

DERLEME

REVIEW

Optik Sinir Proteksiyonu ve Onarımı için Gelecekteki Stratejiler**Future Strategies for Optic Nerve Protection and Repair**¹Mahmut CANKURTARAN / ORCID No: 0000-0002-8348-7509¹Uzm. Dr., Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Göz hastalıkları, Balıkesir, Türkiye**Geliş Tarihi/Received:** 30/05/2024 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10/08/2024 **DOI:** 10.37783/CRJ-0457**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi, Gaziosmanpaşa, 209. Sk. No:26, 10100 Altıeylül/Balıkesir, Türkiye**Tel./Phone:** +905415461751 **E-posta/E-mail:** mahmutcankurtaran.autf@gmail.com**ÖZ**

Optik sinir fonksiyonundaki bozukluklar optik nöropati olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojik olarak glokomatöz, inflamatuvar (enfeksiyöz/demyelinizan), travmatik, iskemik, infiltratif, toksik ve kalıtsal olmak üzere farklı gruplara ayrılabilir. Tedavi yaklaşımları ve hastalık prognozları birbirinden çok farklıdır. Retinal gangliyon hücreleri kendini yenileme kapasitesine sahip değildir ve kendini onarma kapasitesi sınırlı olduğu için; optik nöropatiler, akson hasarına ve sonrasında retinal gangliyon hücre ölümüne neden olarak, geri dönüşü olmayan kısmi veya tam görme kaybına yol açabilir. Bu derlemede, rejenerasyonun bilinen mekanizmalarını ve sınırlamalarını tartışmak, ayrıca optik sinir nöroproteksiyon ve nörorejenerasyonuna yönelik güncel yaklaşımları ve gelecekteki stratejileri özetlemek amaçlanmaktadır.

Anahtar kelimeler: Nöroproteksiyon, nörorejenerasyon, optik sinir, retinal gangliyon hücresi**Abstract**

Disorders in the function of the optic nerve are defined as optic neuropathy. Etiologically, they can be classified into different groups including glaucomatous, inflammatory (infectious/demyelinating), traumatic, ischemic, infiltrative, toxic, and hereditary. Treatment approaches and disease prognoses vary significantly. Retinal ganglion cells lack the capacity for self-renewal and have limited self-repair capabilities; Therefore, optic neuropathies can lead to irreversible partial or complete vision loss by causing axonal damage and subsequent death of retinal ganglion cells. This review aims to discuss the known mechanisms and limitations of regeneration, as well as to summarize current approaches and future strategies for optic nerve neuroprotection and neuroregeneration.

Keywords: Neuroprotection, neuroregeneration, optic nerve, retinal ganglion cell**Giriş**

Görme, insan yaşamı için çok önemlidir. Çevreden gelen görsel bilgiler, kornea ve lens tarafından retinaya yansıtılır. Burada fotoreseptörler tarafından ışık uyarıları olarak yakalanır ve bipolar, amakrin ve horizontal nöronlar dahil olmak üzere internöronlar tarafından işlenir ve daha sonra retinal gangliyon hücrelerine (RGH) iletilir. RGH'ler, görsel

sinyalleri beyin görsel hedeflerine ileten retinanın çıkış hücreleridir. RGH'ler aksonlarını optik diske doğru uzatarak sinir lifi tabakasını oluştururlar, bu tabaka 90° dönüş yapar ve lamina kribrozayı geçer. 1 milyondan fazla RGH aksonu daha sonra sinyallerin gözden beyne iletilmesine yardımcı olan optik siniri (OS) oluşturur.^{1,2}

OS fonksiyonundaki bozukluklar optik nöropatiler (ON) olarak tanımlanmaktadır. Etiyolojik olarak glokomatöz, inflamatuvar (enfeksiyöz/demyelinizan), travmatik, iskemik, infiltratif, toksik ve kalıtsal olmak üzere farklı gruplara ayrılabilir. Tedavi yaklaşımları ve hastalık prognozları birbirinden çok farklı olsa da günümüzde klinik uygulamada genel olarak hedeflenen, hastalıkların ilerlemesini durdurmak ve daha fazla RGH kaybını önlemektir. Başarılı tedavi için birkaç koşulun sağlanması gereklidir. İlk olarak, zarar görmüş veya zarar görebilecek RGH'lerin ölümü engellenmelidir. İkinci olarak, aksonları dejenerasyona uğramış ancak yaşayan RGH'lerinin merkezi sinir sistemine doğru yeni aksonlar uzatılması sağlanmalıdır. Son olarak, uygun RGH'lerin uygun hedeflere retinotopik bir dağılım içinde sinaptik bağlantı ile bağlanması ve iyileşme süreci gerçekleşmelidir. RGH'lerinin ölümünün önlenmesi genellikle nöroproteksiye olarak adlandırılırken, OS hasarından sonra işlevin yeniden kazanılması nörorejenerasyon olarak adlandırılır.

OS, beyin omurilik sıvısı ve üç kat meninks ile çevrilidir. Kısmen sınırlı rejeneratif yeteneği ve miyelin oluşumu için Schwann hücreleri yerine Oligodendrositlerin varlığı nedeniyle periferik sinir sisteminden (PSS) ayrılır.³ Yaralanma sonrası akson rejenerasyonu PSS için mümkün olsa da, merkezi sinir sisteminin (MSS) diğer bölümlerine benzer şekilde OS'deki hasarlı aksonlar yaralanmadan sonra otomatik olarak yenilenmez. RGH'ler kendi kendini yenileme kapasitesine sahip değildir ve kendi kendini onarma kapasiteleri sınırlıdır.⁴ MSS rejenerasyonunun kaybı doğal seçilimin sonucu olabilir. Türlerin gelişimi ile MSS giderek daha sofistike ve karmaşık hale gelmiştir. MSS'deki yanlış sinir rejenerasyonu, yaşamla bağdaşmayacak ciddi sonuçlara neden olabilirken PSS'deki yanlış rejenerasyon her zaman ağır sonuçlara neden olmayabilir çünkü yapısı ve işlevi nispeten basit ve tutarlıdır. Muhtemelen bu durum MSS'de rejeneratif yeteneklere sahip memeli bireylerin zamanla ortadan kalkmasına yol açmış olabilir.⁵

Yakın zamana kadar MSS'nin zayıf rejeneratif kapasitesi, MSS nöronunun içsel bir özelliği olarak kabul edilirdi, ancak yapılan deneysel çalışmalarda çevresel faktörlerin de MSS aksonal tamir ve rejenerasyonu sınırladığını, ayrıca çevreden gelen sinyallerin hücrenin içsel inhibitör yollarını geçersiz de kılabilceğini ve aksonogenezin mümkün olabileceğini gösterdi.⁶⁻⁸ Bu çığır açan deneylerden bu yana, bir gün bu faktörlerin OS'yi korumak ve yenilemek için uygulanabileceği umuduyla, MSS'deki aksonogenez inhibitörlerini tanımlamak ve nörotrofik faktörleri (NTF) izole etmek için çok fazla çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar,

nöronal büyümenin içsel düzenleyicilerinin (örneğin, cAMP, mTOR / PTEN, APC-Cdh1, KLF4 vb.), glial skar ve miyelin yan ürünleri (miyelinle ilişkili glikoprotein, Nogo ve oligodendrosit miyelin glikoproteinini vb.) gibi dışsal faktörlerin tanımlanmasıyla sonuçlanmıştır.^{9,10}

Ayrıca, OS dejenerasyonunu yavaşlatmak için apoptoz ve akson retraksiyonunu önleme üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Yakın zamanda da, indüklenebilir pluripotent kök hücrelerin (İPKH) ortaya çıkışı, hücre yerine koyma tabanlı stratejileri gündeme getirmiştir.

Bu derlemede, MSS'de rejenerasyonun ve RGH sağ kalımının bilinen sınırlılıklarını, OS nöroproteksiyonu ve nörorejenerasyonu için önceki, güncel ve gelecekteki stratejileri tartışmayı amaçlıyoruz.

Retinal Gangliyon Hücresi Hayatta Kalma ve Akson Rejenerasyonu Önündeki Engeller

Erken embriyonik gelişim sırasında, RGH'ler aksonlarını beynin hedef bölgelerinde sinaps yapmak için uzatır.¹¹ RGH'lerin aksonlarını uzatma yeteneği zamanla azalır ve aksonlarının yenileme kapasitesi gelişimin erken dönemlerinde kaybolur. RGH'lerin rejenerasyon yeteneğindeki kaybın arkasındaki nedenler kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır. Sıklık adenosin monofosfat (cAMP), fosfataz ve tensin homologu (PTEN)/rapamisin (mTOR) yolağı ve Krüppel benzeri ailesi (KLF) gibi transkript faktörlerinin olgunlaşmamış memeli nöronlarındaki hızlı akson büyümesinden, MSS'deki olgun nöronların zayıf akson büyümesine geçişinde rol oynadığı düşünülmektedir.¹²⁻¹⁴

Amakrin hücreler, RGH'lerin içsel rejenerasyon yeteneğini kaybetme sürecinde rol oynayabilirler. Çinko (Zn^{2+}), OS yaralanması sonrasında amakrin hücre süreçlerinde artar ve veziküler salınım aracılığıyla RGH'lere aktarılır. Zn^{2+} 'nin şelatlanması, sağkalımı ve akson rejenerasyonunu iyileştirebilir.^{15,16}

Tümör baskılayıcı p53, tüm memeli hücrelerinde olduğu gibi RGH'lerde de apoptozun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörünün aşırı uyarılması, p53'e bağlı bir hücre ölümü yolunu aktive eder.¹⁷ P53'ün aktivasyonu, pro-apoptotik BAX veya anti-apoptotik Bcl-2 proteinleri olarak apoptozdan sorumlu çeşitli faktörlerin transkripsiyonunda rol oynamıştır.¹⁸ P53, BAX ve Bcl-2 kaskadı üzerinde yapılan araştırmalarda, OS hasarında bu yolak ile RGH sağkalımında artış elde edilebilse de, nöronal sağkalımı indüklemenin aksonal rejenerasyon için yeterli olmadığı, rejenerasyon için akson büyümesini indükleyen sinyallerin gerekliliği gösterilmiştir.^{4,14}

Bununla birlikte, RGH'ler de dahil olmak üzere MSS nöronlarının periferik sinir greftlerine yeniden büyüdüğü gözlemi, dışsal faktörlerin de aksonal onarımı sınırlamada baskın bir role sahip olma olasılığını doğrulamaktadır.^{6,7} Özellikle yaralanma bölgesinde OS'nin çevresini oluşturan glial skar ve miyelin, aksonal rejenerasyonu inhibe eder.¹⁹ Bazı ON'ler sonrası, reaktif astrositler ve kondroitin sülfat gibi proteoglikanlardan oluşan bir glial skar oluşturur. Glial skarların, aksonal rejenerasyon için elverişsiz bir ortam yarattığı ve büyümeye mekanik bir bariyer görevi gördüğü düşünülmektedir. Glial skarın azalmış olduğu deneylerde aksonogenezin artmış olması bu görüşü desteklemektedir.²⁰⁻²² Örnek olarak, mikro RNA-21 inhibitörü ile tedavi edilen sıçanların OS'sinin deneysel olarak ezilerek yapıldığı bir çalışmada, astrosit aktivasyonunun ve glial skar oluşumunun azaldığı, aksonal rejenerasyonun ise arttığı ve kontrollere kıyasla görsel uyarılmış potansiyel testinde daha iyi performans gösterdiği bildirilmiştir.²³

Semaforinler, Yunanca kökenli olan ve işaret taşıyıcı anlamına gelen İngilizce Semaphore kelimesinden adlandırılmıştır.²⁴ Bazı semaforin sınıfları, MSS yaralanmalarında skar dokusundaki varlıkları nedeniyle yaralanma ile ilişkili nöronal ve nöronal olmayan hücreleri düzenleyerek, aksonal rejenerasyon, revaskülarizasyon, remiyelinasyon ve immün yanıtı modüle eder.²⁵ Semaforinler, RGH gelişimi veya yaralanması sırasında nöronal polarite ve aksonal rehberlikte önemli bir işleve sahip hücre dışı faktörlerdendir.²⁶ Semaforin-3, MSS hasarı sonrasında glial skarın çekirdeğinde eksprese edilir.²⁷ Bu durum, semaforinlerin aksonal rejenerasyon üzerinde glial aracılı inhibisyonunda potansiyel bir role sahip olabileceği hipotezini gündeme getirmektedir. Sema3A'dan türetilen peptide karşı antikörlerin intravitreal enjeksiyonu ile, sıçan OS'sinin tam aksotomi uygulandığı bir hayvan modeli incelemede RGH kaybının belirgin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir.²⁸ Sema5A, oligodendrositler tarafından üretilen ve aynı zamanda yaralı OS'nin inhibitör ortamına da katkıda bulunan bir semaforindir ve Sema5A blokajı ile RGH aksonal büyümesinin arttığı gözlemlenmiştir.²⁹

Çeşitli miyelin proteinlerinin yetişkin nöronlarda aksonal rejenerasyonu inhibe ettiği düşünülmektedir. Bununla birlikte MSS'deki aksonal hasarın, miyelin proteinlerine karşı yönlendirilen, ancak sinir liflerini sekonder dejenerasyondan korumak için çok zayıf olan bir otoimmün T hücresi yanıtını uyardığı öne sürülmüştür.^{30,31} Bu çalışmalar sadece RGH'lerin hayatta kalmasına odaklanmış olsa da otoimmün hastalığı tetiklemeden (otoimmün myeloensefalit), bazı spesifik miyelin proteinlerine karşı

T hücreleri ile aşılacak bağışıklama yoluyla bu immün yanıtın artırılması ile olası hasar sonrası nöronal kaybın azaltılabileceği düşünülmüştür.^{30,31}

Çok çeşitli akson rejenerasyonu inhibitörlerinden bir diğeri de Nogo'dur. Nogo-A, MSS'de aksonal yeniden büyüme için en güçlü oligodendrosit türevi inhibitörlerden biridir ve RGH'ler tarafından da ifade edilir.³² OS yaralanması durumlarında Nogo-A'nın aktivitesi artar, ancak Nogo-A'nın aşırı ekspresyonu veya azalması yaralı RGH'lerin sağkalımını etkilemez ve hücre içi Nogo-A'nın viral vektörler aracılığıyla nöronal olarak devre dışı bırakılması, aksonal büyüme tepkisini azaltır.³³ Öte yandan, oligodendrosit spesifik Nogo-A ekspresyonu engellenen farelerinin OS'lerinde aksonal filizlenmenin arttığı da bildirilmiştir, bu da oligodendrositlerde Nogo-A'nın inaktivasyonunun RGH'larda aksonal rejenerasyonu teşvik etmek için iyi bir strateji gibi görüldüğünü gösterir.³⁴ Yine farklı çalışmalarda da, Nogo-A/B/C'nin OS yaralanmasından sonra aksonal rejenerasyonun inhibisyonunda önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir ve Nogo-A/B/C geninin devre dışı bırakılmasıyla, OS yaralanmasından sonra rejenerasyon gerçekleşebileceği düşünülmektedir. Nogo-A, miyelinle ilişkili glikoprotein ve oligodendrosit-miyelin glikoproteinini dahil olmak üzere aksonal büyümenin çeşitli miyelin inhibitörleri, etkilerini Nogo reseptörü (NgR) aracılığıyla gösterir. NgR'nin daha fazla araştırılması, NgR gen susturulması OS hasarından sonra aksonal rejenerasyonu daha etkili bir şekilde sağlayıp sağlamadığı ortaya çıkarabilir.^{35,36} Ayrıca glokomda da, sinaps dejenerasyonu ve RGH ölümünün altında yatan olası bir mekanizmaya Nogo-A aracılık ediyor gibi görünmektedir.³⁷ NgR antagonizmasıyla, glokomda sinaptik dejenerasyonun ve RGH kaybının azaltılabileceği düşünülmektedir.³⁸

Nöroprotektif Tedaviler

Tüm hücreler iki temel yolla ölür. Nekroz, homeostazın sürdürülemediği hızlı ve şiddetli bir şekilde gelişen pasif bir süreçtir. Bu süreç, doğrudan hücrenin plazma membranının yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün ve hayati hücresel enzimlerin zarar görmesiyle karakterizedir. Apoptoz ise, içsel yollar ile organize edilen belirli proteinler ve enzimlerin kullanıldığı fizyolojik, programlanmış, aktif bir süreçtir.³⁹ OS'de oluşan bir hasar sıklıkla RGH'lerin nekrozuna neden olabilirken, yapılan çalışmalarda hasar sonrasında apoptozun da süreçte etkili olduğu insan ve insan olmayan memeli primatlarda gösterilmiştir.⁴⁰⁻⁴³ Bu nedenle, ON sonrası RGH kaybının engellenmesinde, apoptozun başlamasını

engellemek ya da durdurmak mantıklı bir hedef olabilir. Bunun için birkaç yöntem önerilebilir. İlk olarak, apoptotik süreci başlatan maddeler ortadan kaldırılabilir veya yollar inhibe edebilir. Alternatif olarak, apoptozu inhibe eden maddeler sağlanabilir veya yolları uyarılabilir.

Nörotrofik Faktörler (NTF)

NTF, nöronların hayatta kalmasını, gelişimini ve farklılaşmasını düzenleyen bir büyüme faktörleri ailesidir. RGH'lerin canlılığını ve aksonal rejenerasyonunu teşvik etmede NTF'lerin önemi uzun zamandır bilinmektedir. Farklı reseptörlere bağlanarak çeşitli hücre içi sinyaller oluştururlar. NTF'lerin çoğunun farklı deneysel yaralanma modellerinde RGH sağkalımını arttırdığı bildirilmiştir.⁴⁴⁻⁴⁷ Rejenerasyonda bahsedilen başarısızlık, büyümeyi teşvik eden NTF'ler açısından zayıf bir ortamla da ilişkili olabilir. Başlıcaları Sinir büyüme faktörü (NGF), Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ve Siliyer nörotrofik faktör (CNTF) olmak üzere çok çeşitli nörotrofinlerin akson büyümesini indüklediği ve nöroprotektif etkileri bulunmuştur. Farklı NTF'lerin kombinasyon olarak birlikte uygulanmasıyla RGH'lerin sağkalımlarının arttığı, aksonlarının rejeneratif olarak uzadığı, ancak birlikte uygulandıklarında tek başlarına uygulandığından daha fazla akson uzamasına neden olduğu saptanmıştır. Bu durum akson büyümesinin farklı mekanizmalarından farklı faktörlerin sorumlu olabileceği hipotezini gündeme getirmiştir.^{4,48} Bununla birlikte, nörotrofinler tek başına akson büyümesini indükleyemez. Örneğin, RGH'ler, cAMP seviyeleri yükselmedikçe BDNF veya CNTF gibi NTF'lerin varlığında hayatta kalamazlar ve aksonlarını rejenere edemezler.⁴⁹

Glokomatöz hasarın mekanizmalarının incelenmesi, aksonal dejenerasyonda rol oynayan sinyal yollarını anlamak için harika bir fırsat olmuştur. Yüksek göz içi basıncı (GİB), glokomun ana risk faktörüdür ve diğer faktörlerle birlikte RGH dejenerasyonu ve ölümüyle ilişkilendirilmiştir.⁵⁰ GİB artışı anterograd ve retrograd aksonal taşımaları bozarak, beyindeki merkezler tarafından üretilen NTF'lerden RGH'lerin yoksun kalmasıyla RGH kaybına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.⁵¹⁻⁵³

Sinir Büyüme Faktörü: NGF, dejeneratif hastalıklarda veya yaralanma sonrasında gözlenen, koruyucu ve/veya rejeneratif etkileri olan, santral ve PSS nöronları üzerinde trofik ve diferansiyel aktivite gösteren endojen bir NTF'dir.⁵⁴⁻⁵⁶ Hayvan modellerinde NGF'nin göz içi uygulamasının mekanik, iskemik veya hipertansif yaralama sonrası RGH dejenerasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁵⁷⁻⁵⁹ Göze topikal olarak uygulanan NGF'nin nörotrofik keratitli

hastaların oküler yüzeyine duyuşal sinir fonksiyonunu geri kazandırdığı da gösterilmiştir.⁶⁰ Ayrıca, abzorpsiyon çalışmaları, topikal oküler NGF'nin hayvanlarda retina, OS'ye ve MSS'ye ulaştığını göstermiştir.^{61,62} Ek olarak, glokomlu hayvan deneklerde topikal NGF ile, nöral iletimde, OS fonksiyonunda, kontrast duyarlılığında bir iyileşme bildirilmiştir.⁶³

Beyin Kaynaklı Nörotrofik Faktör: BDNF, MSS'de yaygın olarak ifade edilir, RGH'lerin hayatta kalmasını ve yeniden büyümesini destekleyen güçlü bir nöroprotektif ajandır.⁶⁴⁻⁶⁶ Farklı nöroprotektif ajanların RGH sağkalımını teşvik etmemek mekanizmalarının, retinal BDNF ekspresyonunun indüksiyonu ile ilişkili olduğu tartışılmaktadır.^{67,68} Ayrıca glokom hastalarının gözyaşlarında BDNF seviyelerinde azalma saptanmıştır. Bu NTF'deki eksikliklerin glokomda RGH ölümüne katılabilceği ve BDNF'nin glokom için bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir.^{69,70}

Glial Hücre Hattı Kaynaklı Nörotrofik Faktör: Glial Hücre Hattı Kaynaklı Nörotrofik Faktör (GDNF), glial hücreler tarafından salgılanır ve RGH'lerde GDNF- α reseptörüne ve tirozin kinaz reseptörüne bağlanır.⁷¹ GDNF'nin, deneysel yaralanma modellerinde RGH'lerin hayatta kalmasını desteklediği bildirilmiştir.⁷²⁻⁷⁴ Ayrıca, GDNF'nin intravitreal enjeksiyonu gibi uygulamaların, özellikle, glokom hayvan modellerinde RGH'leri koruduğu bildirilmiştir.^{75,76} GDNF'nin bu nöroprotektif özelliği Müller hücreleri tarafından düzenleniyor olabilir. Bu nedenle, GDNF, retinal nörodejeneratif hastalıklar için de güçlü terapötik potansiyele sahip olabilir.

Siliyer Nörotrofik Faktör: CNTF, MSS'de çeşitli hücre tipleri, retinada ise özellikle Müller hücreleri tarafından eksprese edilir.⁷⁷ Nöroprotektif etkilerinde, CNTF'ye doğrudan yanıt veren glial hücreler aracılık eder.⁷⁸ Özellikle, glokomlu hastalarda ön kamara sıvısında, gözyaşı sıvısı ve kanda CNTF konsantrasyonu azalır.⁷⁹ Çeşitli hayvan modellerinde CNTF'nin nörotrofik özellikleri test edilmiştir.⁸⁰⁻⁸³ CNTF'nin nöroproteksiyon ve rejenerasyondaki sonuçları, klinik kullanım için bir potansiyeli olduğunu düşündürmektedir.

Diğer Trofik Faktörler: Fare glokom modeli hayvan deneyinde Pigment epitel kaynaklı faktörün (PEDF) RGH kaybını azalttığı ve nöroprotektif olduğu gösterilmiştir.⁸⁴ Vasküler endotelial büyüme faktörü A'nın (VEGF-A) herkes tarafından kabul görmüş ve gösterilmiş neovaskülarizasyondaki rolüne rağmen, VEGF aynı zamanda RGH nöroproteksiyonunda rol oynayabilen bir NTF'dir. Ayrıca, glokom modellerinde VEGF'in RGH apoptozunu azalttığı ve anti-VEGF tedavilerinin nöronal hücre ölümünü şiddetlendirebileceği gösterilmiştir.⁸⁵⁻⁸⁸

Glutamat Reseptörleri Antagonistleri

Retinadaki ana nörotransmitterlerden biri olmasına rağmen, çeşitli nedenlerle (RGH hasarı, ON vb.) aşırı yükselmiş glutamat seviyeleri, glutamat eksitotoksitesisi nedeniyle karmaşık bir apoptotik kaskadın aktivasyonu yoluyla RGH'ler üzerinde olumsuz etkilere sahiptir.^{89,90} Glutamat hücre ölümüne, NMDA, AMPA ve kainat reseptörlerine bağlanarak neden olabilir. Gözdeki NMDA reseptörlerine glutamat bağlandığında, kalsiyum kanalları etkinleştirilir ve hücre içi kalsiyumda artış olur.⁹⁰ Hücre içi kalsiyumdaki artış da nöron içinde, nitrik oksit (NO) dahil olmak üzere kaspazlar ve diğer maddeleri ve yolları aktive ederek apoptoza yol açar.^{39,91} Dolayısıyla, glutamatın RGH'lere olan toksik etkilerinin engellenerek apoptozun önlenmesinin birkaç yol aracılığıyla gerçekleştirileceği düşünülebilir. Yaralı RGH'lerden glutamatın salınımını engelleyen maddelerin kullanılması, hem yaralı hem de yaralanmamış hücrelerin glutamat alımını inhibe eden ya da glutamat bağlanma reseptörlerinin bloke eden maddelerin kullanılması mevcut uygulanabilecek yöntemlerden bazılarıdır. NMDA reseptörlerini bloke eden memantin gibi, AMPA ve kainat reseptörlerini bloke ederek bu fonksiyonlardan birini veya daha fazlasını yerine getiren çeşitli maddeler vardır.⁹²⁻⁹⁶ Glokom hastalarında göz içi glutamat seviyelerinin artmış saptanması, glutamat reseptörlerinin blokajının, glokom hastalarında RGH nöroproteksiyonu için bir strateji olabileceğini gündeme getirmiştir.^{97,98}

Klinik öncesi çalışmalarda, orta ve ileri derece demansın semptomatik tedavisi için endikasyonlu bir NMDA reseptör antagonisti olan memantin, glutamat toksitesisine karşı RGH'ler üzerinde başarılı nöroproteksiyon gösterdiği saptanmıştır.^{89,99} Bununla birlikte, memantin, glokom hastalarında sınırlı etkinlik gösterebilmiştir.^{100,101} Çift maskeli, plasebo kontrollü, çok merkezli olarak yapılan iki klinik çalışmada, memantin, progresyon riski taşıyan açık açılı glokomda görme alanı kaybının ilerlemesini önlemede ve standart otomatik perimetri veya stereoskopik optik disk fotoğrafları ile değerlendirilen glokomatöz bulguların ilerlemesini önlemede herhangi bir koruyucu etkisi olmadığı bildirilmiştir.^{102,103} Memantin veya diğer glutamat antagonistlerini RGH'ler için etkili nöroprotektif tedaviler olarak değerlendirebilmek için daha fazla çalışma yapılmalıdır.

Alfa-2 Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Alfa-2 adrenerjik reseptörlerin brimonidin gibi agonistler tarafından aktivasyonunun, farklı ON türlerinde RGH'lerin sağkalımını arttırdığı gösterilmiştir.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹

Brimonidin, GİB düşürücü etkisinden bağımsız olarak NMDA reseptörlerini bloke ederek ve hücre dışı glutamat birikimini azaltarak koruma sağlıyor olabilir.^{104,107,109,110} Brimonidin nöroprotektif etkinliğini değerlendirmek için çeşitli klinik öncesi ve klinik çalışmalar yapılmıştır.^{109,111-114} Açık etiketli, randomize olmayan prospektif bir çalışmada, maternal kalıtsal, kör edici, bilateral bir ON olan Leber hereditör optik nöropati'de (LHON) ikinci göz tutulumu için profilaksi olarak topikal brimonidin kullanımı, monoküler semptomatik LHON'da ikinci göz tutulumunu önlemede başarısız olmuştur.¹¹⁵ Yine brimonidin arteritik olmayan anterior iskemik optik nöropatili (NAION) hastaların prognozunu iyileştirip iyileştiremeyeceği, çift maskeli, plasebo kontrollü, randomize, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiş ve tedavinin istatistiksel olarak anlamlı bir avantajı gösterilememiştir.¹¹⁶

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri, NMDA reseptörü aşırı aktivasyonu ve lokal iskemi ile ilişkili sekonder kalsiyum artışının aracılık ettiği hücre ölümünü önleyerek nöroprotektif etki gösterebilir.^{117,118} Açık açılı glokomlu hastalarda bir kalsiyum kanal blokeri olan nilvadipin ile tedavinin görme alanı performansı ve oküler dolaşım üzerindeki etkilerinin analiz edildiği randomize kontrollü klinik çalışmada, nilvadipinin görme alanı hasarının ilerlemesini yavaşlattığı, optik disk kenarını koruduğu ve posterior koroid dolaşımını arttırdığı gösterilmiştir.¹¹⁹ Bu saptamalar umut verici görünse de daha çok çalışma ile desteklenmeli ve geliştirilmelidir.

Antioksidanlar

Reaktif oksijen moleküllerinin (ROS) konsantrasyonları fizyolojik aralığın üzerine çıktığında oksidatif stres ortaya çıkar ve hücre yaşamı için dejeneratif etkileri bilinmektedir.

Koenzim Q10 (CoQ10), iç mitokondriyal zarda, hücre zarlarında ve kanda bulunur.^{120,121} En önemlisi adenosin trifosfat (ATP) sentezi olmak üzere çok sayıda biyolojik süreçte yer alır. CoQ10, mitokondride aerobik hücresel solunum sırasında meydana gelen elektron taşıma zincirine kofaktör olarak katılır.^{120,121} RGH'lerde ROS oluşumunu engelleyerek retina nöronları üzerinde nöroprotektif etkili olabileceği düşünülmektedir.¹²²⁻¹²⁵ Çalışmalar, apoptozun ana tetikleyicilerinden biri olarak mitokondriyal geçirgenlik artışı ve ardından apoptojenik moleküllerin sitoplazmaya yayılması olduğunu göstermektedir.^{126,127} İdebenon ve CoQ10'un da nöroprotektif etkileri insan ve hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.¹²⁸⁻¹³¹ Nöroproteksiyon mekanizmasının, antioksidan aktivitesi ve hücre zarının stabilizasyonu üzerindeki etkisi olduğu düşünülmektedir. Mitokondriyal

depolarizasyon riskini azaltarak apoptoz indüksiyonunu azalttığı, ek olarak glutamat eksitotoksitesini de inhibe ettiği bildirilmiştir.^{132,133} CoQ10'un oldukça lipofilik yapısından kaynaklı zayıf emilimi nedeniyle, terapötik kullanımda düşük biyoyararlanım göstermesinden dolayı, idebenone adı verilen bir analogu geliştirilmiştir.¹³⁴ Bununla birlikte CoQ10'un topikal uygulanmasını içeren çalışmalar, korneaya uygulandıktan sonra CoQ10'un retinaya ulaşabildiğini göstermiştir, ancak bu başarının doza ve uygulamadan sonraki süreye bağlı olduğu düşünülmektedir.¹²⁷ Ek olarak, α -tokoferol (bir E vitamini formu) ile birleştirildiğinde oküler penetrasyonun artmasından ötürü çoğu çalışma bu kombinasyonu topikal uygulama için kullanmıştır.¹³⁰ Sonuç olarak CoQ10 uygulamasının, nöroprotektif olarak umut verici bir etkiye sahip olabileceği düşünülse de, iyi tasarlanmış klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Resveratrol ve Gingko biloba gibi flavanoidler, siyah ve yeşil çay, kahve antioksidan özellik göstermektedir. Resveratrol esas olarak üzüm kabuklarında ve tohumlarında bulunur, aynı zamanda yer fıstığı, çilek ve çayda da bulunur.¹³⁵ Anti-glikasyon, antioksidan, anti-inflamatuar, nöroprotektif ve antineoplastik etkiler gibi çok çeşitli biyolojik özellikler sergilediği bildirilmiştir.¹³⁶ Çok çeşitli terapötik etkileri nedeniyle resveratrol, oftalmoloji de dahil olmak üzere tıbbın birçok alanında kullanım için araştırılmaktadır. Çeşitli göz hastalıklarında etkinliğini göstermek için çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma yapılmıştır. Resveratrolün oral kullanımda emilimi ve hızlı metabolize edilmesi nedeniyle sistemik konsantrasyonundaki kısıtlılık, etkinliğini sınırlayan önemli faktörlerdir. Bu yüzden tedavide kullanımı ile ilgili herhangi bir öneride bulunulmadan önce çok sayıda klinik çalışma ile etkinliğinin gösterilmesi gereklidir.

Selenyum insan vücudunun önemli metabolik yollarında gerekli olan vazgeçilmez eser bir mineraldir. Aktif bölgesine selenosistein şeklinde selenyum katılmış proteinler selenoproteinler olarak tanımlanmaktadır ve bu proteinlerin fonksiyonlarını yerine getirmeleri için selenyuma gereksinimleri vardır. Selenoproteinler en çok antioksidan savunmada rol oynamaktadırlar. Glutatyon peroksidaz ve tiyoredoksin redüktaz enzim aileleri en önemli selenoproteinlerdendir. Bu yollar ile, hücrelerde serbest radikallerin birikmesi sonucu oluşan oksidatif strese korunmada selenyum önemli bir noktada bulunmaktadır. MSS'nin bazı dejeneratif, metabolik ve travmatik hastalıkları ile ilgili selenyumun faydalı etkileri bildirilmiştir.¹³⁷⁻¹³⁹ Ancak OS nöroproteksiyonu ile ilgili yeterli çalışma yoktur. Selenyum ve OS nöroproteksiyonu ilişkisi için daha fazla araştırma yapılması gereklidir.

Nitrik Oksit Sentaz İnhibitörleri

Deneyisel glom ve farklı RGH yaralanma modeli çalışmalarda NO seviyelerinde ve nitrik oksit sentaz (NOS) ekspresyonunda artış saptanmıştır.^{140,141} NOS'un, özellikle indüklenebilir NOS'un inhibisyonunun, RGH'lerin dejenerasyonunu geciktirerek nöroprotektif olabileceği düşünülmüştür.^{142,143} Bununla birlikte, başka çalışmalar indüklenebilir NOS ve RGH'lerin nörodejenerasyonu arasında bir ilişki tespit etmemiştir.^{144,145} Çalışmalar arası tutarsızlıkların giderilmesi ve NOS inhibitörlerinin nöroprotektif rolünün açıklığa kavuşturulması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anti-apoptoz

Yaralı nöronlara kendilerini onarmaları için yeterli zaman vermek için apoptozu bloke etmek, RGH kaybını önlemek için test edilmiş başka bir yaklaşımdır.^{146,147} OS hasarı, RGH somalarına retrograd sinyalleşmeye yol açar ve daha sonra yıkıcı nöron ölümüne neden olur. RGH'lerde apoptoz mekanizması, aksonların mekanik yaralanması sonrası membran bütünlüğünün doğrudan tahrip olması, aksonal transportun kesilmesi sonucu oluşan NTF eksikliği ve iskemi sonrası besin desteğinin kaybı ile ilişkili olabilir. Bcl-2/Bax, DLK/LZK, c-Jun, p53, Kaspaz ve FasL dahil olmak üzere birçok endojen gen, apoptozun düzenlenmesinde ve OS hasarı sonrası RGH'lerin hayatta kalmasında rol oynar. Endojen ve eksojen apoptoz yolu, programlanmış hücre ölümünde önemli rol oynayan bir proteaz enzim ailesi olan farklı kaspazların aktivasyonunu içerir. Kaspaz-2'ye yönelik intravitreal siRNA enjeksiyonu, RGH sağkalım oranını artırır.¹⁴⁸ Apoptotik proteaz aktive edici faktör-1 (APAF-1), kaspaz kaynaklı hücre ölümünün önemli bir aracıdır. APAF-1'in siRNA tabanlı yıkımının da RGH sağkalımını iyileştirdiği gösterilmiştir.¹⁴⁹

Anti-akson retraksiyon

Son zamanlarda, Ras ailesi üyesi A (RhoA) sinyalinin bir inhibitörü olan netarsudil, glom tedavisi için GİB düşürücü bir göz damlası olarak onaylanmıştır. RhoA sinyali, aktin depolimerizasyonunu ve akson retraksiyonunu indüklediğinden, netarsudil tarafından inhibisyonun da nöroprotektif etkilere sahip olacağı umudu vardır.¹⁵⁰ RhoA/ROCK sinyal yolu aktin hücre iskeletinin önemli bir düzenleyicisidir. Bu yolun aktivasyonu akson rejenerasyon inhibisyonuna yol açar.¹⁵¹ Sema3A'nın ROCK2 yoluyla OS rejenerasyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.¹⁵² Rho/ROCK sinyal yolu ayrıca miyelinle ilişkili diğer inhibitörlerin etkilerine de aracılık edebilir.^{153,154} Çok sayıda büyüme inhibitör molekülü RhoA/ROCK yolağı üzerinde etkili olduğundan, RhoA/ROCK'un inhibisyonu OS rejenerasyonunu teşvik etmek için potansiyel bir terapötik strateji olabilir.^{151,152,155}

Prostoglandin J2

Prostoglandin J2 (PGJ2) PGD2'nin doğal bir metabolitidir, nükleer faktör kappa-B aktivitesinin direkt inhibisyonuyla iskemik OS hayvan modelinde in vivo etkinliği gösterilen nöroprotektif etken maddedir. Hayvan modelinde yapılan çalışmada, tek doz intravitreal PGJ2 ajanı verilmesinin retinaya ve OS'ye hasarının olmadığı, anterior iskemik nöropati vakalarında hemen verildiğinde nöroprotektif etkisinin olduğu bildirilmiştir. Ancak henüz klinik uygulaması yoktur.¹⁵⁶

Eritropoetin

Eritropoetin (EPO), anemi ve hipoksiye yanıt olarak eritroid progenitor hücrelerin çoğalması ve farklılaşması için başlangıçta fetüste karaciğer, doğumdan sonra ise böbrekler tarafından üretilen bir hormon olarak tanımlanmıştır. Ancak EPO'nun etkisi sadece hematopoetik doku ile sınırlı değildir. Çalışmalar, EPO'nun ekstrasematopoetik dokularda, özellikle retinada işlevini vurgulamıştır. İnsanların retinasında bol miktarda EPO ve EPO reseptörü gösterilmiştir.¹⁵⁷ EPO'nun, yıkıcı moleküllerin oluşumunu azaltarak, nörotransmisyonu modüle ederek, vazospazmı tersine çevirerek, anjiyogenezi uyatarak, apoptozu azaltarak, inflamasyonu modüle ederek ve kök hücreleri çekerek MSS içinde koordineli bir şekilde hareket ettiği düşünülmektedir.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ Ayrıca, EPO'nun kalsiyum girişini, hücrel kalsiyum mobilizasyonunu, membran depolarizasyonunu ve nörotransmitter sentezini düzenleyebileceği öne sürülmektedir.^{161,162} EPO'nun RGH'leri NMDA toksisitesine, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-α) toksisitesine ve NTF yoksunluğuna karşı koruyabildiği, ayrıca intravitreal EPO enjeksiyonunun NMDA aracılı eksitotoksik retina hasarını azaltabileceği bildirilmiştir.^{163,164}

EPO'nun nöroprotektif etkileri hem in vitro hem de in vivo çalışmalarda bildirilmiştir.¹⁶⁵ Ayrıca optik nörit tedavisi için yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 3 gün boyunca günlük 33.000 IU dozunda EPO'nun kullanılmasının retinal sinir lifi tabakasının incelmelerini azalttığı, görme keskinliğini iyileştirdiği ve herhangi bir komplikasyon izlenmediği bildirilmiştir.¹⁶⁶ Bununla birlikte, yapılan çok sayıda çalışmada ise optik nörit tedavisinde EPO'nun görme yollarında ne fonksiyonel ne de yapısal nöroproteksiyon sağlamadığı bildirilmiştir.¹⁶⁷⁻¹⁶⁹ Yine aynı şekilde glom ve NAİON'lu hastalarda yapılan çalışmalarda EPO'nun faydalı etkilerinin olduğunun bildirildiği çalışmaların yanı sıra faydalı olmadığının bildirildiği çalışmalar da mevcuttur.¹⁷⁰⁻¹⁷⁵ Çalışmalar arası farklı sonuçlar araştırma dizaynlarındaki farklılıklardan (hastalık şiddeti sınıflandırılmaması, çok kısa süreli EPO tedavisi uygulanması tedavi başlama süresindeki farklılıklar vb.) kaynaklanıyor olabilir.

EPO, çeşitli MSS ve PSS patolojileri için güncel olarak araştırılan heyecan verici bir nöroterapötik seçenektir. Ancak EPO'nun pratikte uygulaması, özellikle tromboz ve eritropoez gibi potansiyel hematolojik yan etkileri nedeniyle hala sınırlıdır. Ancak, yan etkilerin azalacağı, daha uzun yarılanma ömrüne sahip EPO türevleri geliştirilebilir. Topikal, mikroküre uygulamaları, gen terapisi ve EPO ile modifiye edilmiş kök hücre tedavisi gibi EPO uygulama metodları gelecekte terapötik etki sağlanabilecek umut verici stratejiler olarak düşünülmektedir. Bu yeni stratejilerin güvenliğini ve etkinliğini ele almak için çok sayıda klinik çalışma yapılmalıdır.

Sitikolin

Sitikolin, fosfatidilkolin gibi hücre membran fosfolipidlerinin sentezinde doğal olarak oluşan ara maddedir. Deneysel çalışmalar, sitikolinin MSS'deki fosfolipidlerin sentezini artırabileceğini ve potansiyel olarak RGH'lerin apoptozunu inhibe ederek veya geciktirerek nöroprotektif etkiye yol açan bir nöromodulator özelliğe sahip olduğunu göstermiştir.¹⁷⁶ RGH hücre ölümü veya apoptozu, glomda başlıca patofizyolojik olay olup, NTF'lerin eksikliği de dahil olmak üzere çeşitli koşullara yanıt olarak oluştuğu düşünülmektedir.^{176,177} Sitikolinin nöroprotektif etkisi ve glomun ilerlemesini önleme amacıyla topikal ya da sistemik olarak kullanılabileceği birçok deneysel ve klinik çalışmada bildirilmiştir.¹⁷⁸⁻¹⁸⁸ Ayrıca NAİON'lu hastalarda da sitikolin takviyesinin olası nöroprotektif etkilerinin gösterildiği çalışmalar da mevcuttur.^{176,189,190} Tüm bu çalışmalar, sitikolinin oral ya da topikal yoldan uygulanmasının nöroprotektif etkisini göstermekle birlikte, iyi tasarlanmış klinik gerçek hayat çalışmaları ile gerçek etkinliği değerlendirilmelidir.

Gen tedavisi

ON'lerde nörorejenerasyon ve özellikle nöroproteksiyon ile ilgili gen tedavisine yönelik çeşitli çalışmalar mevcuttur. Sıklıkla Adeno ilişkili virüs serotip 2 (AAV2) vektörü aracı olarak kullanılmaktadır.

LHON, çocuklarda ve genç erişkinlerde körlüğe neden olan en yaygın maternal kalıtsal mitokondriyal genetik hastalıktır. Mitokondriyal disfonksiyona neden olur. RGH'ler, ATP üretiminin bozulmasına ve oksidatif strese karşı çok hassas oldukları için etkilenen ana hücrelerdendir. Çok fazla sayıda kalıtsal mitokondriyal DNA mutasyon varyasyonu LHON ile ilişkilendirilmiştir. Gen terapisi ve gen düzenleme, antioksidan ve nörotrofik ajanlar, mitokondriyal replasman ve kök hücre tedavileri dahil olmak üzere alternatif terapötik stratejilerin, hastalığın seyrini değiştirmede ne kadar etkili

olabilecekleri araştırılmaktadır. Şu anda, LHON için kesin bir tedavi yoktur, var olanlar destekleyicidir. En umut verici tedaviler arasında gen terapileri ve kök hücrelerin ve idebenon gibi CoQ10 analoglarının kullanımı yer almaktadır.¹⁹¹ Çeşitli antioksidan tedaviler klinik çalışmalarda test edilmiştir ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Şu anda, idebenon, LHON tedavisi için onaylanan ilk ve tek seçenektir.¹⁹² İdebenon gibi antioksidana dayalı tedaviler, umut verici olmasına rağmen, onay sonrası çalışmalarda hastalığın evresine ve başlangıç yaşına bağlı olarak sınırlı etkinlik göstermiştir.¹⁹²

Bütün bu sebeplerden dolayı, gen tedavisi özellikle LHON için mantıklı bir tedavi stratejisidir. Ancak mitokondriyal gen tedavisinin gelişimi, genlerin mitokondriye aktarılmasının zorluğu ve çalışmaları yürütmek için uygun klinik öncesi çalışma modellerin oluşturulmasındaki zorluklar nedeniyle ilerleme katetmek oldukça zordur. Buna rağmen özellikle LHON ve koroideremi gibi durumlarda fonksiyon kaybı mutasyonlarını düzenlemek için tasarlanmış gen replasman stratejilerinin güvenlik ve etkinlik sonuçları ve bazı hastalarda görme fonksiyonunda bazı olası iyileşmelerin bildirilmesi ile önemli ilerleme kaydedilmiştir.^{193,194} Şu anda spesifik mitokondriyal mutasyon nedeniyle LHON'u olan hastaları tedavi etmek için insan NADH dehidrojenaz alt birimi 4 genini içeren AAV2 etkinliğini değerlendirmek için klinik çalışmalar yürütülmektedir ve faz 3 aşamasındadır.^{195,196} Ayrıca araştırılan ek gen tabanlı stratejilerle, NTF'ler gibi terapötik proteinleri kodlayan genlerin yerleştirilmesi üzerine çalışılmaktadır. AAV2 aracılı BDNF ve CNTF sağlanmasının deneysel glokom modelinde RGH nöroproteksiyonu sağladığı gösterilmiştir.^{83,197}

Nörorejenerasyon

ON'ler için nörorejeneratif stratejiler, ya mevcut hasarlı RGH'lerin akson rejenerasyonu ile beyinle tekrardan ve yeni sinapslar oluşturmaları veya eksojen ya da endojen olarak sağlanan kök hücrelerden yeni RGH'lerin oluşturulmasını içerir.^{198,199} Mevcut RGH'lerin sağ kalımını artırıcı destek sağlayarak RGH'lerin daha uzun süre canlı tutularak akson rejenerasyonu için fırsat tanınması düşüncesi pratik ve akılcı görünse de, artan nöronal sağkalım süresinin tek başına yeni akson oluşumu başarısının yeterli olmadığı görülmektedir.^{4,200} RGH aksonlarının onarımı ve rejenerasyonu NTF gibi dısal büyüme faktörlerinin kullanıldığı yöntemler ile indüklenebilir. Hatta RGH içsel programlarını pro-aksonojenik durumlara dönüştürmeyi amaçlayan yaklaşımlar, NTF'lere göre daha başarılı olabilir. mTOR ve JAK/STAT gibi büyümeyi teşvik eden moleküllerin

aktivasyonu, OS yaralanmasından sonra uzun mesafeli RGH akson rejenerasyonu ile ilişkilendirilmiştir.^{4,14,200-202} Ancak, bu içsel yolların OS rejenerasyonundaki etkinliği, ancak seviyeleri akson hasarından önce veya akson hasarı ile eşzamanlı olarak yukarı regüle edildiğinde gösterilmiştir, ki bu yüzden klinik olarak uygulaması pratikte mümkün olmayabilir.^{201,203}

Hücre Yerleştirme Tedavileri

ON'lerin erken evresinde veya yavaş dejenerasyonun geliştiği durumlarda nöroprotektif yaklaşımlar sınırlı olarak faydalı olabilecek olsa dahi, ileri evrelerde hücre replasmanına dayalı stratejiler gerekmektedir. İnsan embriyonik kök hücreleri (iEKH), iPKH, izole retinal kök hücreler ve yetişkin kök hücreler, özellikle nöral kök hücreler, kemik iliği, yağ dokuları ve diş pulpasından türetilen mezenkimal kök hücreler gibi çeşitli kök hücre türleri transplantasyon için araştırılmıştır.²⁰⁴ Eskiden bilim kurgu olarak düşünülen çok farklı durumların gerçeğe dönüşmüş olması, son dönemlerde özellikle iEKH ve iPKH'lerin ortaya çıkışı ve kullanılması ile, sinir rejenerasyonu alanında da çok sayıda çalışma ile araştırılmaktadır.^{205,206}

OS yaralanmasından sonra kök hücrelerin faydalı olabileceği en az iki teorik yol vardır. Birincisi, nakledilen eksojen kök hücreler, RGH sağkalımını ve akson rejenerasyonunu destekleyen NTF'ler üretebilir. İkinci olarak, kök hücreler nöron olacak ve hasarlı RGH'lerin yerini alacak şekilde programlanabilir. Retinaya nakledilen iEKH'lerin ve iPKH'lerin retina nöronları üzerinde, özellikle konakçı fotoreseptörleri üzerinde nöroprotektif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.^{207,208} Nöroprotektif etki mekanizması bilinmemekle birlikte, nakledilen embriyonik kök hücreler, RGH'ler gibi diğer retina nöronları üzerinde de benzer bir etkiye sahip olabilir. İntravitreal dental pulpa kök hücre enjeksiyonunun NTF aracılı RGH sağkalımını ve OS hasarından sonra aksonal rejenerasyonu desteklediği gösterilmiştir.²⁰⁹ Sonrasında mezenkimal kök hücreler, periodontal ligament kök hücreler ve nöral kök hücrelerle de, RGH'ler üzerinde koruyucu etkiyle ve NTF'lerin ekspresyonunda artışla birlikte aksonal rejenerasyonun da desteklediği gösterilmiştir.²¹⁰⁻²¹²

Ancak NTF'lerin tedavide uygulanmasıyla karşılaştırıldığında, RGH replasman tedavisi uygulamada çok daha zordur. Hücre replasman stratejilerinin klinik ortama çevrilebilmesi için aşılması gereken çok sayıda engel vardır. Her şeyden önce, transplantasyon yaklaşımları, transplantasyon için sağlıklı bir RGH kaynağı gerektirir. İkincisi, bu hücreler doğal retinaya entegre edilmelidir, böylece amakrin ve bipolar hücrelerle arayüz oluşturabilirler. Entegre hücreler daha sonra retinanın sinir lifi tabakasına, optik sinir başına doğru büyüyecek bir akson filizlendirmeli ve daha sonra lamina kribroza yoluyla OS'ye, diensefalondaki

çeşitli sinaptik alanlara doğru, yanlış yollara sapmadan büyümelidir. Son olarak, optik tektuma ulaştıktan sonra, bu RGH'lerin aksonları retinotopik uygunlukta yeni sinaptik bağlantılar oluşturmalarıdır. Dolayısıyla sadece RGH'lerin yeni aksonlar üretmesini uyarmak, görüşü tekrar kazanmak için yeterli değildir. Bu aksonların optik kiazma doğru uygun bir şekilde yol almaları ve sonunda beyinde, özellikle lateral genikülat çekirdek, talamus, superior kollikulus ve orta beyin içinde doğru konumlarda sinaps yapmaları mecburidir.

Şu an için mevcut olan kök hücre protokolleri, RGH'leri klinik olarak etkili yararlılıkta ve ekonomik olarak uygulanabilir olacak kadar yüksek bir verimlilikte üretememektedir. Hücre kültürlerinde RGH üretim veriminin düşük olması, intravitreal enjekte etmek için yeterli sayılarda RGH üretilirse bile entegrasyon başarısının düşük olması RGH replasman tedavisinin diğer bazı zorluklarındandır.²¹³⁻²¹⁵ Retinanın iç sınırlayıcı zarı (İLM), İLM soyulması ile entegrasyon oranları arttığı için muhtemelen entegrasyona karşı bir engel görevi görüyor olabilir. Ancak entegrasyon için engel oluşturan faktörler arasında İLM de bulunan fiziksel bariyerlerin aksine glial hücre reaktivitesi, enjeksiyon sonrası gelişen inflamatuvar yanıt, ekstrasellüler matriks bağlanma molekülleri ve nakledilen hücrelerin immün sistem aracılığıyla temizlenmesi gibi diğer faktörlerin daha baskın olduğu düşünülmektedir.²¹⁶⁻²¹⁸

Yapılan deneysel çalışmalarda, intravitreal enjeksiyonla nakledilen RGH'lerin, endojen RGH'lerin normal morfolojisini elde edebildiği, ışığa yanıt verdiği ve lateral genikülat çekirdek ve superior kollikulus ile sinaptik temaslar kurabildiği bildirilmiştir.^{214,215,219} Bununla birlikte, retinaya entegre olmayı başaran RGH'lerden oluşmaya başlayan akson uzantılarının OS'ye doğru büyüdüğü ancak çok azının gözden çıkarak OS'ye katıldığı, optik kiazmaya ulaşmayı başaran aksonların ise çoğunun uygun optik yol yerine anormal hedeflere örneğin kontralateral OS'ye doğru büyüdüğünün gözlemlendiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur.^{201,215,220,221} Bu yüzden, aksonların yönlendirilmesini ve sinaptik bağlanmasını destekleyen dış sinyaller ve yönlendirmeler olmadan, tek başına hücre naklinin veya akson rejenerasyonunun teşvik edilmesinin OS'yi doğru yenilemek için yetersiz olacağı açıktır.

Nörerejenerasyon, Akson Yönlendirilmesi ve Sinaptogenez İçin Farklı Uygulamalar

Elektriksel alan Stimülasyonu: Aksanal büyüme NTF'ler, içsel faktörlerin düzenlenmesi veya hücre replasmanı gibi farklı uygulamalarla başarılı bir şekilde sağlansa bile, bu büyümenin doğru adrese yönelimini çok

önemlidir. Çok fazla hayvan çalışmasında, RGH aksonlarının rejenerasyonunun anormal aksonal hedefleme ile sonuçlandığı bildirilmiştir.²²⁰ Bu nedenle, başarılı rejenerasyon, yalnızca aksonogenezin sağlanmasının yanı sıra, aynı zamanda akson büyümesinin yönlendirilmesiyle mümkündür. Elektriksel alan stimülasyonu (EFS) bu soruna potansiyel bir çözüm olabilir. Elektriksel aktivitenin fizyolojik seviyeleri, ister elektrik akımının doğrudan verilmesi, isterse de retinanın daha sonra elektriksel stimülasyona dönüştüğü görsel stimülasyon yoluyla sağlansın, nöronal sağkalımı ve akson büyümesini desteklemek için çok başarılı adaylar olarak tanımlanmıştır.^{203,222,223} EFS'nin nöroproteksiyonu ve rejenerasyonu teşvik ettiği yollar, cAMP gibi spesifik ikinci haberci yollarını, NTF yanıtının arttırılmasını ve daha fazla yolu içeriyor gibi görünmektedir.²²³⁻²²⁵

İn vitro olarak da EFS'nin PSS ve MSS aksonlarının büyümesini yönlendirdiği gösterilmiştir.²²⁶⁻²³¹ Ayrıca canlılarda kesilen omurilikte, 30 gün boyunca sürekli olarak düşük voltajlı doğru akım stimülasyonu ile, elektrofizyolojik fonksiyonun geri kazanılması ile yaralanma bölgesini geçen yeni akson büyümesi gösterilmiştir.^{232,233} Ancak EFS'nin OS'ye güvenli bir şekilde uygulanıp uygulanamayacağı ve nakledilen RGH'lerin aksonlarının büyümesini yönlendirip yönlendirmeyeceği araştırılmaktadır.

Ayrıca kontakt lens tipi uyarıcı elektrot kullanılarak yapılan bir klinik çalışmada transkorneal elektriksel stimülasyonun (TES) NAION'lu veya travmatik optik nöropatili (TON) bazı hastalarda görme fonksiyonlarını iyileştirebileceği bildirilmiştir.²³⁴ TES kolayca temin edilebilir ve nispeten uygulanabilir. Yüzeysel anesteziyenin ardından deneklerin korneasına bir bipolar kontakt lens elektrodu veya bir mikrofiber elektrod yerleştirilir ve daha sonra bir elektronik akım üretici tarafından üretilen elektrik akımı bir uyarıcı ünitesi aracılığıyla iletilir; referans elektrot görevi görmesi için göz çevresindeki cilde başka bir aktif olmayan elektrot yerleştirilir.²³⁵ Elektrik stimülasyonunun aksanal rejenerasyonu, akson filizlenmesini tetiklediği ve RGH'lerin hayatta kalmasını desteklediği bilinmektedir.^{4,236} OS ezilmesi sıçan modeline dayanan in vivo çalışmalar, TES'in travma sonrası RGH'lerin ölümünü önemli ölçüde geciktirdiğini ve OS'nin TES tedavisinden uzun vadede fayda gördüğünü göstermiştir.²³⁷ Yine bir dizi hayvan deneyinde de TES'in, RHG ve fotoreseptörler gibi retina nöronlarını travmatik veya genetik kaynaklı dejenerasyondan koruyabildikleri ve görsel fonksiyon kaybını iyileştirdikleri gösterilmiştir.²³⁸⁻²⁴¹

Fabrikasyon İskeleler: Mikro ve nano teknolojik gelişmeler ve 3 boyutlu yazıcı ile üretimin ortaya çıkmasıyla biyomateryal teknolojilerindeki gelişmelerin aksanal

büyümenin yönlendirilmesinde kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmaktadır. Aksonal büyümenin polimetilmetakrilat kaplı silikon çiplerdeki nano baskılı desenlerden etkilenip etkilenmediğinin araştırıldığı bir çalışmada, aksonların nanodesenler tarafından yönlendirilebileceği saptanmıştır.²⁴² Bu teknolojik yöntemle yivli bir iskele geliştirilerek yapılan bir başka çalışmada da, İPHK türevi RGH'lerin sağlam, uzun ve organize aksonlarının iskele olukları boyunca çıkıntı yaparak oluştuğu ve işlevsellik gösteren spesifik nöronal biyobelirteçleri sergilediği gösterilmiştir.²⁴³ Bu tarz cihazlar, ON tedavisi için ve gelecek nörofizyolojik araştırmalardaki analizler için bir kapı açmıştır.

Otolog Greftler: Birçok dokunun MSS'ye göre rejenerasyon kapasitesi belirgin olarak daha yüksektir. OS rejenerasyonunu artırmak için, kök hücre, periferik sinir ve koku alma hücrelerinden oluşturulan greftlerle rejeneratif kapasitesi daha yüksek dokuların kapasitesinden faydalanmayı amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Doku mühendisliğindeki gelişmeler neticesinde yapılan bir çalışmada transplantasyondan sonra artmış aksonal rejenerasyon gösteren yeni bir CNTF eksprese eden kök hücre grefti geliştirildiği bildirilmiştir.²⁴⁴ Periferik sinir greftlerinin etkisi geçici olsa da, RGH akson rejenerasyonunu desteklediği gösterilmiştir.²⁴⁵ Otolog koku alma hücresi greftlerinin kullanıldığı bir diğer çalışmada da OS ezilmesinden sonra RGH dejenerasyonunun önleniği gösterilmiştir.²⁴⁶ Greftlerin diğer nörorejeneratif yöntemlerle birlikte ON'lerde terapötik fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Işık stimülasyonu: Akson rejenerasyonu yeteri kadar sağlanabilse de, RGH aksonlarının diensefalondaki sinaptik hedefleriyle yeniden bağlantı kurabilme başarısı şuan için net değildir. Superior colliculus'un(SC) hemen proksimalinde optik yolun devre dışı bırakılarak yapıldığı bir çalışmada çeşitli yöntemlerle akson rejenerasyonunun sağlanmasıyla rejenere retinal aksonlarda yeniden SC'de sinapsların oluşumunun indüklenebildiği, ancak optokinetik yanıtla ölçülebilen görsel fonksiyonun önemli ölçüde iyileşmediği bildirilmiştir.²⁰² Bununla birlikte farklı bir çalışmada, görsel stimülasyon uygulaması ile, yaklaşımdan kaçınma tepkisi ve optokinetik yanıt dahil görsel fonksiyonda kısmi iyileşme de sağlanabileceği gösterilmiştir ve bu da sinaptogenez için nöro-aktivasyonun gerekli olduğunu düşündürmektedir.²⁰³ Bu çalışmada; bir gözünün OS'si ezilen farelerin bir kısmının lezyonsuz gözlerine kapama yapılarak görsel kortekse giden tüm ışık girişi lezyonlu OS'den girmeye zorlanmıştır. Kapama yapılan fareler, her iki göz kapağının açık bırakıldığı OS'si ezilen lezyonlu farelere kıyasla, artmış RGH rejenerasyonu, elektriksel aktivite ve sinaptogenez göstermiştir.²⁰³

Atımlı Manyetik Alan Stimülasyonu: Tekrarlayan transkranial manyetik stimülasyon (rTMS), nöral dokuları uyarmak için değişken manyetik alanların kullanıldığı ve bu uyarılara bağlı cevapların elektromiyografi cihazı ile kaydedildiği, psikiyatri ve nörolojide çok farklı rahatsızlıklarda uygulama alanı olan, nöral aktiviteye etkili ve güvenli, nöromodülatör bir tedavidir. TMS; inme, amiotrofik lateral skleroz, parkinson, epilepsi, multipl skleroz, serebral palsi gibi birçok nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.²⁴⁷ Yapılan bir çalışmada rTMS ile beyin stimülasyonunun superior colliculus'ta BDNF seviyelerini artırarak regüle ettiğini ve anormal sinirsel bağlantıların faydalı bir şekilde yeniden düzenlenmesine elverişli bir plastisite ortamını teşvik ettiğini göstermiştir.²⁴⁸ Sinaptik bağlantı oluşumları ve düzenlenmesi konusunda rTMS kullanımı araştırılmaya devam etmektedir.

Sonuç

Günümüzde hayvan modellerinde nöronal hasarı sınırladığı gösterilen umut verici yüzlerce potansiyel nöroprotektif ajanın deneysel çalışmalarda başarıyla kliniğe aktarılamamıştır. İnsan klinik çalışmalarında faydalı olarak değerlendirilen ve kullanım için onaylanan sadece 3 nöroprotektif ilaç bulunmaktadır (amyotrofik lateral skleroz için riluzol, orta şiddetli ya da ağır Alzheimer hastalığı için memantin ve LHON için idebenon). Ancak, bunlar dahi bu hastalıkların seyrinde yön belirleyici bir etkiye sahip olamamışlardır.

İnsanlarda ilaç olarak kullanılacak ajanın uygulama dozunun hayvan çalışmalarından çıkarılması zordur. Bir ajanın farmakolojik olarak yetersiz etkinlikte değerlendirilmesi, hedefe ulaşım, dağılım veya yarılanma süresi gibi sorunlardan kaynaklanabilir ve yanlış negatif değerlendirmeye neden olabilir. Göz hastalıkları klinik çalışmalarında, ilacın retinada, optik diskte veya OS'deki gerçek konsantrasyonunu bilmek ve bunu hayvanlarda elde edilen doku konsantrasyonları ile karşılaştırmak zordur.

Ayrıca çoğu hayvan çalışmasında uygulanan tedavi genellikle yaralanmadan önce veya yaralanma anındadır. İnsan klinik denemelerinde ise çoğunlukla tedavi akut dönemden sonra uygulanmaktadır. Dolayısıyla, tedavi ajanı nöronlar apoptoz mekanizmasını başlattıktan sonra nöral dokuya ulaşabilir. Bu nedenle, hayvan çalışmalarında gözlemlenen yararlı etki klinik insan çalışmalarında oluşmuyor olabilir. Ek olarak, çoğu hayvan çalışması yalnızca belirli bir zaman aralığını değerlendirmektedir (ki bu genellikle yaralanmadan sonra kısa bir süre olabilir),

dolayısıyla gösterilen nöroprotektif başarıların kalıcılığı da şüphelidir. Çünkü tedavi ajanı, hücre ölümünü geciktiriyor ancak kalıcı olarak durdurmuyor olabilir. Çoğu insan hastalığını tam olarak taklit eden bir hayvan modelinin olmaması yapılan ve yapılacak olan çalışmalar için bir diğer önemli olumsuz faktördür.

Hücre replasman, akson rejenerasyon ve yönlendirme stratejileri, şiddetli ON sonucu ağır görme kaybı olan hastalarda görmenin restorasyonu için tek uygun seçenek olarak düşünülse de, klinik ortamda güvenli bir şekilde uygulanabilmeleri için hala üstesinden gelinmesi gereken bir dizi önemli zorluk vardır. Nörorejenerasyonun içsel ve dışsal düzenleyicilerini kontrol etmek için temel bilimi, biyomedikal mühendisliği ve genetik bilimini birleştiren çalışmalar, RGH transplantasyonu veya uygun rejenerasyonunu klinik uygulamaya dahil edebilmenin gerekliliğidir.

OS rejenerasyonunu teşvik etmede kaydedilen ilerlemeye rağmen, daha fazla araştırılması gereken birçok soru vardır. Gelişim sırasında, büyüyen aksonları doğru bir şekilde yönlendirmek için farklı bölgelerde çoklu akson kılavuz molekülleri eksprese edilir. Bu faktörlerin gelişimini tamamlamış yetişkin hayvanlarda hedef yeniden innervasyonuna ne ölçüde katkıda bulunabileceği açık değildir. Klinik öncesi çalışmaların büyük bir kısmı küçük kemirgenleri (örneğin fareler ve sıçanlar) kullanmıştır. Bununla birlikte, kemirgenler ve insanlar arasında birçok anatomik ve hücresel farklılık vardır. Daha büyük hayvanları kullanan çalışmalar azdır, ancak bu çalışmalar belki de kemirgen çalışmalarını insana çevirmenin sınırlılıklarını belirlemeye yardımcı olabilir. Bununla birlikte, OS rejenerasyonunda yer alan genlerin ve moleküler yolların kemirgenler ve insanlar arasında ne ölçüde korunduğu da belirsizdir. Akson rejenerasyonu doğru bölgelerde uygun sinaptik bağlantılarla sonuçlanmadığı sürece faydasız ve çalışmalar akson yönlendirmesi ve sinaptogenez üzerine devam etmelidir.

Ayrıca nöroprotektif ya da nörorejeneratif stratejiler için kimin iyi bir aday olduğunun anlaşılması önemlidir. Glokom gibi kronik ilerleyici dejeneratif rahatsızlıkları olan hastaların, hastalık erken evrede tespit edilirse nörotrofik, nöroprotektif faktörlerden yararlanma olasılığı daha yüksektir. İleri aşamalarda tespit edilen ve ciddi RGH kaybı olan hastalar, hücre replasmanına dayalı stratejilere ihtiyaç duyacaktır. Bununla birlikte, görme yolunda retrograd ve anterograd trans-sinaptik haberleşme bozukluğuna bağlı dejenerasyon olduğu bilinmektedir. Örneğin ileri glokomatöz hasarlı hastalarda RGH'lerin önemli bir sinaptik hedefi olan lateral genikülata cismin, manyetik rezonans görüntülemeye atrofiye olduğu gösterilmiştir.^{249,250} Posterior görme yolu lezyonları olan hastalarda ise, oküler optik koherens

tomografide retina sinir lifi tabakasına karşılık gelen alanda atrofi bildirilmiştir.^{251,252} Dolayısıyla, kaybolan RGH'leri yeniden oluşturma çabası, sinaptik karşılıkların hala mevcut olduğu hastalarla sınırlı olacak gibi görünmektedir.

RGH sağkalımını desteklemek, içsel büyüme yeteneğini arttırmak, dışsal inhibitör faktörlerin üstesinden gelmek, gen tedavileri, hücre replasman uygulamaları ve akson yönlendirilmesini düzenleme yöntemleri üzerine sürekli olarak araştırmalar yapılmaktadır. Bütün bu çalışmalar, olası tedavileri klinik öncesi araştırmalara dönüştürmek için bir model oluşturmaya yardımcı olan önemli mekanizmaları tespit ederek, klinik kullanılabilir tedavi yöntemlerinin üretilmesine sebep olabilir ve görme engelli olan veya gelecekte olması beklenen hastaların yaşamlarını iyileştirebilir. Nöral doku ve özellikle görme duyusu hala çözülmesi gereken gizemler barındırmaktadır ve keşfedilen bilgiler gelecek için ümit vericidir.

Açıklama

Yazar bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması olmadığını bildirmektedir.

Kaynaklar

1. Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci.* 1996;19(1):289-317.
2. Laha B, Stafford BK, Huberman AD. Regenerating optic pathways from the eye to the brain. *Science.* 2017;356(6342): 1031-1034.
3. Atkins EJ, Newman NJ, Biousse V. Lesions of the optic nerve. *Handb Clin Neurol.* 2011;102:159-184.
4. Goldberg JL, Espinosa JS, Xu Y, Davidson N, Kovacs GTA, Barres BA. Retinal ganglion cells do not extend axons by default: promotion by neurotrophic signaling and electrical activity. *Neuron.* 2002;33(5):689-702.
5. Blackshaw S. Why has the ability to regenerate following CNS injury been repeatedly lost over the course of evolution?. *Front Neurosci.* 2022;16:831062.
6. Richardson PM, McGuinness UM, Aguayo AJ. Axons from CNS neurones regenerate into PNS grafts. *Nature.* 1980;284(5753).
7. Vidal-Sanz M, Bray GM, Villegas-Perez MP, Thanos S, Aguayo AJ. Axonal regeneration and synapse formation in the superior colliculus by retinal ganglion cells in the adult rat. *J Neuroscience.* 1987;7(9):2894-2909.
8. Lazarov-Spiegler O, Solomon AS, Zeev-Brann A Ben, Hirschberg DL, Lavie V, Schwartz M. Transplantation of activated macrophages overcomes central nervous system regrowth failure. *FASEB J.* 1996;10(11):1296-1302.
9. Yang P, Yang Z. Enhancing intrinsic growth capacity promotes adult CNS regeneration. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):1-6.
10. Sun F, He Z. Neuronal intrinsic barriers for axon regeneration in the adult CNS. *Curr Opin Neurobiol.* 2010; 20(4):510-518.
11. Kutsarova E, Munz M, Ruthazer ES. Rules for shaping neural connections in the developing brain. *Front Neural Circuits.* 2017;10:111.

12. Ming G li, Song H jun, Berninger B, Holt CE, Tessier-Lavigne M, Poo M ming. cAMP-dependent growth cone guidance by netrin-1. *Neuron*. 1997;19(6):1225-1235.
13. Rodger J, Goto H, Cui Q, Chen PB, Harvey AR. cAMP regulates axon outgrowth and guidance during optic nerve regeneration in goldfish. *Mol Cell Neurosci*. 2005;30(3):452-464.
14. Park KK, Liu K, Hu Y, et al. Promoting axon regeneration in the adult CNS by modulation of the PTEN/mTOR pathway. *Science*. 2008;322(5903):963-966.
15. Goldberg JL, Klassen MP, Hua Y, Barres BA. Amacrine-signaled loss of intrinsic axon growth ability by retinal ganglion cells. *Science*. 2002;296(5574):1860-1864.
16. Li Y, Andereggen L, Yuki K, et al. Mobile zinc increases rapidly in the retina after optic nerve injury and regulates ganglion cell survival and optic nerve regeneration. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(2):E209-E218.
17. Li Y, Schlamp CL, Poulsen GL, Jackson MW, Griep AE, Nickells RW. p53 regulates apoptotic retinal ganglion cell death induced by N-methyl-D-aspartate. *Mol Vis*. 2002;8(9):341-350.
18. Maes ME, Schlamp CL, Nickells RW. BAX to basics: How the BCL2 gene family controls the death of retinal ganglion cells. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:1-25.
19. Yiu G, He Z. Glial inhibition of CNS axon regeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7(8):617-627.
20. Pearson CS, Mencia CP, Barber AC, Martin KR, Geller HM. Identification of a critical sulfation in chondroitin that inhibits axonal regeneration. *Elife*. 2018;7:e37139.
21. Shosha E, Xu Z, Yokota H, et al. Arginase 2 promotes neurovascular degeneration during ischemia/reperfusion injury. *Cell Death Dis*. 2016;7(11):e2483-e2483.
22. Xu Z, Fouda AY, Lemtalsi T, et al. Retinal neuroprotection from optic nerve trauma by deletion of arginase 2. *Front Neurosci*. 2018;12:970.
23. Li HJ, Pan YB, Sun ZL, Sun YY, Yang XT, Feng DF. Inhibition of miR-21 ameliorates excessive astrocyte activation and promotes axon regeneration following optic nerve crush. *Neuropharmacology*. 2018;137:33-49.
24. Kolodkin AL, Matthes DJ, Goodman CS. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules. *Cell*. 1993;75(7):1389-1399.
25. Mecollari V, Nieuwenhuis B, Verhaagen J. A perspective on the role of class III semaphorin signaling in central nervous system trauma. *Front Cell Neurosci*. 2014;8:328.
26. van Horck FPG, Weinl C, Holt CE. Retinal axon guidance: novel mechanisms for steering. *Curr Opin Neurobiol*. 2004; 14(1):61-66.
27. Pasterkamp RJ, Giger RJ, Ruitenberg MJ, et al. Expression of the gene encoding the chemorepellent semaphorin III is induced in the fibroblast component of neural scar tissue formed following injuries of adult but not neonatal CNS. *Mol Cell Neurosci*. 1999;13(2):143-166.
28. Shirvan A, Kimron M, Holdengreber V, et al. Anti-semaphorin 3A antibodies rescue retinal ganglion cells from cell death following optic nerve axotomy. *J Biological Chemistry*. 2002;277(51):49799-49807.
29. Goldberg JL, Vargas ME, Wang JT, et al. An oligodendrocyte lineage-specific semaphorin, Sema5A, inhibits axon growth by retinal ganglion cells. *J Neurosci*. 2004;24(21):4989-4999.
30. Fisher J, Levkovitch-Verbin H, Schori H, et al. Vaccination for neuroprotection in the mouse optic nerve: implications for optic neuropathies. *J Neurosci*. 2001;21(1):136-142.
31. Kipnis J, Yoles E, Porat Z, et al. T cell immunity to copolymer 1 confers neuroprotection on the damaged optic nerve: possible therapy for optic neuropathies. *Proc Natl Acad Sci*. 2000;97(13):7446-7451.
32. Pernet V, Joly S, Christ F, Dimou L, Schwab ME. Nogo-A and myelin-associated glycoprotein differently regulate oligodendrocyte maturation and myelin formation. *J Neurosci*. 2008;28(29):7435-7444.
33. Pernet V, Joly S, Dalkara D, et al. Neuronal Nogo-A upregulation does not contribute to ER stress-associated apoptosis but participates in the regenerative response in the axotomized adult retina. *Cell Death Differ*. 2012;19(7):1096-1108.
34. Vajda F, Jordi N, Dalkara D, et al. Cell type-specific Nogo-A gene ablation promotes axonal regeneration in the injured adult optic nerve. *Cell Death Differ*. 2015;22(2):323-335.
35. Fournier AE, GrandPre T, Strittmatter SM. Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration. *Nature*. 2001;409(6818):341-346.
36. Su Y, Wang F, Zhao S guang, et al. Axonal regeneration after optic nerve crush in Nogo-A/B/C knockout mice. *Mol Vis*. 2008;14:268.
37. Liao XX, Chen D, Shi J, et al. The expression patterns of Nogo-A, myelin associated glycoprotein and oligodendrocyte myelin glycoprotein in the retina after ocular hypertension: The expression of myelin proteins in the retina in glaucoma. *Neurochem Res*. 2011;36:1955-1961.
38. Fu QL, Liao XX, Li X, et al. Soluble Nogo-66 receptor prevents synaptic dysfunction and rescues retinal ganglion cell loss in chronic glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8374-8380.
39. Martin LJ. Neuronal cell death in nervous system development, disease, and injury. *Int J Mol Med*. 2001;7(5): 455-478.
40. Chierzi S, Strettoi E, Cenni MC, Maffei L. Optic nerve crush: axonal responses in wild-type and bcl-2 transgenic mice. *J Neurosci*. 1999;19(19):8367-8376.
41. Kerrigan LA, Zack DJ, Quigley HA, Smith SD, Pease ME. TUNEL-positive ganglion cells in human primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(8):1031-1035.
42. 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):774-786.
43. Levin LA, Louhab A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(4):488-491.
44. Johnson EC, Deppmeier LMH, Wentzien SKF, Hsu I, Morrison JC. Chronology of optic nerve head and retinal responses to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(2):431-442.
45. Pietrucha-Dutczak M, Amadio M, Govoni S, Lewin-Kowalik J, Smedowski A. The role of endogenous neuroprotective mechanisms in the prevention of retinal ganglion cells degeneration. *Front Neurosci*. 2018;12:419042.
46. García M, Forster V, Hicks D, Vecino E. In vivo expression of neurotrophins and neurotrophin receptors is conserved in adult porcine retina in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4532-4541.
47. Johnson T V, Bull ND, Martin KR. Neurotrophic factor delivery as a protective treatment for glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011;93(2):196-203.
48. Zhang CW, Lu Q, You SW, et al. CNTF and BDNF have similar effects on retinal ganglion cell survival but differential effects on nitric oxide synthase expression soon after optic nerve injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(4):1497-1503.
49. Meyer-Franke A, Kaplan MR, Pfeiffer FW, Barres BA. Characterization of the signaling interactions that promote the survival and growth of developing retinal ganglion cells in culture. *Neuron*. 1995;15(4):805-819.
50. Morgan JE. Retina ganglion cell degeneration in glaucoma: an opportunity missed? A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):364-368.

51. Quigley HA, McKinnon SJ, Zack DJ, et al. Retrograde axonal transport of BDNF in retinal ganglion cells is blocked by acute IOP elevation in rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(11):3460-3466.
52. Pease ME, McKinnon SJ, Quigley HA, Kerrigan-Baumrind LA, Zack DJ. Obstructed axonal transport of BDNF and its receptor TrkB in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(3):764-774.
53. Quigley HA, Guy J, Anderson DR. Blockade of rapid axonal transport: effect of intraocular pressure elevation in primate optic nerve. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(3):525-531.
54. Hefti F. Neurotrophic factor therapy for nervous system degenerative diseases. *J Neurobiol.* 1994;25(11):1418-1435.
55. Verge VM, Merlio JP, Grondin J, et al. Colocalization of NGF binding sites, trk mRNA, and low-affinity NGF receptor mRNA in primary sensory neurons: responses to injury and infusion of NGF. *J Neurosci.* 1992;12(10):4011-4022.
56. Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later. *Science.* 1987;237(4819):1154-1162.
57. Carmignoto G, Maffei L, Candeo P, Canella R, Comelli C. Effect of NGF on the survival of rat retinal ganglion cells following optic nerve section. *J Neurosci.* 1989;9(4):1263-1272.
58. Siliprandi R, Canella R, Carmignoto G. Nerve growth factor promotes functional recovery of retinal ganglion cells after ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993;34(12):3232-3245.
59. Lambiase A, Centofanti M, Micera A, et al. Nerve growth factor (NGF) reduces and NGF antibody exacerbates retinal damage induced in rabbit by experimental ocular hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1997;235: 780-785.
60. Lambiase A, Rama P, Bonini S, Caprioglio G, Aloe L. Topical treatment with nerve growth factor for corneal neurotrophic ulcers. *New England J Med.* 1998;338(17):1174-1180.
61. Lambiase A, Tirassa P, Micera A, Aloe L, Bonini S. Pharmacokinetics of conjunctivally applied nerve growth factor in the retina and optic nerve of adult rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(10):3800-3806.
62. Lambiase A, Pagani L, Di Fausto V, et al. Nerve growth factor eye drop administrated on the ocular surface of rodents affects the nucleus basalis and septum: biochemical and structural evidence. *Brain Res.* 2007;1127:45-51.
63. Lambiase A, Aloe L, Centofanti M, et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci.* 2009;106(32):13469-13474.
64. Pernet V, Di Polo A. Synergistic action of brain-derived neurotrophic factor and lens injury promotes retinal ganglion cell survival, but leads to optic nerve dystrophy in vivo. *Brain.* 2006;129(4):1014-1026.
65. Peinado-Ramon P, Salvador M, Villegas-Perez MP, Vidal-Sanz M. Effects of axotomy and intraocular administration of NT-4, NT-3, and brain-derived neurotrophic factor on the survival of adult rat retinal ganglion cells. A quantitative in vivo study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996;37(4):489-500.
66. Mansour-Robaey S, Clarke DB, Wang YC, Bray GM, Aguayo AJ. Effects of ocular injury and administration of brain-derived neurotrophic factor on survival and regrowth of axotomized retinal ganglion cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1994;91(5):1632-1636.
67. Pietrucha-Dutczak M, Smedowski A, Liu X, Matuszek I, Varjosalo M, Lewin-Kowalik J. Candidate proteins from predegenerated nerve exert time-specific protection of retinal ganglion cells in glaucoma. *Sci Rep.* 2017;7(1):14540.
68. Bai Y, Xu J, Brahimi F, Zhuo Y, Sarunic M V, Saragovi HU. An agonistic TrkB mAb causes sustained TrkB activation, delays RGC death, and protects the retinal structure in optic nerve axotomy and in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(9):4722-4731.
69. Oddone F, Roberti G, Micera A, et al. Exploring serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor across glaucoma stages. *PLoS One.* 2017;12(1): e0168565.
70. Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Shakiba Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with normal-tension glaucoma. *Optometry.* 2009;80(11):635-638.
71. Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(5):383-394.
72. Koeberle PD, Ball AK. Effects of GDNF on retinal ganglion cell survival following axotomy. *Vision Res.* 1998;38(10):1505-1515.
73. Kyhn MV, Klassen H, Johansson UE, et al. Delayed administration of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) protects retinal ganglion cells in a pig model of acute retinal ischemia. *Exp Eye Res.* 2009;89(6):1012-1020.
74. Yan Q, Wang J, Matheson CR, Urich JL. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) promotes the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats: Comparison to and combination with brain-derived neurotrophic factor (BDNF). *J Neurobiol.* 1999;38(3):382-390.
75. Ward MS, Khoobehi A, Lavik EB, Langer R, Young MJ. Neuroprotection of retinal ganglion cells in DBA/2J mice with GDNF-loaded biodegradable microspheres. *J Pharm Sci.* 2007;96(3):558-568.
76. Checa-Casalengua P, Jiang C, Bravo-Osuna I, et al. Retinal ganglion cells survival in a glaucoma model by GDNF/Vit E PLGA microspheres prepared according to a novel microencapsulation procedure. *J Control Release.* 2011;156(1):92-100.
77. Kirsch M, Lee M, Meyer V, Wiese A, Hofmann H. Evidence for multiple, local functions of ciliary neurotrophic factor (CNTF) in retinal development: expression of CNTF and its receptor and in vitro effects on target cells. *J Neurochem.* 1997;68(3):979-990.
78. Wen R, Song Y, Liu Y, Li Y, Zhao L, Laties AM. CNTF negatively regulates the phototransduction machinery in rod photoreceptors: implication for light-induced photostasis plasticity. *Adv Exp Med Biol.* 2008;613:407-413.
79. Shpak AA, Guekht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva NV. Ciliary neurotrophic factor in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. *Mol Vis.* 2017;23:799.
80. Mey J, Thanos S. Intravitreal injections of neurotrophic factors support the survival of axotomized retinal ganglion cells in adult rats in vivo. *Brain Res.* 1993;602(2):304-317.
81. Maier K, Rau CR, Storch MK, et al. Ciliary neurotrophic factor protects retinal ganglion cells from secondary cell death during acute autoimmune optic neuritis in rats. *Brain pathology.* 2004;14(4):378-387.
82. Mathews MK, Guo Y, Langenberg P, Bernstein SL. Ciliary neurotrophic factor (CNTF)-mediated ganglion cell survival in a rodent model of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION). *British J Ophthalmol.* 2015;99(1):133-137.
83. Pease ME, Zack DJ, Berlinic C, et al. Effect of CNTF on retinal ganglion cell survival in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(5):2194-2200.
84. Zhou X, Li F, Kong L, Chodosh J, Cao W. Anti-inflammatory effect of pigment epithelium-derived factor in DBA/2J mice. *Mol Vis.* 2009;15:438.
85. Foxton RH, Finkelstein A, Vijay S, et al. VEGF-A is necessary and sufficient for retinal neuroprotection in models of experimental glaucoma. *Am J Pathol.* 2013;182(4):1379-1390.

86. Lee WJ, Kim YK, Kim YW, et al. Rate of macular ganglion cell-inner plexiform layer thinning in glaucomatous eyes with vascular endothelial growth factor inhibition. *J Glaucoma*. 2017;26(11):980-986.
87. Lv B, Wang R, Gao X, Dong X, Ji X. Effect of vascular endothelial growth factor on retinal ganglion cells of rats with chronic intraocular hypertension. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(9):5717.
88. Brar VS, Sharma RK, Murthy RK, Chalam K V. Bevacizumab neutralizes the protective effect of vascular endothelial growth factor on retinal ganglion cells. *Mol Vis*. 2010;16:1848.
89. Vorwerk CK, Lipton SA, Zurakowski D, Hyman BT, Sabel BA, Dreyer EB. Chronic low-dose glutamate is toxic to retinal ganglion cells. Toxicity blocked by memantine. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(8):1618-1624.
90. Sucher NJ, Lipton SA, Dreyer EB. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res*. 1997;37(24):3483-3493.
91. Dreyer EB. A proposed role for excitotoxicity in glaucoma. *J Glaucoma*. 1998;7(1):62-67.
92. Hare W, WoldeMussie E, Lai R, et al. Efficacy and safety of memantine, an NMDA-type open-channel blocker, for reduction of retinal injury associated with experimental glaucoma in rat and monkey. *Surv Ophthalmol*. 2001;45:S284-S289.
93. Schuetttauf F, Naskar R, Vorwerk CK, Zurakowski D, Dreyer EB. Ganglion cell loss after optic nerve crush mediated through AMPA-kainate and NMDA receptors. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(13):4313-4316.
94. Kanellopoulos GK, Xu XM, Hsu CY, Lu X, Sundt TM, Kouchoukos NT. White matter injury in spinal cord ischemia: protection by AMPA/kainate glutamate receptor antagonism. *Stroke*. 2000;31(8):1945-1952.
95. Kikuchi M, Tenneti L, Lipton SA. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in axotomy-induced apoptosis of rat retinal ganglion cells. *J Neurosci*. 2000;20(13):5037-5044.
96. Gu Z, Yamamoto T, Kawase C, et al. Neuroprotective effect of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in an experimental glaucoma model in the rat. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2000;104(1):11-16.
97. Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, Podos SM, Lipton SA. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(3):299-305.
98. Brooks DE, Garcia GA, Dreyer EB, Zurakowski D, Franco-Bourland RE. Vitreous body glutamate concentration in dogs with glaucoma. *Am J Vet Res*. 1997;58(8):864-867.
99. Lagreze WA, Knörle R, Bach M, Feuerstein TJ. Memantine is neuroprotective in a rat model of pressure-induced retinal ischemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(6):1063-1066.
100. Hare WA, WoldeMussie E, Lai RK, et al. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(8): 2625-2639.
101. Danesh-Meyer H V, Levin LA. Neuroprotection: extrapolating from neurologic diseases to the eye. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(2):186-191.
102. Weinreb RN, Liebmann JM, Cioffi GA, et al. Oral memantine for the treatment of glaucoma: design and results of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 studies. *Ophthalmol*. 2018;125(12):1874-1885.
103. Nucci C, Martucci A, Giannini C, Morrone LA, Bagetta G, Mancino R. Neuroprotective agents in the management of glaucoma. *Eye*. 2018;32(5):938-945.
104. Pinar-Sueiro S, Urcola H, Agurtzane Rivas M, Vecino E. Prevention of retinal ganglion cell swelling by systemic brimonidine in a rat experimental glaucoma model. *Clin Exp Ophthalmol*. 2011;39(8):799-807.
105. Ahmed FAKM, Hegazy K, Chaudhary P, Sharma SC. Neuroprotective effect of α_2 agonist (brimonidine) on adult rat retinal ganglion cells after increased intraocular pressure. *Brain Res*. 2001;913(2):133-139.
106. Donello JE, Padillo EU, Webster ML, Wheeler LA, Gil DW. α_2 -Adrenoceptor agonists inhibit vitreal glutamate and aspartate accumulation and preserve retinal function after transient ischemia. *J Pharmacol Experiment Therapeutics*. 2001;296(1):216-223.
107. Yoles E, Wheeler LA, Schwartz M. Alpha2-adrenoreceptor agonists are neuroprotective in a rat model of optic nerve degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40(1):65-73.
108. Wheeler LA, Gil DW, WoldeMussie E. Role of alpha-2 adrenergic receptors in neuroprotection and glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2001;45: S290-S294.
109. Hernández M, Urcola JH, Vecino E. Retinal ganglion cell neuroprotection in a rat model of glaucoma following brimonidine, latanoprost or combined treatments. *Exp Eye Res*. 2008;86(5):798-806.
110. Kalapesi FB, Coroneo MT, Hill MA. Human ganglion cells express the alpha-2 adrenergic receptor: relevance to neuroprotection. *British journal of ophthalmology*. 2005;89(6):758-763.
111. Lambert WS, Ruiz L, Crish SD, Wheeler LA, Calkins DJ. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener*. 2011;6:1-14.
112. Tsai JC, Chang HW. Comparison of the effects of brimonidine 0.2% and timolol 0.5% on retinal nerve fiber layer thickness in ocular hypertensive patients: a prospective, unmasked study. *J Ocular Pharmacol Therapeutics*. 2005; 21(6):475-482.
113. Aung T, Oen FTS, Wong HT, et al. Randomised controlled trial comparing the effect of brimonidine and timolol on visual field loss after acute primary angle closure. *British journal of ophthalmology*. 2004;88(1):88-94.
114. Doozandeh A, Yazdani S. Neuroprotection in glaucoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(2):209.
115. Newman NJ, Bioussé V, David R, et al. Prophylaxis for second eye involvement in leber hereditary optic neuropathy: an open-labeled, nonrandomized multicenter trial of topical brimonidine purite. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(3):407-e1.
116. Group BS, Wilhelm B, Lütke H, Wilhelm H. 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;244:551-558.
117. Stout AK, Raphael HM, Kanterewicz BI, Klann E, Reynolds IJ. Glutamate-induced neuron death requires mitochondrial calcium uptake. *Nat Neurosci*. 1998;1(5):366-373.
118. Crish SD, Calkins DJ. Neurodegeneration in glaucoma: progression and calcium-dependent intracellular mechanisms. *Neuroscience*. 2011; 176:1-11.
119. Koseki N, Araie M, Tomidokoro A, et al. A placebo-controlled 3-year study of a calcium blocker on visual field and ocular circulation in glaucoma with low-normal pressure. *Ophthalmology*. 2008;115(11): 2049-2057.
120. Manzar H, Abdulhussein D, Yap TE, Cordeiro MF. Cellular consequences of coenzyme Q10 deficiency in neurodegeneration of the retina and brain. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):9299.
121. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19(4): 619-633.

- 122.Somayajulu M, McCarthy S, Hung M, Sikorska M, Borowy-Borowski H, Pandey S. Role of mitochondria in neuronal cell death induced by oxidative stress; neuroprotection by Coenzyme Q10. *Neurobiol Dis.* 2005;18(3):618-627.
- 123.Nakajima Y, Inokuchi Y, Nishi M, Shimazawa M, Otsubo K, Hara H. Coenzyme Q10 protects retinal cells against oxidative stress in vitro and in vivo. *Brain Res.* 2008;1226:226-233.
- 124.Russo R, Cavaliere F, Rombolà L, et al. Rational basis for the development of coenzyme Q10 as a neurotherapeutic agent for retinal protection. *Prog Brain Res.* 2008;173:575-582.
- 125.Nucci C, Tartaglione R, Cerulli A, et al. Retinal damage caused by high intraocular pressure-induced transient ischemia is prevented by coenzyme Q10 in rat. *Int Rev Neurobiol.* 2007;82:397-406.
- 126.Lulli M, Witort E, Papucci L, et al. Coenzyme Q10 protects retinal cells from apoptosis induced by radiation in vitro and in vivo. *J Radiat Res.* 2012;53(5):695-703.
- 127.Lulli M, Witort E, Papucci L, et al. Coenzyme Q10 instilled as eye drops on the cornea reaches the retina and protects retinal layers from apoptosis in a mouse model of kainate-induced retinal damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(13):8295-8302.
- 128.Rusciano D, Pezzino S, Mutolo MG, Giannotti R, Librando A, Pescosolido N. Neuroprotection in glaucoma: Old and new promising treatments. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2017;2017.
- 129.Spindler M, Beal MF, Henchcliffe C. Coenzyme Q10 effects in neurodegenerative disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009:597-610.
- 130.Davis BM, Tian K, Pahlitzsch M, et al. Topical Coenzyme Q10 demonstrates mitochondrial-mediated neuroprotection in a rodent model of ocular hypertension. *Mitochondrion.* 2017;36:114-123.
- 131.Yu-Wai-Man P, Soiferman D, Moore DG, Burté F, Saada A. Evaluating the therapeutic potential of idebenone and related quinone analogues in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion.* 2017;36:36-42.
- 132.Adornetto A, Rombolà L, Morrone LA, et al. Natural products: evidence for neuroprotection to be exploited in glaucoma. *Nutrients.* 2020;12(10):3158.
- 133.Nucci C, Russo R, Martucci A, et al. New strategies for neuroprotection in glaucoma, a disease that affects the central nervous system. *Eur J Pharmacol.* 2016;787:119-126.
- 134.Varricchio C, Beirne K, Heard C, et al. The ying and yang of idebenone: Not too little, not too much-cell death in NQO1 deficient cells and the mouse retina. *Free Radic Biol Med.* 2020;152:551-560.
- 135.Shrikanta A, Kumar A, Govindaswamy V. Resveratrol content and antioxidant properties of underutilized fruits. *J Food Sci Technol.* 2015;52:383-390.
- 136.Galiniak S, Aebischer D, Bartusik-Aebischer D. Health benefits of resveratrol administration. *Acta Biochim Pol.* 2019;66(1):13-21.
- 137.Nazıroğlu M, Şenol N, Ghazizadeh V, Yürüker V. Neuroprotection induced by N-acetylcysteine and selenium against traumatic brain injury-induced apoptosis and calcium entry in hippocampus of rat. *Cell Mol Neurobiol.* 2014;34(6):895-903.
- 138.Abozaid OAR, Sallam MW, El-Sonbaty S, Aziza S, Emad B, Ahmed ESA. Resveratrol-Selenium Nanoparticles Alleviate Neuroinflammation and Neurotoxicity in a Rat Model of Alzheimer's Disease by Regulating Sirt1/miRNA-134/GSK3 β Expression. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(12):5104-5114.
- 139.Solovyev ND. Importance of selenium and selenoprotein for brain function: From antioxidant protection to neuronal signalling. *J Inorg Biochem.* 2015;153:1-12.
- 140.Shareef S, Sawada A, Neufeld AH. Isoforms of nitric oxide synthase in the optic nerves of rat eyes with chronic moderately elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999;40(12):2884-2891.
- 141.Neufeld AH, Kawai S ichiro, Das S, et al. Loss of retinal ganglion cells following retinal ischemia: the role of inducible nitric oxide synthase. *Exp Eye Res.* 2002;75(5):521-528.
- 142.Neufeld AH, Sawada A, Becker B. Inhibition of nitric-oxide synthase 2 by aminoguanidine provides neuroprotection of retinal ganglion cells in a rat model of chronic glaucoma. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96(17):9944-9948.
- 143.Geyer O, Almog J, Lupu-Meiri M, Lazar M, Oron Y. Nitric oxide synthase inhibitors protect rat retina against ischemic injury. *FEBS Lett.* 1995;374(3):399-402.
- 144.Libby RT, Howell GR, Pang IH, et al. Inducible nitric oxide synthase, Nos2, does not mediate optic neuropathy and retinopathy in the DBA/2J glaucoma model. *BMC Neurosci.* 2007;8:1-12.
- 145.Pang IH, Johnson EC, Jia L, et al. Evaluation of inducible nitric oxide synthase in glaucomatous optic neuropathy and pressure-induced optic nerve damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(4):1313-1321.
- 146.Ahmed Z, Kalinski H, Berry M, et al. Ocular neuroprotection by siRNA targeting caspase-2. *Cell Death Dis.* 2011;2(6):e173-e173.
- 147.Vigneswara V, Ahmed Z. Long-term neuroprotection of retinal ganglion cells by inhibiting caspase-2. *Cell Death Discov.* 2016;2(1):1.
- 148.Thomas CN, Bernardo-Colón A, Courtie E, et al. Effects of intravitreal injection of siRNA against caspase-2 on retinal and optic nerve degeneration in air blast induced ocular trauma. *Sci Rep.* 2021;11(1):16839.
- 149.Lingor P, Koeberle P, Kögler S, Bähr M. Down-regulation of apoptosis mediators by RNAi inhibits axotomy-induced retinal ganglion cell death in vivo. *Brain.* 2005; 128(3):550-558.
- 150.Tanna AP, Johnson M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology.* 2018;125(11):1741-1756.
- 151.Abbhi V, Piplani P. Rho-kinase (ROCK) inhibitors-a neuroprotective therapeutic paradigm with a focus on ocular utility. *Curr Med Chem.* 2020;27(14):2222-2256.
- 152.Zhang J, Liu W, Zhang X, Lin S, Yan J, Ye J. Sema3A inhibits axonal regeneration of retinal ganglion cells via ROCK2. *Brain Res.* 2020;1727:146555.
- 153.Monnier PP, Sierra A, Schwab JM, Henke-Fahle S, Mueller BK. The Rho/ROCK pathway mediates neurite growth-inhibitory activity associated with the chondroitin sulfate proteoglycans of the CNS glial scar. *Mol Cell Neurosci.* 2003;22(3):319-330.
- 154.Chaudhry N, Filbin MT. Myelin-associated inhibitory signaling and strategies to overcome inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(6):1096-1107.
- 155.Cen LP, Liang JJ, Chen J huan, et al. AAV-mediated transfer of RhoA shRNA and CNTF promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration. *Neuroscience.* 2017;343:472-482.
- 156.Touitou V, Johnson MA, Guo Y, Miller NR, Bernstein SL. Sustained neuroprotection from a single intravitreal injection of PGJ2 in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(12):7402-7409.
- 157.Samson FP, He W, Sripathi SR, et al. Dual switch mechanism of erythropoietin as an antiapoptotic and pro-angiogenic determinant in the retina. *ACS Omega.* 2020;5(33):21113-21126.
- 158.Juul S. Erythropoietin in the central nervous system, and its use to prevent hypoxic-ischemic brain damage. *Acta Paediatr.* 2002;91:36-42.

159. Ribatti D, Presta M, Vacca A, et al. Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo *Blood. J Am Society Hematol.* 1999;93(8):2627-2636.
160. Marti HH. Erythropoietin and the hypoxic brain. *J Experiment Biol.* 2004;207(18):3233-3242.
161. Miller BA, Barber DL, Bell LL, et al. Identification of the erythropoietin receptor domain required for calcium channel activation. *J Biol Chem.* 1999;274(29):20465-20472.
162. Assandri R, Egger M, Gassmann M, et al. Erythropoietin modulates intracellular calcium in a human neuroblastoma cell line. *J Physiol.* 1999;516(Pt 2):343.
163. Chang ZY, Yeh MK, Chiang CH, Chen YH, Lu DW. Erythropoietin protects adult retinal ganglion cells against NMDA-, trophic factor withdrawal-, and TNF- α -induced damage. *PLoS One.* 2013;8(1):e55291.
164. Cheng WS, Lin IH, Feng KM, Chang ZY, Huang YC, Lu DW. Neuroprotective effects of exogenous erythropoietin in Wistar rats by downregulating apoptotic factors to attenuate N-methyl-D-aspartate-mediated retinal ganglion cells death. *PLoS One.* 2020;15(4):e0223208.
165. Sakanaka M, Wen TC, Matsuda S, et al. In vivo evidence that erythropoietin protects neurons from ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci.* 1998;95(8):4635-4640.
166. Sühs K, Hein K, Sättler MB, et al. A randomized, double-blind, phase 2 study of erythropoietin in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2012;72(2):199-210.
167. Lagrèze WA, Küchlin S, Ihorst G, et al. Safety and efficacy of erythropoietin for the treatment of patients with optic neuritis (TONE): a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2021;20(12):991-1000.
168. Shayegannejad V, Shahzamani S, Dehghani A, Dast Borhan Z, Rahimi M, Mirmohammadsadeghi A. A double-blind, placebo-controlled trial of adding erythropoietin to intravenous methylprednisolone for the treatment of unilateral acute optic neuritis of unknown or demyelinating origin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:797-801.
169. Sanjari MS, Pakdel F, Moosavi F, et al. Visual outcomes of adding erythropoietin to methylprednisolone for treatment of retrobulbar optic neuritis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14(3):299.
170. Nikkhah H, Gholipour M, Doozandeh A, Pakravan M, Yaseri M, Esfandiari H. The effect of systemic erythropoietin and oral prednisolone on recent-onset non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:2291-2297.
171. Pakravan M, Esfandiari H, Hassanpour K, Razavi S, Pakravan P. The effect of combined systemic erythropoietin and steroid on non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective study. *Curr Eye Res.* 2017;42(7):1079-1084.
172. Modarres M, Falavarjani KG, Nazari H, et al. Intravitreal erythropoietin injection for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *British J Ophthalmol.* 2011;95(7):992-995.
173. Watanabe D, Suzuma K, Matsui S, et al. Erythropoietin as a retinal angiogenic factor in proliferative diabetic retinopathy. *New England J Med.* 2005;353(8):782-792.
174. Sun Y, Zhao H, Shen Y, Guan W. Comparison of erythropoietin, semaphorins 3A and pigment epithelium derived factor levels in serum and aqueous humor of patients with neovascular glaucoma and cataract. *J Coll Phys Surg Pak JCPSP.* 2019;29:900-901.
175. Zhou M, Chen S, Wang W, et al. Levels of erythropoietin and vascular endothelial growth factor in surgery-required advanced neovascular glaucoma eyes before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(6):3874-3879.
176. Parisi V, Coppola G, Ziccardi L, Gallinaro G, Falsini B. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur J Neurol.* 2008;15(5):465-474.
177. Iulia C, Ruxandra T, Costin LB, Liliana-Mary V. Citicoline-a neuroprotector with proven effects on glaucomatous disease. *Rom J Ophthalmol.* 2017;61(3):152.
178. Ottobelli L, Manni GL, Centofanti M, Iester M, Alleva F, Rossetti L. Citicoline oral solution in glaucoma: is there a role in slowing disease progression? *Ophthalmologica.* 2013;229(4):219-226.
179. Lanza M, Gironi Carnevale UA, Mele L, Bifani Sconocchia M, Bartollino S, Costagliola C. Morphological and functional evaluation of oral citicoline therapy in chronic open-angle glaucoma patients: a pilot study with a 2-year follow-up. *Front Pharmacol.* 2019;10:1117.
180. Parisi V, Centofanti M, Ziccardi L, et al. Treatment with citicoline eye drops enhances retinal function and neural conduction along the visual pathways in open angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2015;253:1327-1340.
181. Rossetti L, Iester M, Tranchina L, et al. Can treatment with citicoline eyedrops reduce progression in glaucoma? The results of a randomized placebo-controlled clinical trial. *J Glaucoma.* 2020;29(7):513-520.
182. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, et al. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res.* 2008;173:541-554.
183. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2005;110:91-102.
184. Park CH, Kim YS, Noh HS, et al. Neuroprotective effect of citicoline against KA-induced neurotoxicity in the rat retina. *Exp Eye Res.* 2005;81(3):350-358.
185. Maestroni S, Preziosa C, Capuano V, et al. In vivo evaluation of retinal and choroidal structure in a mouse model of long-lasting diabetes. Effect of topical treatment with citicoline. *J Ocul Dis Ther.* 2015;3(1):1-8.
186. Rejdak R, Toczowski J, Kurkowski J, et al. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Monit.* 2003;9(3):P124-8.
187. Rejdak R, Toczowski J, Solski J, Duma D, Grieb P. Citicoline treatment increases retinal dopamine content in rabbits. *Ophthalmic Res.* 2002;34(3):146-149.
188. Schuettauf F, Rejdak R, Thaler S, et al. Citicoline and lithium rescue retinal ganglion cells following partial optic nerve crush in the rat. *Exp Eye Res.* 2006;83(5):1128-1134.
189. Grieb P. Neuroprotective properties of citicoline: facts, doubts and unresolved issues. *CNS Drugs.* 2014;28:185-193.
190. Parisi V, Barbano L, Di Renzo A, Coppola G, Ziccardi L. Neuroenhancement and neuroprotection by oral solution citicoline in non-arteritic ischemic optic neuropathy as a model of neurodegeneration: a randomized pilot study. *PLoS One.* 2019;14(7):e0220435.
191. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives. *Clinic Ophthalmol.* 2015;1165-1176.
192. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-world clinical experience with idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol.* 2020;40(4):558-565.

193. Edwards TL, Jolly JK, Groppe M, et al. Visual acuity after retinal gene therapy for choroideremia. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1996-1998.
194. Bainbridge JWB, Mehat MS, Sundaram V, et al. Long-term effect of gene therapy on Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1887-1897.
195. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Carelli V, et al. Intravitreal gene therapy vs. natural history in patients with Leber hereditary optic neuropathy carrying the m. 11778G> A ND4 mutation: systematic review and indirect comparison. *Front Neurol*. 2021;12:662838.
196. Sahel JA, Newman NJ, Yu-Wai-Man P, et al. Gene therapies for the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *Int Ophthalmol Clin*. 2021;61(4):195-208.
197. Martin KRG, Quigley HA, Zack DJ, et al. Gene therapy with brain-derived neurotrophic factor as a protection: retinal ganglion cells in a rat glaucoma model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(10):4357-4365.
198. Levin LA. Neuroprotection in optic neuropathy. *The Asia-Pacific J Ophthalmol*. 2018;7(4):246-250.
199. Oliveira-Valença VM, Bosco A, Vetter ML, Silveira MS. On the generation and regeneration of retinal ganglion cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:581136.
200. Mesentier-Louro LA, Rosso P, Carito V, et al. Nerve growth factor role on retinal ganglion cell survival and axon regrowth: effects of ocular administration in experimental model of optic nerve injury. *Mol Neurobiol*. 2019;56:1056-1069.
201. Sun F, Park KK, Belin S, et al. Sustained axon regeneration induced by co-deletion of PTEN and SOCS3. *Nature*. 2011;480(7377):372-375.
202. Bei F, Lee HHC, Liu X, et al. Restoration of visual function by enhancing conduction in regenerated axons. *Cell*. 2016;164(1):219-232.
203. Lim JHA, Stafford BK, Nguyen PL, et al. Neural activity promotes long-distance, target-specific regeneration of adult retinal axons. *Nat Neurosci*. 2016;19(8):1073-1084.
204. Mead B, Berry M, Logan A, Scott RAH, Leadbeater W, Scheven BA. Stem cell treatment of degenerative eye disease. *Stem Cell Res*. 2015;14(3):243-257.
205. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676.
206. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*. 2007;318(5858):1917-1920.
207. Meyer JS, Katz ML, Maruniak JA, Kirk MD. Embryonic stem cell-derived neural progenitors incorporate into degenerating retina and enhance survival of host photoreceptors. *Stem Cells*. 2006;24(2):274-283.
208. Wu S, Chang KC, Nahmou M, Goldberg JL. Induced pluripotent stem cells promote retinal ganglion cell survival after transplant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(3):1571-1576.
209. Mead B, Logan A, Berry M, Leadbeater W, Scheven BA. Intravitreally transplanted dental pulp stem cells promote neuroprotection and axon regeneration of retinal ganglion cells after optic nerve injury. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7544-7556.
210. Mesentier-Louro LA, Zaverucha-do-Valle C, da Silva-Junior AJ, et al. Distribution of mesenchymal stem cells and effects on neuronal survival and axon regeneration after optic nerve crush and cell therapy. *PLoS One*. 2014;9(10):e110722.
211. Zhang WM, Zhang ZR, Zhang YG, Gao YS. Neural stem cell-based intraocular administration of pigment epithelium-derived factor promotes retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve crush injury in rat: an experimental study. *Iran J Med Sci*. 2016;41(5):382.
212. Cen LP, Ng TK, Liang JJ, et al. Human periodontal ligament-derived stem cells promote retinal ganglion cell survival and axon regeneration after optic nerve injury. *Stem Cells*. 2018;36(6):844-855.
213. Miltner AM, La Torre A. Retinal ganglion cell replacement: current status and challenges ahead. *Development Dynam*. 2019;248(1):118-128.
214. Hertz J, Qu B, Hu Y, Patel RD, Valenzuela DA, Goldberg JL. Survival and integration of developing and progenitor-derived retinal ganglion cells following transplantation. *Cell Transplant*. 2014;23(7):855-872.
215. Venugopalan P, Wang Y, Nguyen T, Huang A, Muller KJ, Goldberg JL. Transplanted neurons integrate into adult retinas and respond to light. *Nat Commun*. 2016;7(1):10472.
216. Bull ND, Limb GA, Martin KR. Human Muller stem cell (MIO-M1) transplantation in a rat model of glaucoma: survival, differentiation, and integration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(8):3449-3456.
217. Kinouchi R, Takeda M, Yang L, et al. Robust neural integration from retinal transplants in mice deficient in GFAP and vimentin. *Nat Neurosci*. 2003;6(8):863-868.
218. Johnson T V, Bull ND, Martin KR. Identification of barriers to retinal engraftment of transplanted stem cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(2):960-970.
219. Tang R, Jing L, Willard VP, et al. Differentiation of human induced pluripotent stem cells into nucleus pulposus-like cells. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:1-12.
220. Pernet V, Joly S, Dalkara D, et al. Long-distance axonal regeneration induced by CNTF gene transfer is impaired by axonal misguidance in the injured adult optic nerve. *Neurobiol Dis*. 2013;51:202-213.
221. Luo X, Salgueiro Y, Beckerman SR, Lemmon VP, Tsoulfas P, Park KK. Three-dimensional evaluation of retinal ganglion cell axon regeneration and pathfinding in whole mouse tissue after injury. *Exp Neurol*. 2013;247:653-662.
222. Corredor RG, Goldberg JL. Electrical activity enhances neuronal survival and regeneration. *J Neural Eng*. 2009;6(5):055001.
223. Corredor RG, Trakhtenberg EF, Pita-Thomas W, Jin X, Hu Y, Goldberg JL. Soluble adenylyl cyclase activity is necessary for retinal ganglion cell survival and axon growth. *J Neurosci*. 2012;32(22):7734-7744.
224. Boczek T, Cameron EG, Yu W, et al. Regulation of neuronal survival and axon growth by a perinuclear cAMP compartment. *J Neurosci*. 2019;39(28):5466-5480.
225. Wang Y, Cameron EG, Li J, et al. Muscle A-kinase anchoring protein- α is an injury-specific signaling scaffold required for neurotrophic-and cyclic adenosine monophosphate-mediated survival. *EBioMedicine*. 2015; 2(12):1880-1887.
226. Yao L, Li Y. The role of direct current electric field-guided stem cell migration in neural regeneration. *Stem Cell Rev Rep*. 2016;12:365-375.
227. Yao L, McCaig CD, Zhao M. Electrical signals polarize neuronal organelles, direct neuron migration, and orient cell division. *Hippocampus*. 2009;19(9):855-868.
228. Patel N, Poo MM. Orientation of neurite growth by extracellular electric fields. *J Neurosci*. 1982;2(4):483-496.
229. Pan L, Borgens R Ben. Strict perpendicular orientation of neural crest-derived neurons in vitro is dependent on an extracellular gradient of voltage. *J Neurosci Res*. 2012;90(7):1335-1346.

230. Rajnicek AM, Foubister LE, McCaig CD. Temporally and spatially coordinated roles for Rho, Rac, Cdc42 and their effectors in growth cone guidance by a physiological electric field. *J Cell Sci.* 2006;119(9):1723-1735.
231. Rajnicek AM, Robinson KR, McCaig CD. The direction of neurite growth in a weak DC electric field depends on the substratum: contributions of adhesivity and net surface charge. *Dev Biol.* 1998; 203(2):412-423.
232. Borgens RB, Bohnert DM. The responses of mammalian spinal axons to an applied DC voltage gradient. *Exp Neurol.* 1997;145(2):376-389.
233. Borgens RB, Roederer E, Cohen MJ. Enhanced spinal cord regeneration in lamprey by applied electric fields. *Science.* 1981;213(4508):611-617.
234. Fujikado T, Morimoto T, Matsushita K, Shimojo H, Okawa Y, Tano Y. Effect of transcorneal electrical stimulation in patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy or traumatic optic neuropathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2006;50:266-273.
235. Tao Y, Chen T, Liu B, et al. The transcorneal electrical stimulation as a novel therapeutic strategy against retinal and optic neuropathy: a review of experimental and clinical trials. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(6): 914.
236. Henrich-Noack P, Voigt N, Prilloff S, Fedorov A, Sabel BA. Transcorneal electrical stimulation alters morphology and survival of retinal ganglion cells after optic nerve damage. *Neurosci Lett.* 2013;543: 1-6.
237. Brushart TM, Hoffman PN, Royall RM, Murinson BB, Witzel C, Gordon T. Electrical stimulation promotes motoneuron regeneration without increasing its speed or conditioning the neuron. *J Neurosci.* 2002; 22(15):6631-6638.
238. Morimoto T, Miyoshi T, Fujikado T, Tano Y, Fukuda Y. Electrical stimulation enhances the survival of axotomized retinal ganglion cells in vivo. *Neuroreport.* 2002;13(2):227-230.
239. Morimoto T, Fujikado T, Choi JS, et al. Transcorneal electrical stimulation promotes the survival of photoreceptors and preserves retinal function in royal college of surgeons rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(10):4725-4732.
240. Ni Y qin, Gan D kang, Xu H dong, Xu G zhi. Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on light-induced photoreceptor degeneration. *Exp Neurol.* 2009;219(2):439-452.
241. Wang X, Mo X, Li D, et al. Neuroprotective effect of transcorneal electrical stimulation on ischemic damage in the rat retina. *Exp Eye Res.* 2011;93(5):753-760.
242. Johansson F, Carlberg P, Danielsen N, Montelius L, Kanje M. Axonal outgrowth on nano-imprinted patterns. *Biomaterials.* 2006;27(8):1251-1258.
243. Yang TC, Chuang JH, Buddhakosai W, et al. Elongation of axon extension for human iPSC-derived retinal ganglion cells by a nano-imprinted scaffold. *Int J Mol Sci.* 2017;18(9):2013.
244. Fang Y, Mo X, Guo W, et al. A new type of Schwann cell graft transplantation to promote optic nerve regeneration in adult rats. *J Tissue Eng Regen Med.* 2010;4(8):581-589.
245. Cen LP, Luo JM, Geng Y, Zhang M, Pang CP, Cui Q. Long-term survival and axonal regeneration of retinal ganglion cells after optic nerve transection and a peripheral nerve graft. *Neuroreport.* 2012;23(11):692-697.
246. Dai C, Xie J, Dai J, et al. Transplantation of cultured olfactory mucosal cells rescues optic nerve axons in a rat glaucoma model. *Brain Res.* 2019;1714:45-51.
247. Nollet H, Van Ham L, Deprez P, Vanderstraeten G. Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications. *Veterinary J.* 2003;166(1):28-42.
248. Makowiecki K, Harvey AR, Sherrard RM, Rodger J. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation improves abnormal visual cortical circuit topography and upregulates BDNF in mice. *J Neurosci.* 2014;34(32):10780-10792.
249. Li M, Jason SL, Tilgner K, Ong SH, Koike-Yusa H, Yusa K. Genome-wide CRISPR-KO screen uncovers mTORC1-mediated Gsk3 regulation in naive pluripotency maintenance and dissolution. *Cell Rep.* 2018;24(2):489-502.
250. Gupta N, Greenberg G, De Tilly LN, Gray B, Polemidiotis M, Yücel YH. Atrophy of the lateral geniculate nucleus in human glaucoma detected by magnetic resonance imaging. *Br J Ophthalmol.* 2001;93(1):56-60.
251. Mitchell JR, Oliveira C, Tsiouris AJ, Dinkin MJ. Corresponding ganglion cell atrophy in patients with postgeniculate homonymous visual field loss. *J Neuro-Ophthalmol.* 2015;35(4):353-359.
252. Dinkin M. Trans-synaptic retrograde degeneration in the human visual system: slow, silent, and real. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17: 1-15.



Uzm. Dr. Mahmut Cankurtaran

Ankara Fen Lisesi'nden 2007 yılında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2014 yılında mezun oldu. Ankara Ulucanlar Göz Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2016-2021 yılları arasında Göz hastalıkları ihtisasını tamamladı. Şu an Balıkesir Atatürk Şehir Hastanesi'nde görevine devam etmektedir. Evli ve iki çocuk babasıdır.