, Guarente L, Estrela JM: Efficacy and tolerability of EH301 for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled human pilot study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2019, 20(1-2): 115-122.
 159. Beghi E, Pupillo E, Bonito V, Buzzi P, Caponnetto C, Chiò A, Corbo M, Giannini F, Inghilleri M, La Bella V, Logroscino G, Lorusso L, Lunetta C, Mazzini L, Messina P, Mora G, Perini M, Quadrelli ML, Silani V, Simone IL, Tremolizzo L, The Italian Amyotrophic Lateral Sclerosis Study Group: Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 2013, 14(5-6): 397-405.

160. Clinical Trials.; 2021 Nisan 15. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02469896> [İnternet sitesi]
161. Clinical Trials.; 2021 Mayıs 11. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02238626> [İnternet sitesi]
162. Miller RG, Block G, Katz JS, Et Al.: Randomized phase 2 trial of Np001-a novel immune regulator: safety and early efficacy in ALS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2: E100.
163. Kovalchuk MO, Heuberger JA, Sleutjes BT, Ziagos D, van den Berg LH, Ferguson TA, Franssen H, Groeneveld GJ: Acute effects of riluzole and retigabine on axonal excitability in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2018, 104(6): 1136-1145.
164. Clinical Trials.; 2021 Nisan 15. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00748501> [İnternet sitesi]
165. Meininger, V., Genge, A., Van Den Berg, L. H., Robberecht, W., Ludolph, A., Chio, A., Kim SH, Leigh N, Kiernan MC, Shefner JM, Desnuelle C, Morrison KE, Petri S, Boswell D, Temple J, Mohindra R, Davies M, Bullman J, Rees P, Lavrov A: Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology* 2017, 16(3): 208–216.
166. VanMeter S, Becker P, Mackey L, Fang L, Zhao E: Post hoc analysis using PRO-ACT database to evaluate repository corticotropin injection (H.P. Acthar® Gel) as a potential treatment for ALS (P5.327). *Neurology* 2018.
167. Dupuis L, Dengler R, Heneka MT, Meyer T, Zierz S, Kassubek J, Fischer W, Steiner F, Lindauer E, Otto M, Dreyhaupt J, Grehl T, Hermann A, Winkler AS, The GERP ALS Study Group: A randomized, double blind, placebo-controlled trial of pioglitazone in combination with riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2012, 7(6): e37885.
168. Moreau C, Danel V, Devedjian JC, Grolez G, Timmerman K, Laloux C, Petraut M, Gouel F, Jonneaux A, Dutheil M, Lachaud C, Lopes R, Kuchcinski G, Auger F, Kyheng M, Duhamel A, Pérez T, Pradat PF, Blasco H, Veyrat-Durebex C, Corcia P, Oeckl P, Otto M, Dupuis L, Garçon G, Defebvre L, Cabanchik ZL, Duce J, Bordet R, Devos D: Could conservative iron chelation lead to neuroprotection in amyotrophic lateral sclerosis?. *Antioxidants Redox Signaling* 2018, 29: 742-748.
169. Clinical Trials.; 2021 Nisan 30. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04082832> [İnternet sitesi]
170. Kindy M, Lupinacci P, Chau R, Shum T, Ko D: A phase 2a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of GM604 in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS protocol GALS-001) and a single compassionate patient treatment (protocol GALS-C). *F1000research* 2017, 6: 230.
171. Clinical Trials.; 2021 Nisan 27. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03800524> [İnternet sitesi]
172. Clinical Trials.; 2021 Mayıs 3. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04248465> [İnternet sitesi]
173. Clinical Trials.; 2021 Ağustos 31. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03505021> [İnternet sitesi]
174. Clinical Trials.; 2021 Nisan 30. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04220021> [İnternet sitesi]
175. Clinical Trials.; 2021 Nisan 30. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04057898> [İnternet sitesi]
176. Clinical Trials.; 2021 Mayıs 3. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494256> [İnternet sitesi]
177. Clinical Trials.; 2021 Mayıs 3. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04322149> [İnternet sitesi]
178. Clinical Trials.; 2021 Mayıs 3. Erişim yeri: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04856982> [İnternet sitesi]
179. Andrews JA, Miller TM, Vijayakumar V, Stoltz R, James JK, Meng L, Wolff AA, Malik FI: CK-2127107 amplifies skeletal muscle response to nerve activation in humans. *Muscle & Nerve* 2018, 57(5): 729-734.
180. Clinical Trials.; 2021 Ağustos 25. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05021536> [İnternet sitesi]
181. Clinical Trials.; 2020 Eylül 11. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03160898> [İnternet sitesi]
182. Mitchell JD, Borasio GD: Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet* 2007, 369 (9578): 2031-2041.
183. Clinical Trials.; 2021 Nisan 20. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03186040> [İnternet sitesi]
184. Clinical Trials.; 2021 Nisan 25. Erişim yeri: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03472950> [İnternet sitesi]
185. Chandrashekar S, Hamasaki A, McCalley A, Herbelin L, Pasnoor M, Jawdat O, Dimachkie M, Barohn R, Statland J: Open-label pilot study of ranolazine for cramps in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). (2374). *Neurology* 2020, 94(15).
186. Clinical Trials.; 2021 Nisan 25. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03482050> [İnternet sitesi]
187. Clinical Trials.; 2021 Nisan 15. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02478450> [İnternet sitesi]
188. Clinical Trials.; 2021 Nisan 18. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02943850> [İnternet sitesi]
189. Clinical Trials.; 2021 Nisan 20. Erişim yeri: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03280056> [İnternet sitesi]
190. Oh KW, Noh MY, Kwon MS, Kim HY, Oh SI, Park J, Kim HJ, Ki CS, Kim SH: Repeated intrathecal mesenchymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. *Annals of Neurology* 2018, 84(3): 361-373.

191. Jaradat N, Hawash M, Zaid AN, Natsheh A-R, Yousef R, Abu-Hasan Q: The neuroprotective role of *Origanum syriacum* L. and *Lavandula dentata* L. essential oils through their effects on AMPA receptors. *BioMed Research International* 2019.
192. Kumar V, Gupta P, Hassan MI: Mechanism and implications of traditional Chinese medicine in amyotrophic lateral sclerosis therapy. *Journal of Proteins and Proteomics* 2019, 10(2): 131-147.