

Amyotrofik Lateral Skleroz Hastalığında Biyobelirteçler

Biomarkers in Amyotrophic lateral sclerosis disease

Sevda Ünallı Özmen Yeşim Özarda

Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya, BURSA, Türkiye

Başvuru Tarihi: 6 Ağustos 2014

Kabul Tarihi: 18 Kasım 2014

ÖZET

Amyotrofik lateral skleroz (ALS) motor nöronların hasarı ile seyreden ve günümüzde halen etkili bir tedavisi bulunmayan, ölümcül bir hastalıktır. Gerçekleştirilen bir seri genetik ve moleküler patolojik çalışmalarla ALS ile ilgili bilgiler artmış olmasına rağmen halen birçok ALS vakasının nedeni bilinmemektedir. Birçok sistemin etkilendiği bir hastalık olarak tanımlanan ALS'nin birçok faktör etkisiyle oluştuğuna inanılmaktadır. ALS tanısı, prognostik sınıflaması ve hastalığın değerlendirilmesi için duyarlı biyolojik belirteçlerin bulunmasına ve kullanılmasına ihtiyaç vardır. Bu derlemede, bu güne kadar gerçekleştirilen çalışmalarda ALS hastalığı ile ilintili olabilecek ve daha sonraki çalışmalara ışık tutabilecek biyobelirteçlerden bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Amyotrofik Lateral Skleroz; genetik; moleküler patoloji; biyobelirteç

ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal disorder of motor neuron degeneration with unclear etiology and no effective treatment to date. The cause of the most cases of ALS remains unknown. Research in ALS has been stimulated by a series of genetic and molecular pathology discoveries. ALS is believed to be a multifactorial and multi-system disease. There is an intense need to establish biomarkers sensitive to diagnosis, prognostic stratification and disease activity of ALS. Based on this review, we mentioned about some biological markers according to the genetic and molecular pathology reports; in future studies these all may guide us.

Key words: Amyotrophic lateral sclerosis; genetic; molecular pathology; biomarker

GİRİŞ

Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ilk kez 1869'da Fransız nörolog Jean-Martin Charcot tarafından, merkezi sinir sisteminde (MSS) hem gri, hem de beyaz cevheri tutan ilerleyici paralizan sendrom olarak tanımlanmıştır. Günümüzde ALS en sık görülen, sıklıkla erişkin başlangıçlı, ölümcül motor nöron hastalığıdır. Lou Gehring veya Charcot hastalığı

olarak da bilinmektedir. Motor korteksteki üst motor nöronlarla, spinal kordu, beyin kökü ve kas liflerine bağlayan alt motor nöronların ilerleyici dejenerasyonu sonucu kaslarda denervasyon ve atrofiye neden olmaktadır (1,2).

ALS tanısı klinik inceleme ve elektromiyografi ile konulmaktadır. El Escorial kriterleri 1990 yılında geliştirilmiş olup halen tanı ve sınıf-

lamada kullanılmaktadır (3). Bugün için rutin kullanılan bir biyobelirteç bulunmamaktadır.

Hastalık tipik olarak 50-60 yaşlarında ortaya çıkar. Erkeklerde, kadınlara oranla 1.7 kat daha fazla görüldüğü bildirilse de, son 40 yıl içinde yapılmış olan çalışmalarda bu oranın giderek azaldığı gözlenmektedir. Dünya üzerinde insidansı yaklaşık 0.3-2.5/100 000 /yıl, prevalansı 4-8/100 000'dir (4). Türkiye'de 6000-8000 civarı ALS hastası olduğu tahmin edilmektedir. Ancak sağlıklı bir istatistiki çalışma bulunmamaktadır.

ALS'un Etyolojisi

Yakın zamanda ailesel formun (fALS) bulunması hastalığı tetikleyen mekanizmaların neler olabileceğine dair hipotezlerin öne sürülmesine olanak vermiştir. Rastlantısal ALS (sALS)'nin hem genetik, hem de çevresel faktörlerin etkisi ile oluştuğu düşünülmekle beraber esas sebebi henüz keşfedilememiştir.

1-Çevresel Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalarda kesin olarak tanımlanmış risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet ve sigara içimidir. Tarım işçiliği, kurşun, civa, tekstil ya da plastik sanayide çalışma, mekanik travma gibi olası birçok neden çalışmalarda gösterilmiştir. Viral etkenler (polio, HIV ve benzeri) üzerinde de durulmuştur (5-7).

2-ALS'de Genetik Risk Faktörleri

%90 sALS vakasında genetik geçiş açık değildir. Birçok ALS olgusu sALS olup sadece %5-10 u genetik bağlantılı fALS' dir ve bunların yaklaşık olarak %10-20'sinde nedenin Cu/Zn süperoksid dismutaz-1 (SOD1) sitozolik enziminde meydana gelen mutasyon olduğu gösterilmiştir (8). Son birkaç yılda ALS'nin genetik nedenleri üzerine ilerleme kaydedilmiştir. Böylelikle genetik alt gruplar ve patolojik alt gruplar ile klinik fenotipler arasındaki ilişki çok daha açık hale gelmiştir. 1993'te SOD1 mutasyonundan sonra 2000-2005 yılları arasında alsin, senataksin (SETX), dinaktin 1 (DCTN1); 2005-2010 yıllarında *TAR DNA binding protein* (TARDP) ve *Fused in sarkoma* (FUS), anjiogenin (ANG), optinörin (OPTN) genleri, 2010 sonrasında C9ORF7, p62, TAF15 gibi diğer bazı genler de keşfedilmiştir (9).

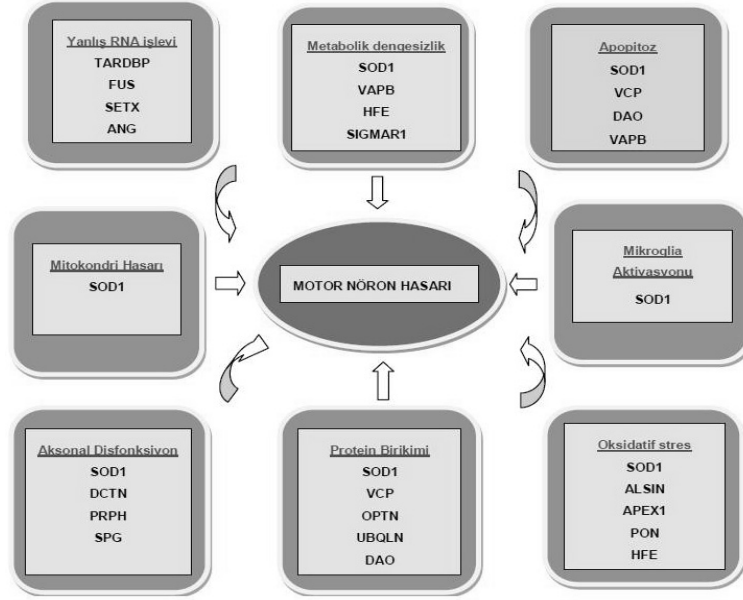
ALS'nin Otozomal Dominant (OD), Otozomal Resesif (OR) ve X'e bağlı kalıtılabildiği bildirilmiştir. En az 16 majör gen (tipik olarak dominant) ALS ile ilişkilendirilmiştir. Hızlı ilerleyen primer alt motor nöron sendromuna neden olan yaygın bilinen SOD1 A4V gibi bazı mutasyonların değişik fenotipleri de bildirilmiştir. fALS' nin %20'si SOD1 mutasyonu ile, %4-5'i TARDP ve FUS, %30'dan fazlası C9ORF7 ve kalanları alsin, SETX, ANG, OPTN ve diğer belki de bilinmeyen gen mutasyonları nedeni ile oluşmaktadır (10-12). ALS için olası patolojiler ve genler arasındaki tarif edilen ilişkiler şekil 1'de gösterilmektedir. Patolojiler ve etkin genlerle bağlantı kurarak, muhtemel biyobelirteçler aşağıdaki gibi açıklanarak özetlenmiştir.

Oksidatif Stres ve Biyobelirteçler

Oksidatif stres sonucu motor nöron hasarının oluşması ALS'de anahtar hipotezi oluşturmaktadır. Oksidatif hasarın yaşla beraber artması hastalığın orta yaşta ortaya çıkmasını açıklayıcı niteliktedir (13).

Postmortem sALS ve fALS olgularının nöronal dokularında oksidatif hasar metabolitlerinin artmış olduğunun gösterildiği birçok çalışma mevcuttur (14). Artmış protein karbonil düzeyleri spinal kord ve motor kortekste görülmüştür (15,16). Beyin omurilik sıvısı (BOS) içerisindeki lipidlerde oksidatif strese bağlı olarak artmış 4 hidroksi-2-3 nonenal (HNE) düzeyleri hastalığın şiddetiyle uyumlu, ancak ilerleyişi ile uyumlu değildir. Aynı zamanda tirozin ve peroksinitrit reaksiyonu ile oluşan protein nitrasyon belirteci 3-nitrotirozin (3-NT) ALS'li hastaların BOS'unda artmış olup, klinik özelliklerle uyum göstermektedir (17,18).

Oksidatif stres ile DNA belirteci 8-hidroksi-2-deoksiguanozin'in artmış olduğu gösterilmiş ancak klinik şiddetle uyumlu olup olmadığı gösterilmemiştir. ALS'li olguların motor nöronlarında nitrik oksit sentazın kontrol grubuna göre arttığı bulunmuştur. ALS'de BOS'ta nitrik oksit biyotransformasyonu ve serbest demir oluşumuna neden olan nitrat (NO₃⁻) seviyelerinde anlamlı bir değişim olmamıştır (19-21).



Şekil 1. ALS için olası patolojiler ve genler arasındaki tarif edilen ilişkiler
Figure 1. Described relationships between the potential pathologies and genes for ALS.

Ekzitoksisite ve Biyobelirteçler

1992 yılında Rothstein ve ark. ALS'den ölen hastaların nöronal dokularında glutamat sinyalinde defekt bulmuşlardır (22). Bu fenomen daha sonraki dönemlerde nöronal uyarıdan sonra sinaptik aralıktan glutamatın temizlenmesi için gerekli olan Eksitator Aminoasit Taşıyıcı proteininin (EAT2) azalmasına bağlanmıştır (23). Hem fALS, hem de sALS olgularında ve mutant SOD1 farelerde, aynı zamanda L-glutamat taşıyıcısı (GLT1) olarak da bilinen fonksiyonel EAT2 azalmış seviyeleri gösterilmiştir. Ayrıca BOS'ta artmış glutamat dolaşımı bulunmuştur. EAT2/GLT1'in nasıl azaldığı henüz bilinmemektedir ve mRNA sentez ve stabilitesinin azalmasında bir faktör olup olmadığı ise henüz açık değildir (24-26).

Glutamat tarafından oluşturulan aşırı ve uzun süreli uyarı, motor nöronlarda bulunan kalsiyuma geçirgen olan α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propiyonik asit (AMPA) reseptörleri boyunca kalsiyum geçişinin kalıcı olmasını sağlamakta ve ölüme neden olmaktadır. Kalsiyum akımı mitokondrinin tamponlama kapasitesini aşınca, protein dengesini bozarak ve apoptoz mekanizmalarını aktive ederek reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretiminin uyarımını sağlamaktadır. AMPA reseptör

aracılı kalsiyum geçişi, aynı zamanda endoplazmik retikulum ve mitokondri disfonksiyonuna da neden olmaktadır (27, 28).

Mitokondrial Disfonksiyon ve Biyobelirteçler

Şişme ve vakuolizasyon gibi mitokondrial anormalliklerinin ALS'li hastalarda ve birçok transjenik fare modellerinin spinal kordunda görülmesi dikkatleri mitokondriye yöneltmiştir (24, 29). Mutant SOD1, mitokondrial morfolojide değişim yapmasının yanı sıra mitokondrial membranda hasar, mitokondrial membran potansiyelinde kayıp ve mitokondrial kalsiyum tamponlama kapasitesinde azalmaya neden olabilir. Elektron transport zincir kompleksindeki düzenlenmenin bozulması, bozulmuş enerji dengesi ve ATP azlığı hem G93A SOD1 transjenik farede, hem de ALS hastalarında gözlenmiştir (30-32). Mitokondrial fonksiyonlarda bozulma apoptotik kaskatı direkt olarak aktive ederek hücre ölümüne neden olabilir. G93A SOD1 mutasyonlu farelerde sitokrom c'nin sitozole salındığı ve pro-apoptotik proteinler olan Bad ve Bax'ın arttığı, anti-apoptotik proteinler Bcl-2, Bcl-XL ve XIAP'ın azaldığı gözlenmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı mutant SOD1 birikimlerinin Bcl-2'yi salgılattığı, mito-

kondri membran potansiyelini azalttığı ve sitokrom c'nin ayrılmasına neden olduğu gösterilmiştir (33,34). Mutant SOD1'li farelerin motor nöronlarında ve astrositlerde kaspaz 1 ve kaspaz 3'ün aktive olduğu bulunmuştur (35).

Aksonal Transport Defekti ve Biyobelirteçler

Sitoplazma iskeletinde yavaş aksonal iletim mekanizmasının bozulması mutant SOD1'li farelerde en erken patolojik olaylardan biridir (36). Azalmış kinezin aracılı (ileriye doğru) ve dinein-aracılı (geriye doğru) transport hem ALS hastalarında, hem de transjenik farelerde gözlenmiştir (37,38). Dinaktinin subünitesi olan p150'de mutasyon, vokal kord paralizi ile başlayan ilerleyici alt motor nöron hastalığı ile kendisini göstermektedir (39). Farelerde Dinein ağır zincirindeki mutasyonların, aksonal transport bozukluğu ve motor nöron dejenerasyonuna neden olduğunu gösterilmiştir (40). Tek nükleotid polimorfizm analizinin yapıldığı bir çalışmada, sALS vakalarında kinezin ilişkili protein 3 gen ekspresyonunun kontrollere göre azaldığı ve sALS' de yaşamı artırdığı gösterilmiştir (41).

İnflamasyon ve Biyobelirteçler

Sağlıklı beyinde dinlenme halinde bulunan mikroglialar hasar halinde aktive olup glutamat, nitrik oksit, ROT, proinflamatuvar sitokinler ve prostaglandinlerin üretimini artırmakta ve hücre ölümünü kolaylaştırmaktadır. Normal şartlar altında, aktive olmuş mikrogliaların yaratmış olduğu bu durum, astrositlerin koruyucu etkileri ile tamponlanabilirken, ALS'de mikrogliaların sitotoksik etkileri, astrositlerin koruyucu etkilerini yemektir. Postmortem ALS'li hastaların beyin ve spinal kordunda, hastalıktan etkilenen bölgelerde, mikroglial proliferasyon ve aktivasyon gösterilmiştir (42,43).

BOS'ta artmış interlökin 6, interlökin 8, kompleman 3, prostaglandin E2, major katyonik protein1, granulosit koloni stimule edici faktör, peroksinitrit, neopterin düzeyleri ve birçok hücre yapısına karşı antikolar gösterilmiştir (43,44). Aktive mikroglial hücrelerde/makrofajlarda aynı zamanda inflamatuvar kaskatta yer alan siklooksijenaz 2, kana-

binoid reseptör tip 2 ve purinerjik reseptör P2X7 salınımı artmıştır (45). GM1 gangliozidlerine ve sülfatidlere karşı antinöral antijenlerin BOS'ta tanımlanması bir çalışmada gösterilmiş olup otoimmün bir mekanizmanın motor nöron dejenerasyonuna neden olabileceğini düşündürülebilir (46).

High mobility group box1 (HGMB1), histon olmayan yapısal bir proteindir. HGMB1' in pasif salınması hücre hasar sinyalinin oluşmasına ve preinflamatuvar mediatörlerin salınmasına neden olmaktadır. HGMB1 fonksiyonunu içeren diğer proteinler *Tall like receptör 2-4* ve serin-treonin kinaz 30 artışı, transjenik fare spinal kord dokusunda gösterilemezken, ALS'li hastalarda gösterilmiştir (47).

Protein Birikimi ve İlişkili Biyobelirteçler

fALS ve sALS'de spinal kordda protein agregatlarının bulunması protein kontrol mekanizmasının fonksiyonsuz olması ya da aşırı yüklenmesinin nörodejenerasyonun başlıca özelliği olduğunu göstermiştir. Ubikitin-proteozom sistemi (UPS) yanlış katlanmış proteinleri temizlenmesine verilebilecek örnek mekanizmalarından birisidir. Proteozomal inhibisyon SOD1 birikimleri oluşturur. Ubikitin ve ubikitin ligaz pozitif intranöronal inklüzyon cisimcikleri fALS fare modellerinde ve postmortem sALS spinal kordunda görülmüştür (48,49).

Nöroaksonal Dejenerasyon ve Biyobelirteçler

Anormal nörofilaman birikimi ALS'li olgular da spinal kord motor nöronlarında ve mutant SOD1'li transjenik farelerde gözlenen patolojik özelliklerdir (50,51). Azalmış nörofilaman hafif zinciri sALS, fALS, G93A transgenik farelerde ve hücre kültürlerinde gösterilmiştir. Nörofilaman hafif zinciri orta ve ağır nörofilamanların bir araya gelmesi için gerekli olup, dolayısıyla buradaki değişiklikler nörofilaman bütünlüğünü bozup agregasyona neden olabilir. Nörofilaman ağır zincir geninde mutasyon sALS vakalarının yaklaşık % 1' inde bulunmuştur. Geniş çaplı aksonların dejenerasyonu sonucu nörofilamanların BOS'a salınması ile daha çok üst motor nöron bul-

guları olan hastalarda, fosforile nörofilaman ağır zincirin arttığı görülmüştür (52-54).

Perinefrin ve alfa-interneksin diğer iki ara filamandır. ALS'de aksonal inklüzyon cisimlerinin parçası olarak rol alırlar. Transjenik farelerde bu proteinlerin aşırı üretimi motor nöron dejenerasyonuna neden olmaktadır (55). Diğer bir aksonal dejenerasyon belirtici olan Tau proteininin düzeyi erken klinik fazlarda artmışken, ileri evrelerde değişmemektedir (56). Amiloid-beta, çözünmeyen plaklar oluşturarak dejenerasyona neden olan diğer bir proteindir. ALS'de amiloid prekürsör proteini motor nöron ön boynuzunda toplanır ve doğal olarak BOS'ta düzeyi azalmaktadır (57).

Nörotrofik Faktörler, Akson Koruyucu Mekanizmalar ve Biyobelirteçler

Nöronal ağ devamlılığı glialardan ve uyarılmış kaslardan salgılanan nörotrofik faktörler ile akson savunma sistemlerinden sağlanmaktadır. Bu nörotrofik sinyallerdeki kayıpların ALS'deki motor nöron ölümüne katkıda bulunduğu öngörülmektedir. G93A farelerde kasa özel glial hücre kaynaklı nörotrofik faktör nöromusküler bağlantı bölgelerini destekleyip hayatta kalışı artırmaktadır. ALS'li hastalarda nörotrofik faktörlerin arttığı gösterilmiş ancak azaldığına dair bir bulgu bulunamamıştır (58,59). Vasküler endotelial büyüme faktörü ve anjiogenin hem nöronal ağda, hem de vaskularizasyonda görev alır-

lar. Her ikisinin de BOS'ta azalmış düzeyleri gösterilmiştir (60).

Proguanilin nörotrofik büyüme faktörüdür. Yeni tanı almış ALS'li olgularda proguanilinin BOS veya plazmada seviyeleri fark etmemektedir (61). Sistatin C, sistein proteinaz inhibitörüdür. Sistatin C, ALS'li olguların motor nöronlarında Bunina cisimcikleri olarak adlandırılan inklüzyon cisimlerine neden olurlar ve BOS'taki düzeylerinde azalma meydana gelebilir (62-63).

Nöron, astrosit, endotel hücreleri, mikroglia ve nötrofillerden salgılanan kan-beyin ve beyin-spinal kord bariyerinin bütünlüğünü koruyan enzim matriks metalloproteinazlardır ve laminin, fibronektin, proteoglikanlar ve kollojen 4 yıkımı, yeniden model oluşturma ve mikroglia aktivitesi için gereklidirler. ALS'li olgularda MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin serumda, MSS dokusunda ve BOS'ta yüksek olduğu gösterilmiştir (64).

Isı şok proteinleri, aslen hücreyi koruyucu özellikte olup motor nöronlar oksidatif strese maruz kalınca artarlar ve ALS'li hastaların doku örneklerinde düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (65).

Tüm bu mekanizmalar sonucu oluşan proteinler çeşitli biyokimyasal yöntemlerle ölçülmektedir. ALS'de ölçülen proteinler, ölçüldükleri matriks, çalışma metodları, elde edildikleri referanslar Tablo I'de özetlenmiştir.

Tablo I. ALS 'de biyobelirteçlerin ölçüldükleri matriksler, değişimleri ve çalışma metodları
Table I. Matrices, their changes and working methods of biomarkers in ALS.

Ölçülen Protein	Matriks	Değişimi	Metod	Referans
α_1 antitripsin	BOS	Artar	2D-DIGE/MALDITOF MS	66
β_2 amiloid protein 42	BOS	Azalır	ELISA	67
β_2 mikroglobulin	BOS	Azalır	2D-DIGE/MALDITOF MS	66
4-hidroksi -2-3 nonenal	BOS	Artar	LC-MS/MS	68
4-hidroksi -2-3 nonenal	Serum	Artar	LC-MS/MS	68
5-Metilen tetrahidrofolat	Plazma	Artar	LC-MS/MS	69
Amonyum	Plazma	Artar	Berthelot indofenol reaksiyonu	70
Anjiogenin	Serum	Artar	ELISA	71
Anjiotensinojen 2	BOS	Azalır	ELISA	72
Büyüme hormonu	BOS	Azalır	IRMA	73
C-C motif kemokin 2	BOS	Artar	MFBBIA	74
Çinko- α_2 -glikoprotein	BOS	Artar	2D-DIGE/MALDITOF MS	66
Çözülebilir tümör nekroz faktörü reseptörü	Serum	Artar	ELISA	75
Doku inhibitör metalloproteinaz	BOS	Artar	RIA	76
Eritropoetin	Serum	Artar	ELISA	77
Eritropoetin	BOS	Artar	ELISA	77
Ferritin	Serum	Artar	Nefelometrik	78
Fetuin A	BOS	Artar	ELISA	79

Tablo I. Devam

Ölçülen Protein	Matriks	Değişimi	Metod	Referans
Folik asit	Plazma	Azalır	LC-MS/MS	69
Fosforile nörofilaman ağır zincir	BOS	Artar	ELISA	80
Fosforile nörofilaman ağır zincir	Plazma	Artar	ELISA	81
Fosforile Tau proteini	BOS	Artar	ELISA	67
Galektin 3	BOS	Artar	ELISA	82
Granulosit koloni stimule edici faktör	BOS	Artar	MFBFIA	74
High mobility group box 1	Serum	Artar	ELISA	83
Homosistein	Plazma	Artar	LC-MS/MS	84
İnsülin	Serum	Azalır	MEIA	73
İnsülin	BOS	Azalır	MEIA	73
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, 2, toplam	Serum	Artar	IRMA	85
İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 1	Serum	Azalır	IRMA	85
İnsülin benzeri büyüme faktörü 1	BOS	Azalır	IEMA	73
İnterlökin 6	Serum	Artar	ELISA	86
İnterlökin 8	BOS	Artar	EBSPSIA	87
Kaspaz 1	BOS	Azalır	ELISA	88
Kaspaz 1	Serum	Artar	ELISA	88
Katepsin D	BOS	Azalır	MALDITOF MS/ELISA	89
Kemokin ligand-2	BOS	Artar	ELISA	90
Kitotirozidaz	BOS	Artar	LC-MS/MS	91
Kompleman 3	BOS	Artar	ELISA	80
Kompleman 4	BOS	Artar	ELISA	92
Kreatinin	Serum	Azalır	Enzimatik	93
Kromogranin A	BOS	Azalır	MALDITOF MS/ELISA	89
L ferritin	Plazma	Azalır	IRMA	94
LDL-Kolesterol	Serum	Artar	Frieldwald Formülü	93
Major katyonik protein 1	BOS	Artar	MFBFIA, EBSPSIA	74,87
Major katyonik protein 1	Plazma	Artar	ELISA	94
Major katyonik protein 1	Serum	Artar	ELISA	94
Major katyonik protein 1 α	Serum	Artar	LC-MS/MS	68
Matriks metalloproteinaz 9	BOS	Azalır	ELISA	95
Matriks metalloproteinaz 9	Serum	Artar	ELISA	64
Nörofilaman ağır zincir	BOS	Artar	Kemiluminesans	96
Nörofilaman hafif zincir	BOS	Artar	ELISA	97
Nörofilaman hafif zincir	Serum	Artar	ELISA	97
Plasminojen	BOS	Azalır	MALDITOF MS/ELISA	89
Sekrete fosfoprotein	BOS	Artar	MALDITOF MS/ELISA	89
Sekretogranin 3	BOS	Azalır	MALDITOF MS/ELISA	89
Seruloplazmin	BOS	Azalır	2D-DIGE/MALDITOF MS	66
Sistatin C	Plazma	Azalır	ELISA	62
SistatinC	BOS	Azalır	ELISA, SELDITOF-MS	62, 89
Subtans P	BOS	Artar	RIA	98
Tau proteini	BOS	Artar	ELISA	67
TDP43	Plazma	Artar	ELISA	99
TDP43	BOS	Artar	ELISA	100
Total kolesterol	Serum	Artar	Enzimatik	93
Transferin	Serum	Artar	Turbidometrik	78
Transforme edici büyüme faktörü β_1	Plazma	Artar	ELISA	101
Transtiretin	BOS	Artar	Nefelometrik	79
Trigliserid	Serum	Artar	Enzimatik	93
Trombin	BOS	Azalır	MALDITOF MS/ELISA	89
Tümör nekroz faktörü α	Serum	Artar	ELISA	75
Vasküler endotelyal büyüme faktörü	Serum	Artar	ELISA	102
Vasküler endotelyal büyüme faktörü	BOS	Artar	ELISA, Kemiluminesans	102,103
Vasküler endotelyal büyüme faktörü A	BOS	Artar	ELISA	90
Vasküler endotelyal büyüme faktörü A	Serum	Artar	ELISA	79

ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, 2D-DIGE:2D-Differential Gel Electrophoresis, MALDI-TOF MS: Matrix Associated Laser Description Ionization Mass Spectrometry, MFBFIA: Multiplexed Flouriscent Bead Based Immunoassay, EBSPSIA: Electrochemiluminescence Based Solid Phase Sandwich Immunoassay, MEIA: Microparticule Enzyme Immunoassay, IRMA: Polyclonal Immunoradiometric Assay, RIA: Radioimmunoassay, LC-MS: Liquid Chromatography-Mass Spectrometry.

KAYNAKLAR

1. Goetz CG. Amyotrophic lateral sclerosis: early contributions of Jean-Martin Charcot. *Muscle Nerve* 2000; 23(3): 336-43.
2. Leigh P. N. Amyotrophic lateral sclerosis. In: Eisen, A.A., Shaw, P.J. (Eds.), *Motor Neuron Disorders and Related Diseases*. Edinburg; Elsevier; 2007.p. 249-78.
3. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994; 124: 96-107.
4. Beghi E, Logroscino G, Chio A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R et al. The epidemiology of ALS and the role of population based registries. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762(11-12):1150-7.
5. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Natur* 1993; 362(6415): 59-62.
6. Strong M.J. Exogenous neurotoxins. In Brown, R.H.J, In: Meininger, V. and Swash M. ds. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. London, UK: Martin Dunitz; 2000. p.279-87.
7. Jubelt, B. and Berger, J.R. Does viral disease underlie ALS? Lessons from the AIDS pandemic. *Neurology* 2001; 57(6): 945-6.
8. Turner MR, Hardiman O, Benatar M, Brooks BR, Chio A, de Carvalho M et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2013;12(3):310-22.
9. Sreedharan J, Brown RH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis: Problems and prospects. *Ann Neurol*. 2013; 74(3): 309-16.
10. Chen S, Sayana P, Zhang X, Le W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: an update. *Molecular Neurodegeneration* 2013; 8: 28.
11. Andersen PM, Al-Chalabi A. Clinical genetics of amyotrophic lateral sclerosis: what do we really know? *Nat Rev Neurol* 2011;7(11): 603-15.
12. Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, Dave S, Siddique T. Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu, Zn superoxide dismutase. *Neurology* 1997; 48(1): 55-7.
13. Beal MF. Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radic. Biol. Med.* 2002; 32(9): 797-803.
14. Simpson EP, Henry YK, Henkel JS, Smith RG, Appel SH. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients: a potential biomarker of disease burden. *Neurology* 2004; 62(10): 1758-65.
15. Shaw PJ, Ince PG, Falkous G, Mantle D. Oxidative damage to protein in sporadic motor neuron disease spinal cord. *Ann. Neurol.* 1995; 38(4): 691-5.
16. Ferrante RJ, Browne SE, Shinobu LA, Bowling AC, Baik MJ, MacGarvey U, Kowall NW, Brown Jr. RH, Beal MF. Evidence of increased oxidative damage in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurochem.* 1997; 69(5): 2064-74.
17. Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C. Increase in oxidized NO products and reduction in oxidized glutathione in cerebrospinal fluid from patients with sporadic form of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett* 1999; 260(3): 204-6.
18. Ihara Y, Nobukuni K, Takata H, Hayabara T. Oxidative stress and metal content in blood and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients with and without a Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Neurol Res* 2005; 27(1): 105-8.
19. Kokić AN, Stević Z, Stojanović S, Blagojević DP, Jones DR, Pavlović S et al. Biotransformation of nitric oxide in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients. *Redox Rep* 2005; 10(5): 265-70.
20. Abe K, Pan LH, Watanabe M, Konno H, Kato T, Itoyama Y. Upregulation of protein-tyrosine nitration in the anterior horn cells of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol. Res.* 1997; 19: 124-8.
21. Bar-Peled O, O'Brien RJ, Morrison JH, Rothstein JD. Cultured motor neurons possess calcium permeable AMPA/kainate receptors. *Neuroreport*. 1999; 10(4): 855-9.
22. Rothstein JD, Martin LJ, Kuncl RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl Med.* 1992; 326(22): 1464-8.
23. Maragakis NJ, Dykes-Hoberg M, Rothstein JD. Altered expression of the glutamate transporter EAAT2b in neurological disease. *Ann Neurol*. 2004; 55(4): 469-77.
24. Fray AE, Ince PG, Banner SJ, Milton ID, Usher PA, Cookson MR, et al. The expression of the glial glutamate transporter protein EAAT2 in motor neuron disease: an immunohistochemical study. *Eur J Neurosci.* 1998; 10(8): 2481-9.
25. Rothstein JD, Van KM, Levey AI, Martin LJ, Kuncl RW. Selective loss of glial glutamate transporter GLT-1 in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1995; 38(1):73-84.
26. Bristol LA, Rothstein JD. Glutamate transporter gene expression in amyotrophic lateral sclerosis motor cortex. *Ann Neurol*. 1996; 39(5): 676-9.
27. Lu YM, Yin HZ, Chiang J, Weiss JH. Ca(2+)-permeable AMPA/kainate and NMDA channels: high rate of Ca2+ influx underlies potent induction of injury. *J Neurosci.* 1996; 16(17): 5457-65.
28. Carriedo SG, Sensi SL, Yin HZ, Weiss JH. AMPA exposures induce mitochondrial Ca(2+) overload

- and ROS generation in spinal motor neurons in vitro. *J Neurosci.* 2000; 20(1):240-50.
29. Martin LJ. Transgenic mice with human mutant genes causing Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis provide common insight into mechanisms of motor neuron selective vulnerability to degeneration. *Rev Neurosci.* 2007; 18(2): 115-36.
 30. C. Jung, C.M. Higgins, Z. Xu, A quantitative histochemical assay for activities of mitochondrial electron transport chain complexes in mouse spinal cord sections, *J. Neurosci. Methods* 2002; 114(2): 165-72.
 31. M.T. Carri, A. Ferri, A. Battistoni, L. Famhy, R. Gabbianelli, F. Poccia et al. Expression of a Cu, Zn superoxide dismutase typical of familial amyotrophic lateral sclerosis induces mitochondrial alteration and increase of cytosolic Ca²⁺ concentration in transfected neuroblastoma SH-SY5Y cells, *FEBS Lett.* 1997; 414(2): 365-8.
 32. Browne SE, Yang L, DiMauro JP, Fuller SW, Licata SC, Beal MF. Bioenergetic abnormalities in discrete cerebral motor pathways presage spinal cord pathology in the G93A SOD1 mouse model of ALS. *Neurobiol Dis.* 2006; 22(3): 599-600.
 33. Kirkinezos IG, Bacman SR, Hernandez D, Oca-Cossio J, Arias LJ, Perez- Pinzon MA et al. Cytochrome c association with the inner mitochondrial membrane is impaired in the CNS of G93A-SOD1 mice, *J. Neurosci.* 2005; 25(1): 164-72.
 34. Guegan C, Vila M, Rosoklija G, Hays AP, Przedborski S, Recruitment of the mitochondrial-dependent apoptotic pathway in amyotrophic lateral sclerosis, *J. Neurosci.* 2001; 21(17): 6569-76.
 35. Li M, Ona VO, Guégan C, Chen M, Jackson-Lewis V, Andrews LJ et al. Functional role of caspase-1 and caspase-3 in an ALS transgenic mouse model, *Science* 2000; 288(5464): 335-9.
 36. T.L. Williamson, D.W. Cleveland, Slowing of axonal transport is a very early event in the toxicity of ALS-linked SOD1 mutants to motor neurons, *Nat. Neurosci.* 1999; 2(1): 50-6.
 37. Collard JF, Côté F, Julien JP. Defective axonal transport in a transgenic Mouse model of amyotrophic lateral sclerosis, *Nature* 1995; 375 (6526): 61-4.
 38. Ligon LA, LaMonte BH, Wallace KE, Weber N, Kalb RG, Holzbaur EL. Mutant superoxide dismutase disrupts cytoplasmic dynein in motor neurons, *Neuroreport* 2005; 16(6): 533-6.
 39. Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH, Holzbaur EL, Tokito M, Mann E. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003; 33(4): 455-6.
 40. Hafezparast M, Klocke R, Ruhrberg C, Marquardt A, Ahmad-Annuar A, Bowen S et al. Mutations in dynein link motor neuron degeneration to defects in retrograde transport. *Science* 2003; 300(5620): 808-12.
 41. Landers JE, Melki J, Meininger V, Glass JD, van den Berg LH, van Es MA, Reduced expression of the Kinesin-Associated Protein 3 (KIFAP3) gene increases survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106(22): 9004-9.
 42. Bruijn LI, Miller TM, Cleveland, D.W. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27; 723-49.
 43. Kawamata T, Akiyawa H, Yamada T, McGeer PL. Immunologic reactions in amyotrophic lateral sclerosis brain and spinal cord tissue. *Am J Pathol* 1992; 140(3): 691-707.
 44. Tarasiuk J, Kulakowska A, Drozdowski W, Kornhuber J, Lewczuk P. CSF markers in amyotrophic lateral sclerosis, *J Neural Transm* 2012; 119(7): 747-57.
 45. Yiangou Y, Facer P, Durrenberger P, Chessell IP, Naylor A, Bountra C et al. COX-2, CB2 and P2X7-immunoreactivities are increased in activated microglial cells/ macrophages of multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis spinal cord. *BMC Neurol* 2006; 6: 12.
 46. Niebroj-Dobosz I, Jamrozik Z, Janik P, Hausmanowa-Petrusewicz I, Kwieciński H, Anti-neural antibodies in serum and cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Acta Neurol Scand* 1999; 100(4): 238-43.
 47. Casula M, Iyer AM, Spliet WG, Anink JJ, Steentjes K, Sta M, Troost D, Aronica E. Toll-like receptor signaling in amyotrophic lateral sclerosis spinal cord tissue. *Neuroscience* 2011; 179: 233-43.
 48. Watanabe M, Dykes-Hoberg M, Culotta VC, Price DL, Wong PC, Rothstein JD. Histological evidence of protein aggregation in mutant SOD1 transgenic mice and in amyotrophic lateral sclerosis neural tissues. *Neurobiol Dis.* 2001; 8(6): 933-41.
 49. Bendotti C, Atzori C, Piva R, Tortarolo M, Strong MJ, De Biasi S, et al. Activated p38MAPK is a novel component of the intracellular inclusions found in human amyotrophic lateral sclerosis and mutant SOD1 transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63(2): 11-29.
 50. Hirano A, Donnemfeld H, Sasaki S, Nakano I. Fine structural observations of neurofilamentous changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1984; 43(5): 461-70.
 51. Gurney ME, Pu H, Chiu AY, Dal Canto MC, Polchow CY, Alexander DD et al. Motor neuron degeneration in mice that express a human Cu, Zn superoxide dismutase mutation. *Science* 1994; 264(5166): 1772-5.
 52. Bergeron C, Beric-Maskarel K, Muntasser S, Weyer L, Somerville MJ, Percy ME. Neurofilament light and polyadenylated mRNA levels are decrease in amyotrophic lateral sclerosis motor neurons. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1994; 53(3): 221-30.
 53. Al-Chalabi A, Andersen PM, Nilsson P, Chioza B, Andersson JL, Russ C et al. Deletions of the heavy neurofilament subunit tail in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 1999; 8(2): 157-64.
 54. Brettschneider J, Petzold A, Sußsmuth SD, Ludolph AC, Tumani H. Axonal damage markers in cerebrospinal fluid are increased in ALS. *Neurology*, 2006; 66(6): 852-6.

55. Beaulieu JM, Nguyen MD, Julien JP. Late onset of motor neurons in mice overexpressing wild-type peripheralin. *J Cell Biol* 1999; 147(3): 531-44.
56. Ching GY, Chien CL, Flores R, Liem RK. Overexpression of alpha internexin causes abnormal neurofilamentous accumulations and motor coordination deficits in transgenic mice. *J Neurosci* 1999; 19(8): 2974-86.
57. Sußsmuth SD, Tumani H, Ecker D, Ludolph AC. Amyotrophic lateral sclerosis: disease stage related changes of tau protein and S100 beta in cerebrospinal fluid and creatine kinase in serum. *Neurosci Lett* 2003; 353(1): 57-60.
58. Sjögren M, Rosengren L, Minthon L, Davidsson P, Blennow K, Wallin A. Cytoskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. *Neurology* 2000; 54(10): 1960-4.
59. Grundstrom E, Askmark H, Lindeberg J, Nygren I, Ebendal T, Aquilonius SM. Increased expression of glial cell line-derived neurotrophic factor mRNA in muscle biopsies from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 1999; 162(2): 169-73.
60. Devos D, Moreau C, Lassalle P, Perez T, De SJ, Brunaud-Danel V et al. Low levels of the vascular endothelial growth factor in CSF from early ALS patients. *Neurology.* 2004; 62(11):2127-9.
61. Del Bo R, Corti S, Santoro D, Ghione I, Fenoglio C, Ghezzi S, Ranieri M et al. No major progranulin genetic variability contribution to disease etiopathogenesis in an ALS Italian cohort. *Neurobiol Aging* 2011; 32(6): 1157-8.
62. Wilson ME, Boumaza I, Lacomis D, Bowser R. Cystatin C: a candidate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. 2010; *PLoS ONE*; 5(12): e15133.
63. Ranganathan S, Williams E, Ganchev P, Gopalakrishnan V, Lacomis D, Urbinelli L, Newhall K et al. Proteomic profiling of cerebrospinal fluid identifies biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurochem* 2005;95(5):1461-71.
64. Beuche W, Yushchenko M, Maier M, Maliszewska M, Felgenhauer K, Weber F. Matrix metalloproteinase-9 is elevated in serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *NeuroReport* 2000; 11(16): 3419-22.
65. Pratt, A.J. Getzoff ED, Perry JJ. Amyotrophic lateral sclerosis: update and new developments. *Degener. Neurol. Neuromuscul. Dis.* 2012;2012(2): 1-14.
66. Brettschneider J, Mogel H, Lehmsiek V, Ahlert T, Süßsmuth S, Ludolph AC, Tumani H. Proteome Analysis of Cerebrospinal Fluid in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Neurochem Res* 2008; 33(11): 2358-63.
67. Magnus S, Pia D, Anders W, Granérus AK, Grundström E, Askmark H et al. Decreased CSF- β -Amyloid 42 in Alzheimer's Disease and Amyotrophic Lateral Sclerosis May Reflect Mismetabolism of β -Amyloid Induced by Disparate Mechanisms: Dement Geriatr Cogn Disord 2002; 13(2): 112-8.
68. Simpson EP, Henry YK, Henkel JS, Smith RG, Appel SH. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients-a potential biomarker of disease burden. *Neurology* 2004;62(10):1758-65.
69. Zhang X, Chen S, Li L, Wang Q, Le W. Decreased level of 5 methyltetrahydrofolate: a potential biomarker for pre-symptomatic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci.* 2010;293(1-2):102-5.
70. Bame M, Grier RE, Needleman R, Brusilow W. Amino Acids as biomarkers in the SOD1G93A mouse model of ALS. *Biochimica et Biophysica Acta* 2014; 1842: 79-87.
71. Cronin S, Greenway MJ, Ennis S, Kieran D, Green A, Prehn JH, Hardiman O. Elevated serum angiogenin levels in ALS; *Neurology* 2006; 67(10): 1833-6.
72. Kawajiri M, Mogi M, Higaki N, Tateishi T, Ohyagi Y, Horiuchi M et al. Reduced angiotensin II levels in the cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2009; 119(5): 341-4.
73. Bilic E, Rudan I, Kusec V, Zurak N, Delimar D, Zagar M. Comparison of the growth hormone, IGF-1 and insulin in cerebrospinal fluid and serum between patients with motor neuron disease and healthy controls. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(12): 1340-5.
74. Tanaka M, Kikuchi H, Ishizu T, Minohara M, Osoegawa M, Motomura K et al. Intrathecal upregulation of granulocyte colony stimulating factor and its neuroprotective actions on motor neurons in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2006; 65(8): 816-25.
75. Poloni M, Facchetti D, Mai R, Micheli A, Agnoletti L, Francolini G et al. Circulating levels of tumour necrosis factor-alpha and its soluble receptors are increased in the blood of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett.* 2000; 287(3): 211-4.
76. Lorenzl S, Albers DS, LeWitt PA, Chirichigno JW, Hilgenberg SL, Cudkowicz ME et al. Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases are elevated in cerebrospinal fluid of neurodegenerative diseases, *Journal of the Neurological Sciences* 2003; 207(1-2): 71-6.
77. Janik P, Kwiecinski H, Sokolowska B, Niebroj-Dobosz I. Erythropoietin concentration in serum and cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis; *J Neural Transm* 2010; 117(3): 343-7.
78. Nadjar Y, Gordon P, Corcia P, Bensimon G, Pieroni L, Meininger V, Salachas F. Elevated serum ferritin is associated with reduced survival in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45034.
79. Brettschneider J, Lehmsiek V, Mogel H, Pfeifle M, Dorst J, Hendrich C et al. Proteome analysis reveals candidate markers of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuroscience Letters* 2010; 468(1): 23-7.
80. Ganesalingam J, An J, Shaw CE, Shaw G, Lacomis D, Bowser R. Combination of neurofilament heavy chain and complement C3 as CSF biomarkers for ALS. *J. Neurochem.* 2011; 117(3): 528-37.
81. Lu CH, Petzold A, Kalmar B, Dick J, Malaspina A, Greensmith L. Plasma neurofilament heavy chain levels correlate to markers of late stage disease progression and treatment response in SOD1 (G93A) mice that model ALS *PLoS One* 2012; 7(7): e40998.

82. Zhou JY, Afjehi-Sadat L, Asress S, Duong DM, Cudkowicz M, Glass JD, Galectin 3 is a candidate biomarker for ALS, *J Proteome Res.* 2010; 9(10): 5133-41.
83. Hwang CS, Liu GT, Chang MD, Liao IL, Chang HT. Elevated serum autoantibody against high mobility group box 1 as a potent surrogate biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Disease* 2013; 58: 13-8.
84. Zoccolella S, Simone IL, Lamberti P, Samarelli V, Tortelli R, Serlena L, Logroscino G; Elevated plasma homocysteine levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Neurology.* 2008 Jan 15; 70(3): 222-5.
85. Hosback S, Hardiman O, Nolan CM, Doyle MA, Gorman G, Lynch C et al. Circulating insulin-like growth factors and related binding proteins are selectively altered in amyotrophic lateral sclerosis and multiple sclerosis. *Growth Horm. IGF Res.* 2007; 17(6): 472-9.
86. Ono S, Hu J, Shimizu N, Imai T, Nakagawa H. Increased interleukin-6 of skin and serum in amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of the Neurological Sciences* 2001; 187(1-2): 27-34.
87. Kuhle J, Lindberg RLP, Regeniter A, Mehling M, Steck AJ, Kappos L et al. Increased levels of inflammatory chemokines in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16(6): 771-4.
88. Ilzecka J, Stelmasiak Z, Dobosz B. Interleukin-1beta converting enzyme/Caspase-1 (ICE/Caspase-1) and soluble APO-1/Fas/CD 95 receptor in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 2001; 103(4): 255-8.
89. von Neuhoff N, Oumeraci T, Wolf T, Kollwe K, Bewerunge P, Neumann B et al. Monitoring CSF Proteome Alterations in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Obstacles and Perspectives in Translating a Novel Marker Panel to the Clinic. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44401.
90. Gupta PK, Prabhakar S, Sharma S, Anand A. Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) and chemokine ligand-2 (CCL2) in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients, *J Neuroinflammation.* 2011; 8: 114.
91. Varghese AM, Sharma A, Mishra P, Vijayalakshmi K, Harsha HC, Sathyaprabha TN. Chitotriosidase - a putative biomarker for sporadic amyotrophic lateral sclerosis; Varghese et al. *Clinical Proteomics* 2013; 10(1):19.
92. Tsuboi Y, Yamada T. Increased concentration of C4d complement protein in CSF in amyotrophic lateral sclerosis. *J.f Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57(7): 859-61.
93. Ikeda K, Hirayama T, Takazawa T, Kawabe K, Iwasaki Y. Relationships between Disease Progression and Serum Levels of Lipid, Urate, Creatinine and Ferritin in Japanese Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Cross-Sectional Study, *Intern Med.* 2012; 51(12): 1501-8.
94. Mitchell RM, Simmons Z, Beard JL, Stephens HE, Connor JR. Plasma biomarkers associated with ALS and their relationship to iron homeostasis. *Muscle Nerve.* 2010; 42(1): 95-103.
95. Ilzecka J, Stelmasiak Z, Dobosz B. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) activity in cerebrospinal fluid of amyotrophic lateralsclerosis patients]. *Neurol Neurochir Pol.* 2001; 35(6): 1035-43.
96. Kuhle J, Regeniter A, Leppert D, Mehling M, Kappos L, Lindberg RL, Petzold A. A highly sensitive electrochemiluminescence immunoassay for the neurofilament heavy chain protein. *J Neuroimmunol.* 2010; 220 (1-2): 114-9.
97. R. Tortelli, Ruggieri M, Cortese E, D'Errico E, Capozzo R, Leo A et al. Elevated cerebrospinal fluid neurofilament light levels in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a possible marker of disease severity and progression, *European Journal of Neurology* 2012; 19(12): 1561-7.
98. Matsuishi T, Nagamitsu S, Shoji H, Itoh M, Takashima S, Iwaki T et al. Increased cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neural Transm.* 1999; 106(9-10): 943-8.
99. Verstraete E, Kuiperij HB, van Blitterswijk MM, Veldink JH, Schelhaas HJ, van den Berg LH et al. TDP-43 plasma levels are higher in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012; 13(5): 446-51.
100. Kasai T, Tokuda T, Ishigami N, Sasayama H, Foulds P, Mitchell DJ et al. Increased TDP-43 protein in cerebrospinal fluid of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2009; 117(1): 55-62.
101. Houi K, Kobayashi T, Kato S, Mochio S, Inoue K. Increased plasma TGF-beta 1 in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106(5): 299-301.
102. Gao L, Zhou S, Cai H, Gong Z, Zang D. VEGF levels in CSF and serum in mild ALS patients. *J Neurol Sci.* 2014; Epub ahead of print.
103. Moreau C, Devos D, Brunaud-Danel V, Defebvre L, Perez T, Destée A et al. Paradoxical response of VEGF expression to hypoxia in CSF of patients with ALS; *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(2): 255-7.

Yazışma adresi:

Sevda Ünallı Özmen
Uludağ üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya,
Bursa, Türkiye
e-posta: sevdaunalli@mynet.com
