

Brimonidin Retinal Gangliyon Hücrelerinin Kaybolmuş Fonksiyonlarına Faydalı Olabilir mi?

Can Brimonidine be Useful on Function Loss of Retinal Ganglion Cells?

Dr. Ahmet ÖZER,^a
Dr. Nazmiye EROL,^a
Dr. Afsun ŞAHİN,^a
Dr. Hikmet BAŞMAK^a

^aGöz Hastalıkları AD,
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 23.09.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 29.01.2009

Bu çalışmanın ilk sonuçları "8. Avrupa Nöro-Oftalmoloji Demeği (EUNOS) Toplantısı (26-29 Mayıs 2007, Antalya)'nda poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ahmet ÖZER
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Göz Hastalıkları AD, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
aozer@ogu.edu.tr

ÖZET Amaç: Metanol zehirlenmesi ve nonarteritik ön iskemik optik nöropati (NAİON)'ye bağlı optik atrofi olgularda optik sinir fonksiyonu üzerine topikal brimonidinin etkisini değerlendirmek. **Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmaya metanol zehirlenmesine bağlı optik atrofi 8 olgu ile NAİON'ye bağlı optik atrofi 17 olgu dahil edildi. Optik atrofi NAİON grubunda tek taraflı, metanol zehirlenmesi grubunda iki taraflı idi. Bütün olgularda etkilenmiş gözde persepsiyon ve projeksiyon negatifti. Optik atrofi gözlerde %0.2'lik brimonidin tartrat göz damlası 12 ay süreyle günde iki kez olacak şekilde kullanıldı. Optik sinir fonksiyonları uygulama öncesi, 6.ay ve 12. ayda olmak üzere görsel uyarılmış cevaplar flaş VEP ile değerlendirildi. Her gözün P100, N70 ve N145 amplitüt ve latansları kaydedildi. **Bulgular:** Metanol zehirlenmesi grubunda yaş ortalaması 54.7 ± 8.9 yıl olan 7 erkek 1 kadın olgu, NAİON grubunda yaş ortalaması 53.9 ± 3.8 yıl olan 12 erkek 5 kadın olgu vardı. Takipler boyunca çalışma gruplarındaki hiçbir gözde P100, N70, ve N145 amplitüt ve latanslarında anlamlı bir değişiklik olmadı. **Sonuç:** Brimonidin göz içi basıncını düşüren ve nöron koruyucu olduğu inanan yüksek selektif ve potent alfa-2 adrenerjik reseptör agonistidir. Çalışmamızda topikal %0.2'lik brimonidin tartratın retinal gangliyon hücrelerinin kaybolmuş fonksiyonlarını artırıcı bir etkisi gözlenmedi.

Anahtar Kelimeler: Brimonidin, optik atrofi, optik nörit, görme algısı

ABSTRACT Objective: To evaluate the effect of topical brimonidine on optic nerve function in patients with optic atrophy due to methanol intoxication or non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION). **Material and Methods:** Eight patients with optic atrophy due to methanol intoxication and 17 patients with optic atrophy due to NAION were included in this study. Optic atrophy was unilateral in the NAION group, and bilateral in the methanol intoxication group. In all patients' affected eyes, perception and projection were negative. Brimonidine tartrate 0.2% eye drops were used two times daily for up to 12 months on optic atrophic eyes. Visual function was evaluated by visual evoked responses (VER) in before application, 6th month and 12th month. The amplitudes and latencies of P100, N70, and N145 for each eye were recorded. **Results:** There were 7 male and 1 female patients in the methanol intoxication group with a mean age of 54.7 ± 8.9 years, and 12 male and 5 female patients in the NAION group with a mean age of 53.9 ± 3.8 years. The amplitudes and latencies of P100, N70, and N145 did not change significantly in any eyes in both groups during follow-up. **Conclusion:** Brimonidine is a highly selective and potent alpha-2 adrenergic receptor agonist, which lowers intra-ocular pressure and is believed to have a neuroprotective. In the current study, topical brimonidine tartrate 0.2% showed no significant improvement on function loss of retinal ganglion cells.

Key Words: Brimonidine, optic atrophy, optic neuritis, visual perception

Turkiye Klinikleri J Ophthalmol 2009;18(3):151-5

Optik atrofi, tedavi edilemeyen optik sinir hastalıklarının son dönem tablosu olup, etiyolojik nedenlere göre primer ve sekonder olarak iki ayrı grupta değerlendirilmektedir. Primer optik atrofi, optik si-

nirin retrolaminer bölümünden lateral genikulat gangliyonuna kadar kısmını etkileyen olaylar sonucunda oluşurken, sekonder optik atrofi optik sinir başını ilgilendiren olaylar sonucunda meydana gelir. Retrobulber nöropatiler, bası yapan durumlar, herediter optik nöropatiler ve toksik nedenler primer optik nöropati oluştururken, papillit, ön iskemik optik nöropati ve papilla ödemi sekonder optik atrofiye neden olur.¹ Optik atrofide farklı mekanizmalarla gangliyon hücre gövdesi ve akson ölümü gerçekleşmektedir. Hücre gövdesi ölümünde apoptoz, nekroz ve otofaji mekanizmaları, akson ölümünde ise anterograd veya retrograd dejenerasyon mekanizmaları söz konusudur.¹⁻⁴ Optik atrofilerde tedavi yaklaşımı atrofi bulguları oluşmadan önce optik sinir hastalığının tedavi edilmesi şeklindedir. Bunun yanı sıra nöron koruyucu etkinliği olan bazı ilaçların kullanımı da gündemdedir. Nöron koruyucu tedavi yaklaşımlarında çok sayıda ilacın gerek deneysel gerekse klinik çalışmalarla etkinliği araştırılmaktadır.^{5,6} Brimonidin son zamanlarda antiglokomatöz etkinliği yanı sıra nöron koruyucu etkinliği ile dikkati çeken bir ilaç olarak karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda alfa-2 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile nöron koruyucu bir takım mekanizmaların aktif hale geldiği ve nöronun dış etkenlere karşı daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir.^{7,8}

Bu çalışmada metanol zehirlenmesine bağlı primer ve NAİON'a bağlı sekonder optik atrofi olgular alınarak farklı iki mekanizma ile oluşmuş optik atrofide optik sinir fonksiyonu üzerine topikal brimonidin her hangi bir etkisinin olup olmadığı değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu ileriye dönük çalışma 2004-2008 yılları arasında yapılmış olup çalışmaya metanol zehirlenmesine bağlı optik atrofi 8 olgu ile NAİON'ye bağlı optik atrofi 17 olgu dahil edilmiştir. Çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak planlanarak bütün olgulara çalışma hakkında detaylı bilgi verildi ve onam formu alındı. Çalışmaya konu olan etken maddenin klinik kullanımında olması, uygulanan dozun klinik kullanım dozu olması ve çalışmaya alınan olguların etkilenen gözlerinde optik

sinir fonksiyonlarının tümüyle kayıp olması nedeni ile etik kurul onayı alınmadı. Olguların ayrıntılı sistemik tetkikleri yapılarak göz muayene bulguları kaydedildi. Optik atrofi, metanol zehirlenmesi grubu olgularında iki taraflı, NAİON grubu olgularında ise tek taraflı idi. Bütün olgularda etkilenmiş göz/gözlerde persepsiyon ve projeksiyon negatifti. Işık reaksiyonları alınmıyordu. Görme kayıpları ortalama 3.6 ± 0.7 ay olup, tüm olgularda 6 aydan daha kısa süreli idi. Optik atrofi gözleri %0.2'lik brimonidin tartrat göz damlası (Alpha-gan®, Allergan, İrlanda) 12 ay süreyle günde iki kez birer damla olacak şekilde uygulandı. Optik sinir fonksiyonları uygulama öncesi, 6. ay ve 12. ayda olmak üzere görsel uyarılmış cevaplar flaş VEP ile değerlendirildi. Görsel uyarılmış cevapların değerlendirilmesinde "Vision Monitor Electrophysiology Model MonElec2 (MetroVision, Fransa)" cihazı kullanıldı. Her gözün P100, N70 ve N145 amplitüt ve latansları kaydedilerek her olgunun verileri önceki verileriyle karşılaştırıldı.

Olgularla ilgili sonuçlar SPSS (versiyon 10.0) paket programı ile değerlendirildi. Veriler "t testi" ve χ^2 analizi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Metanol zehirlenmesi grubundaki olguların 7'si erkek, 1'i kadın olgu olup yaş ortalamaları 54.7 ± 8.9 yıl (33-67 yıl) iken, NAİON grubundaki olguların 12'si erkek, 5'i kadın olgu olup yaş ortalamaları 53.9 ± 3.8 (43-57 yıl) idi. (Tablo 1) Her iki grupta da erkek olgular daha fazlaydı ($p < 0.01$). Metanol zehirlenmesi grubundaki olgularda sistemik bir hastalık saptanmadı. NAİON grubundaki olguların hepsi hipertansif, 5'i Tip II diabetes mellitus (4 erkek, 1 kadın) idi. Takipler boyunca her iki gruptaki olgu-

TABLO 1: Metanol intoksikasyon ve NAİON grubu olgularının demografik özellikleri.

Gruplar	n	Göz	Kadın/Erkek	Yaş (yıl)
Metanol intoksikasyon grubu	8	16	1/7*	54.7 ± 8.9
NAİON grubu	17	17	5/12*	53.9 ± 3.8

NAİON: Nonarteritik ön iskemik optik nöropati.

* Her iki grupta da erkek olgular daha fazlaydı ($p < 0.01$).

ların P100, N70 ve N145 amplitütlerinde anlamlı bir yükseliş ve latanslarında anlamlı bir kısalma olmadı ($p > 0.05$) (Tablo 2, Tablo 3).

SONUÇ

Optik atrofi çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişen, gangliyon hücre kaybı ile karakterize bir durumdur.¹ Optik atrofide farklı mekanizmalarla gangliyon hücre gövdesi ve akson ölümü gerçekleşmektedir.¹⁻⁴ Bu mekanizmalardan apoptozda organize hücre parçalanması gerçekleşir ve oluşan apoptotik veziküller çevredeki makrofajlar tarafından fagosite edilerek zararsız hale getirilir. Hücre ölümü sonrası bir inflamasyon oluşmaz. Nekrozda ise hücre duvarı hasarı sonrası hücre içindeki toksik maddeler çevreye dağılarak inflamasyon oluşumuna neden olur. Bir diğer hücre ölüm mekanizması olan otofajide ise sitoplazmadaki bazı maddeler paketlenip lizozomlarla birleşir ve proteolitik enzimler

tarafından yok edilir. Bu durum daha çok enerji üretimi için kullanılmaktadır. Fakat düzensiz otofaji hücreyi apoptoza sürükleyebilir. Akson hasarlanma mekanizmalarından anterograd (Wallerian) dejenerasyonda akson hasarını takiben distal kısım zamanla fagositoza uğramakta ve hücre gövdesi birkaç gün yaşayabilmektedir. Daha sonra hücre ölümü gerçekleşmektedir. Retrograd dejenerasyonda ise esas hasar veya sorun hücre gövdesinde olmasına rağmen ilk değişiklikler aksonların distalinde görülmektedir. Sonuç olarak, aksonlar büzülerek sinapslarla bağlarını koparmakta ve hücre fonksiyonu ortadan kalkmaktadır.¹⁻⁴ Optik atrofilerde optik siniri oluşturan gangliyon hücreleri dışında lateral genikülat gangliyonda da bir takım değişiklikler söz konusudur. Yapılan çalışmalarda lateral genikülat nükleus (LGN)'ta tüm tabakalardaki hücrelerin sayısında azalma ve yaşayan nöronlarda küçülme görülmüştür.⁹

TABLO 2: Metanol intoksikasyon ve NAİON grubu olgularının görsel uyarılmış cevap amplitüt değerleri.

Gruplar	n	Göz		N70-P100 Amplitüdü (μ V)	N70-N145 Amplitüdü (μ V)	P100-N145 Amplitüdü (μ V)
Metanol intoksikasyon grubu	8	16	Başlangıç	$0.4 \pm 0.01 \mu$ V	$0.4 \pm 0.02 \mu$ V	$0.4 \pm 0.02 \mu$ V
			6. ay	$0.4 \pm 0.02 \mu$ V	$0.4 \pm 0.01 \mu$ V	$0.4 \pm 0.01 \mu$ V
			12. ay	$0.4 \pm 0.03 \mu$ V	$0.4 \pm 0.02 \mu$ V	$0.4 \pm 0.01 \mu$ V
NAİON grubu	17	17	Başlangıç	$0.3 \pm 0.02 \mu$ V	$0.3 \pm 0.03 \mu$ V	$0.3 \pm 0.02 \mu$ V
			6. ay	$0.3 \pm 0.01 \mu$ V	$0.2 \pm 0.02 \mu$ V	$0.3 \pm 0.01 \mu$ V
			12. ay	$0.3 \pm 0.02 \mu$ V	$0.3 \pm 0.02 \mu$ V	$0.3 \pm 0.02 \mu$ V

NAİON: Nonarteritik ön iskemik optik nöropati.

Takipler boyunca her iki gruptaki olguların P100, N70 ve N145 amplitütlerinde anlamlı bir yükseliş olmadı ($p > 0.05$).

TABLO 3: Metanol intoksikasyon ve NAİON grubu olgularının görsel uyarılmış cevap latans değerleri.

Gruplar	n	Göz		N70 Latansı (ms)	P100 Latansı (ms)	N145 Latansı (ms)
Metanol intoksikasyon grubu	8	16	Başlangıç	81.8 ± 14.1 ms	134.2 ± 19.3 ms	185.9 ± 23.1 ms
			6. ay	81.6 ± 13.2 ms	134.1 ± 19.2 ms	186.1 ± 21.6 ms
			12. ay	82.4 ± 14.5 ms	132.9 ± 21.2 ms	189.1 ± 24.1 ms
NAİON grubu	17	17	Başlangıç	87.9 ± 12.9 ms	141.5 ± 17.9 ms	190.1 ± 24.5 ms
			6. ay	88.1 ± 13.2 ms	142.3 ± 16.6 ms	192.0 ± 23.2 ms
			12. ay	87.3 ± 12.9 ms	140.8 ± 15.5 ms	189.5 ± 21.9 ms

NAİON: Nonarteritik ön iskemik optik nöropati.

Takipler boyunca her iki gruptaki olguların P100, N70 ve N145 latanslarında anlamlı bir kısalma olmadı ($p > 0.05$).

Nöron ölümünde değişik mekanizmaların sözü konusu olması tedavi yaklaşımlarının çok çeşitli olması gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu konularla ilgili geniş çalışmalar yapılmaktadır. Nöron ölümü ve nöron korunmasıyla ilgili yoğun olarak çalışılan konulardan birisi glutamat inhibisyonudur.^{10,11} Düşük düzeylerdeki glutamat beyinde ana nörotransmitterlerden biridir. Ancak iskemi, inme, santral sinir sistemi travmaları, glokom ve multipl skleroz gibi durumlarda glutamat düzeyinde artış görülmektedir. Glutamat, N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörü üzerinden etki göstererek apoptoza ve/veya nekroza yol açar.^{10,11} Memantin NMDA reseptör antagonistidir. Ancak glutamat inhibisyonu etkisi sadece glutamat fazlalığı durumunda görülür. Yapılan çalışmalarda beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri arttırdığı ve retinal hasarı azalttığı gösterilmiştir.^{12,13} Hücre hasarlanmalarında hücredeki kalsiyum düzeyi araştırılan bir diğer konudur. Artmış kalsiyum, proteazların, lipazların ve nükleazların artışına, nitrik oksit sentazların stimülasyonuna ve peroksinitrit oluşumuna neden olmaktadır.^{14,15} Bu nedenlerle hücre içi kalsiyum düzeyini azaltıcı bir takım yaklaşımlar gündemdedir. Betaksolol ve timolol kalsiyum kanal inhibisyonu yaparak hücre içi Ca^{++} 'u azaltırlar.^{16,17} Vazodilatasyona neden olarak iskemi üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Hayvan çalışmalarında her ikisinin de retinal gangliyon hücre ölümünü azalttıkları gösterilmiştir. Ancak betaksolol daha potent etki göstermektedir. Flunarizin, flupirtin, verapamil, lomerizin ve nifedipin NMDA bağımlı Ca^{++} girişini bloke ederler.¹⁸ Normotansif glokomda kontrol grubuna göre progresyonu yavaşlattıkları görülmüştür. Nitrik oksit, potent vazodilatördür. Beyinde nörotransmitter görevi görür. Nitrik oksit sentaz inhibitörlerinin retinal gangliyon hücrelerini koruduğu görülmüştür.¹⁹ Bunların dışında muskarinik reseptör agonistleri, Na kanal blokerleri, eritropoetin ve melatonin ile ilgili bir takım çalışmalar vardır.²⁰⁻²³ Bu maddelerin homeostazı sağlayarak, mitokondrial membran potansiyelini düzenleyerek ve kaspaz 3'ü azaltarak koruyucu etki sağladığı düşünülmektedir. Bu etkiler hayvan modellerinde gösterilmiş etkiler olup insanlarda kesin etkileri bilinmemektedir.

Nöron koruyucu etkisi üzerinde yoğun araştırmalar yapılan brimonidin yüksek selektif ve potent alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olup, göz içi basıncını düşürücü etkisi nedeni ile antiglokomatöz olarak kullanılmaktadır. Damla formunun retinaya ulaşabildiği, iskemi durumunda gangliyon hücrelerini koruduğu ve beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri artırdığı gösterilmiştir.^{7,8,24-26} Topikal uygulanan brimonidin iskemi oluşturulmuş optik sinirde retinal gangliyon hücreleri için antiapoptotik etkili olduğu saptanmış ve diyabetik retinopati, normotansif glokom ve retinal damar tıkanıklıklarında nöron koruyucu olarak kullanılması önerilmiştir.²⁶

Çalışmamızda metanol zehirlenmesine bağlı primer optik atrofi ve NAİON'ye bağlı sekonder optik atrofi olgularda optik sinir fonksiyonu üzerine topikal brimonidin etkinliğinin olup olmadığı değerlendirildi. Çalışmamıza başlamadan önce kaybedilmiş optik sinir fonksiyonu üzerine brimonidin olumlu bir etkisinin olabileceği konusunda ümitsizdik. Beklendiği gibi topikal brimonidin tartratın retinal gangliyon hücrelerinin fonksiyonları üzerine olumlu bir etkisi gözlenmedi. Yapılan çalışmalar optik atrofide retinal gangliyon hücre fonksiyonlarının geriye dönüşümsüz olduğunu göstermektedir. Çalışmamızı oluşturan olgularda optik sinir hasarının ileri düzeyde olması brimonidine bağlı olumlu bir etkinin ortaya çıkmamasını açıklayabilir. Belki optik atrofi bulguları oluşmadan önce uygulanması durumunda olumlu sonuçlar alınabilir. Önceki çalışmalarda optik sinir hastalıklarının erken dönemlerinde olumlu sonuçlar alınmış olması brimonidin daha çok nöron koruyucu etkinliğinin olduğunu gösterirken, çalışmamızda elde edilen sonuç ise nöron rejenerasyonu üzerine bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda topikal %0.2'lik brimonidin tartratın retinal gangliyon hücrelerinin kaybolmuş fonksiyonlarını artırıcı bir etkisi gözlenmedi.

Teşekkür

İstatistik çalışmalarındaki yardımlarından dolayı Sermet Nur Özer'e, İngilizce özet bölümünün kontrolündeki yardımlarından dolayı Sait Kılıçaslan'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Miller NR, Newman NJ, Hoyt WF. Topical diagnosis of lesions in the visual sensory pathway. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology. 5th ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p.274-92.
2. Özer A, Aydın P. [Emergencies of optic nerve and visual system]. Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci 2006;2(42):100-7.
3. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. Invest Ophthalmol Vis Sci 1995;36(5):774-86.
4. Ayaşlıoğlu E. [Apoptosis]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2001;21(1):57-62.
5. Shindler KS, Ventura E, Rex TS, Elliott P, Rostami A. SIRT1 activation confers neuroprotection in experimental optic neuritis. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(8):3602-9.
6. Joly S, Pernet V, Chemtob S, Di Polo A, Lachapelle P. Neuroprotection in the juvenile rat model of light-induced retinopathy: evidence suggesting a role for FGF-2 and CNTF. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007;48(5):2311-20.
7. Wheeler LA, Lai R, Woldemussie E. From the lab to the clinic: activation of an alpha-2 agonist pathway is neuroprotective in models of retinal and optic nerve injury. Eur J Ophthalmol 1999;9(Suppl 1):S17-21.
8. Wheeler L, WoldeMussie E, Lai R. Role of alpha-2 agonists in neuroprotection. Surv Ophthalmol 2003;48(Suppl 1):S47-51.
9. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. Arch Ophthalmol 2000;118(3):378-84.
10. Thompson SA, Smith O, Linn DM, Linn CL. Acetylcholine neuroprotection against glutamate-induced excitotoxicity in adult pig retinal ganglion cells is partially mediated through alpha4 nAChRs. Exp Eye Res 2006;83(5):1135-45.
11. Vallazza-Deschamps G, Fuchs C, Cia D, Tessier LH, Sahel JA, Dreyfus H, et al. Diltiazem-induced neuroprotection in glutamate excitotoxicity and ischemic insult of retinal neurons. Doc Ophthalmol 2005;110(1):25-35.
12. Aoun P, Simpkins JW, Agarwal N. Role of PPAR-gamma ligands in neuroprotection against glutamate-induced cytotoxicity in retinal ganglion cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44(7):2999-3004.
13. Yücel YH, Gupta N, Zhang Q, Mizisin AP, Kalichman MW, Weinreb RN. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. Arch Ophthalmol 2006;124(2):217-25.
14. Agostinho P, Duarte CB, Carvalho AP, Oliveira CR. Oxidative stress affects the selective ion permeability of voltage-sensitive Ca²⁺ channels in cultured retinal cells. Neurosci Res 1997;27(4):323-34.
15. Fox DA, Poblenz AT, He L, Harris JB, Medrano CJ. Pharmacological strategies to block rod photoreceptor apoptosis caused by calcium overload: a mechanistic target-site approach to neuroprotection. Eur J Ophthalmol 2003;13(Suppl 3):S44-56.
16. Wood JP, Schmidt KG, Melena J, Chidlow G, Allmeier H, Osborne NN. The beta-adrenoceptor antagonists metipranolol and timolol are retinal neuroprotectants: comparison with betaxolol. Exp Eye Res 2003;76(4):505-16.
17. Wood JP, DeSantis L, Chao HM, Osborne NN. Topically applied betaxolol attenuates ischaemia-induced effects to the rat retina and stimulates BDNF mRNA. Exp Eye Res 2001;72(1):79-86.
18. García-Campos J, Villena A, Díaz F, Vidal L, Moreno M, Pérez de Vargas I. Morphological and functional changes in experimental ocular hypertension and role of neuroprotective drugs. Histo Histopathol 2007;22(12):1399-411.
19. Polak K, Luksch A, Berisha F, Fuchsjaeger-Mayrl G, Dallinger S, Schmetterer L. Altered nitric oxide system in patients with open-angle glaucoma. Arch Ophthalmol 2007;125(4):494-8.
20. Sholl-Franco A, Marques PM, Ferreira CM, de Araujo EG. IL-4 increases GABAergic phenotype in rat retinal cell cultures: involvement of muscarinic receptors and protein kinase C. J Neuroimmunol 2002;133(1-2):20-9.
21. Hains BC, Waxman SG. Neuroprotection by sodium channel blockade with phenytoin in an experimental model of glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(11):4164-9.
22. Weishaupt JH, Rohde G, Pölking E, Siren AL, Ehrenreich H, Bähr M. Effect of erythropoietin axotomy-induced apoptosis in rat retinal ganglion cells. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(5):1514-22.
23. Parlakpınar H, Koç M, Acet A. [The effects of apoptosis and melatonin levels on aging]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004;24(1):62-7.
24. Mayor-Torroglosa S, De la Villa P, Rodríguez ME, López-Herrera MP, Avilés-Trigueros M, García-Avilés A, et al. Ischemia results 3 months later in altered ERG, degeneration of inner layers, and deafferented tectum: neuroprotection with brimonidine. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46(10):3825-35.
25. Wilhelm B, Lütke H, Wilhelm H; BRAION Study Group. Efficacy and tolerability of 0.2% brimonidine tartrate for the treatment of acute non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION): a 3-month, double-masked, randomised, placebo-controlled trial. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2006;244(5):551-8.
26. Aktaş Z, Gürelik G, Akyürek N, Onol M, Hasanreisioğlu B. Neuroprotective effect of topically applied brimonidine tartrate 0.2% in endothelin-1-induced optic nerve ischaemia model. Clin Experiment Ophthalmol 2007;35(6):527-34.