

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansında Nutrisyonel ve Farmakolojik Tedavi*

Jale MENTEŞ**

ÖZET

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YMD), 65 yaş ve daha üzerindeki kişilerde irreversibl santral görme kaybının önde gelen nedenidir. Hastalığın nedeni ve progresyonuna ilişkin faktörler henüz tam olarak bilinmemektedir.

Hayvan çalışmaları ve bazı epidemiolojik çalışmalar, antioksidan özellikteki vitamin ve minerallerin YMD'nin gelişimini önleme ve progresyonunu durdurmada potansiyel olarak etkili olabileceklerini göstermektedir. Ancak YMD'nin önlenmesi ve tedavisinde nutrisyonel ilavelerin yararlı etkileri ve olası yan etkileri henüz klinik çalışmalarla tam olarak değerlendirilmemiştir.

Eksudatif tip YMD'nin interferon alfa - 2a antianjiyogenik ilaçlarla farmakolojik olarak tedavisi çok cazip bir tedavi alternatifi olarak ileri sürülmüştür. Ancak, "Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group" tarafından yapılan klinik araştırmanın sonuçlarına göre, YMD a sekonder olarak gelişen koroid neovaskülarizasyonlarının tedavisinde interferon alfa - 2a hiçbir yararlı etkisi olmadığı hatta tedavinin birçok yan etkileri olduğu bildirilmiştir.

ANAHTAR KELİMELER : Yaşa bağlı makula dejeneresansı, oksidatif stress, antioksidan, farmakolojik tedavi, interferon alfa - 2a.

NUTRITIONAL SUPPLEMENT AND PHARMACOLOGICAL THERAPY FOR AGE - RELATED MACULAR DEGENERATION

SUMMARY

Age - related macular degeneration (AMD) is the leading cause of irreversibl central vision loss among people aged 65 years or older. The causes and factors associated with the progression of AMD are unknown presently.

Animal studies and some epidemiologic studies have suggested that antioxidant vitamins and minerals may be important in the prevention and treatment of AMD. But nutritional supplements are not clinically proven therapy for AMD. The potential beneficial effects and adverse side effects of the nutritional supplements have not been fully evaluated in carefully conducted clinical trials.

Pharmacological therapy with interferon alfa - 2a as an antiangiogenic drug is an attractive theoretical alternative for the treatment of exudative AMD. But the results of "Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group" suggests that there is no benefit to interferon alfa - 2a therapy for choroidal neovascularization secondary to AMD and side effects are also common and often severe.

KEY WORDS : Age - related macular degeneration, oxidative stress, antioxidant, pharmacological therapy, interferon alfa - 2a.

(*) TOD Ankara Şubesinin 7 Mayıs 1998 tarihli Bilimsel Toplantısında sunulmuştur.

(**) Prof.Dr., Ege Üniv. Tıp Fak. Göz Hast. Anabilim Dalı.

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YMD) gelişmiş ülkelerde 65 yaşın üzerindeki kişilerde bilateral, irreversibl santral görme kaybının en önde gelen nedenidir. Popülasyon bazındaki çalışmalara göre bu ülkelerde 65 yaş ve daha üstündeki kişilerin yaklaşık olarak %25 inin **drusen** (soft, büyük), **retina pigment epitel değişiklikleri** (hipo ve hiperpigmentasyon), **jeografik atrofi** ve **eksudatif değişiklikler** gibi hastalığın değişik formlarına sahip oldukları bilinmektedir¹. Gelişmiş ülkelerde yaşlı nüfusun en hızlı artan kesim olması nedeni ile insidensin gelecek birkaç on yılda belirgin bir şekilde artması beklenme ve bu nedenle de hastalığın önlenmesi ve tedavisi konusu önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak karışımıza çıkmaktadır^{1,2}.

Hastalık yüzyılı aşkın bir süredir tanınmasına, natürel seyri ve klinik belirtileri iyi bilinmesine rağmen, etiopatogenezi, progresyonuna ait faktörler ve tedavisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır^{1,3,4}.

Günümüzde YMD nı önlemek için bilinen bir koruyucu tedavi şekli yoktur. Hastalığın büyük çoğunluğunu (%75-90) oluşturan non-eksudatif (atrofik) formunda bilinen etkili bir tedavi şekli de yoktur. YMD nın %10-25ini oluşturan eksudatif formunda ise, hastalığa sekonder olarak ortaya çıkan subretinal neovasküler membranların tedavisinde günümüzde uygulanmakta olan laser fotokagülasyon tedavisi, cerrahi tedavi ve radyoterapi gibi yöntemler ancak seçilmiş ve az sayıda hastada etkili ve başarılı olabilmektedir. İlaveten bu tedavi yöntemlerinin hastalığın altında yatan esas patolojiyi tedavi etmeye yönelik olmadıkları da bilinmektedir¹⁻³.

Yaşa bağlı maküla dejeneresansını önleme ve tedavi etmede başarılı bir yöntemin yokluğu, son yıllarda dikkatleri hastalığa eşlik eden yada gelişimine katkıda bulunduğu sanılan "**oksidatif stres ve nutrisyonel eksik-**

lik" gibi bazı faktörler üzerine çekmiş ve bunların önleyici ve koruyucu tedavideki rollerini araştırmaya yönelik çalışmalar ön plana çıkmıştır.

YMD GELİŞİMİNDE OKSİDATİF STRESİN ROLÜ VE ANTİOKSİDANLARIN MEDİKAL TEDAVİDEKİ YERİ

Oksijen ihtiva eden bir ortamda yaşamanın ve oksidatif metabolik yolları kullanmanın kaçınılmaz bir sonucu **reaktif oksijen türlerinin** oluşumudur. **Serbest radikaller** olarak da isimlendirilen bu tabii oluşumlar, tek elektron transfer etme kabiliyetine sahip olan **superoksidaz, hidroksil ve diğer substanslar** gibi maddelerdir³.

Reaktif oksijen deriveleri direkt olarak proteinler, DNA ve hücre membranlarına hücum ederek hücrelerde ileri düzeyde tahribata neden olabilen son derece toksik maddelerdir. Bu maddeler aynı zamanda, RPE de bol miktarda bulunan poliansatüre olmuş serbest yağ asitlerini, hücre bütünlüğü için son derece toksik bileşikler olan **malonilaldehite** de dönüştürme özelliğine de sahiptirler. Günümüzde, reaktif oksijen derivelerinin kanserden katarakt oluşumuna kadar pekçok hastalık gelişiminde ve yaşlanma sürecindeki rolleri geniş bilimsel ilgi toplamakta ve konu ile ilgili pekçok biomedikal araştırmalar yapılmaktadır^{1,3}.

Son yıllarda retina pigment epitelin oksidatif stres kaynakları ile ilgili bilgilerimizde önemli gelişmeler olmuştur. Bu bilgilere göre, RPE deki oksidatif stresin kaynağı sadece kendi metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikaller değildir. Işık, çeşitli ilaçlar ve rodaların dış segmentlerinin devamlı olarak sindirilmesi sonucunda, RPE poliansatüre olmuş serbest yağ asitlerinden oldukça zengin bir doku haline gelmektedir³.

RPE deki oksidatif stres kaynakları ve ürünleri:

1. Kendi oksijen metabolizması:
Süperoksit, tek oksijen, hidrojen peroksit
2. Işığa maruz kalma (görülebilir ve kısa dalga boyu):
Süperoksit, tek oksijen
3. Doğal olarak oluşan doku kimyasalları veya bileşenleri:
Demir; metabolizması için beta oksidasyon gereken maddeler
4. Çevresel olarak gelen veya dışarıdan alınan maddeler:
İlaçlar, çevre kirliliği yartan maddeler, şifalı bitkiler ve diğer kimyasal maddeler
5. Rodların dış segmentlerinin fagositozu:
Hidrojen peroksit, superoksit ve diğer reaktif oksijen türleri

Retina pigment epiteli ve sensoriel retina, sürekli olarak bu reaktif oksijen türlerini detoksifiye etme özelliğine sahip **antioksidan maddeler** açısından son derece zengindir¹⁻⁸. Gözün bu dokularındaki antioksidan enzim aktivitelerinin diğer göz dokularına ve hatta vücuttaki tüm dokulara oranla daha yüksek olduğu bilinmektedir^{1, 2, 3}.

RPE'in antioksidanları ve fonksiyonları:

Enzimatik olanlar:

1. Superoksit dismutaz (çinko, bakır, mangan-bağımlı türler):
Superoksitin hidrojen peroksite dismutasyonu
2. Glutatyon enzim sistemi (reduktaz ve peroksidaz) (selenyuma bağlı):
Hidrojen peroksit ve hidroperoksit bağlayıcı
3. Katalaz (hem-bağımlı):
Hidrojen peroksit bağlayıcı

Nonenzimatik olanlar:

4. Metalloionen:

Serbest radikal bağlayıcısı, oksidatif stres reaksiyonları için eser element kaynağı, direkt hidroksil radikal bağlayıcısı

5. Melanin:

Rolü tartışmalıdır. Antioksidant gibi çalışabilir. Oksidatif stres kaynakları için eser element kaynağıdır.

6. Beta Karoten:

7. Çinko:

8. Vitamin C:

9. Vitamin E:

Oksidatif strese karşı antioksidanlarla korunmada, nonenzimatik antioksidanların rolü enzimatik olanlara oranla dah az bilinmektedir.

Yaşa bağlı maküla dejeneresansının oluşumunda bugün için bilinen en büyük risk faktörü "YAŞ"tır³.

Son yıllarda, yaşlı bireylerde antioksidan özellikteki vitamin ve mineral eksikliğinin hastalığın etiopatogenezinde etken olabileceği teorisi ileri sürülmüştür¹⁻³. Bu teoriye "yaşlı bireyler antioksidan özellikteki besinler açısından yetersiz bir diyet ve beslenme riski altında olabilir veya yaşlı bireylerde mide asiditesindeki azalmaya bağlı olarak bu maddelerin absorpsiyonları azalmış olabilir. Böylece yaşla birlikte tüm vücutta ve özellikle de RPE de antioksidan maddelerin "**kronik ve düşük dereceli bir doku yetmezliği**" ortaya çıkabilir ve dokular oksidatif strese karşı korunmasız hale gelebilir"³.

Bu noktadan hareketle, yaşlı bireylerde antioksidan özelliğe sahip mikrobeseinler ve minerallerin oral yolla takviyesi ile, bu maddelerin dış retina katlarındaki doku seviyelerinin arttırılabilip arttırılamıyacağı, bir

başka deyişle, antioksidanların nutrisyonel yolla ilavesinin YMDnı önleme veya hastalığın progresyonunu durdurmada etkili bir çözüm olup olmayacağı sorusu en güncel sorulardan birini oluşturmaktadır.

Gerçekten de bu konuda yapılan hayvan çalışmaları ve bazı epidemiolojik çalışmalar, henüz klinik çalışmalar ile desteklenmemiş olmalarına rağmen, antioksidan maddelerin YMD nin gelişimi ve/veya progresyonu üzerine etkili olabileceğini göstermektedir^{1, 2, 7}. Yoğun parlak ışığa veya ultraviole radyasyona maruz bırakılan hayvanlarda, RPE değişiklikleri oluşma riskinin, diyetleri antioksidan besinlerle desteklenenlerde antioksidanlardan mahrum bırakılanlara göre daha az olduğu gösterilmiştir^{1,2}.

Konu ile ilgili olarak, The National Health and Examination Survey (1971-1972), The Eye Disease Case Control Study (1986-1990), The Baltimore Longitudinal Study on Aging (1988-1996), The Beaver Dam Eye Study (1994) isimli çalışma grupları tarafından, popülasyon bazında, çok merkezli ve kontrollu epidemiolojik araştırmalar yapılmıştır¹. Bu çalışmalarda, YMD tanısı almış bireyler ile normal bireyler, antioksidan maddelerden zengin besinlerin tüketimi ve serum antioksidan (karotenoid, vitamin C ve E ile selenyum) seviyeleri açısından karşılaştırılmıştır. Sonuçta diyetlerinde vitamin A ve C den zengini meyve ve sebze tüketen kişilerde ve serum antioksidan seviyeleri (indeksi) yüksek olan bireylerde özellikle eksudatif tip YMD gelişme riski istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur^{1, 5-9}.

Epidemiolojik çalışmalar, "antioksidan özellikteki mikrobeseinlerin YMD gelişimini önleme ve progresyonunu durdurmada potansiyel olarak yararlı olabileceği" teorisini desteklemektedir.

Ancak bu ve buna benzer epidemiolojik yani gözlemsel çalışmaların sonuçları, hekimlere tedavide antioksidan özellikteki besinleri önerme ve kullanma iznini vermek için yeterli değildir. Çünkü, epidemiolojik bir çalışmada bir değişkenle bir hastalık arasında pozitif bir ilişkinin var olması, her zaman sebep-sonuç ilişkisi olarak yorumlanamaz. Bu değişkenler belki hastalığın şimdiye kadar henüz tanımlanmamış olan esas nedeni ile ilişkili olabileceği gibi, belki de hastalığın bir sonucu veya bir yan ürünü olarak da ortaya çıkıyor olabilirler^{1, 2, 7, 8}.

Bu nedenle de epidemiolojik çalışmalardan elde edilen sonuçların her zaman klinik çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir. Yani; **YMD nin önlenmesi ve tedavisinde, antioksidan etkiye sahip mikrobeseinlerin önerilebilmesi için, bunların yararlı ve toksik etkilerininin prospektif, randomize, plasebo kontrollu, klinik çalışmalarla ortaya konmasına gerek ve ihtiyaç vardır**^{1,2}.

1995 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde, National Eye Institute tarafından desteklenen "The Age-Related Eye Disease Study" isimli bir çalışma grubu oluşturulmuş ve konu ile ilgili geniş kapsamlı bir klinik araştırma başlatılmıştır. Halen 11 merkez ve 4600 hasta üzerinde sürdürülmekte olan çalışmanın amacı, antioksidan özelliğe sahip mikrobeseinlerin terapötik yararları ve risklerinin randomize, plasebo kontrollu bir prospektif bir araştırma ile belirlenmesi olup, çalışmanın en erken sonuçlarının 5 yılda alınması beklenmektedir. Yine National Eye Institute tarafından desteklenen "The Womens Health Study" ve "The Phisicians Health Study" isimli çalışma grupları da vitamin E, beta karoten ve aspirinin katarakt ve YMD gelişimindeki etkilerini saptamak amacı ile prospektif klinik çalışmalar yapmaktadırlar. Bu klinik çalışmaların sonuçları YMD oluşumunda vi-

tamin ve mineral takviyesinin etkisini belirlemek açısından büyük öneme sahip olup, merakla beklenmektedir^{1,2}.

Epidemiolojik çalışmaların sonuçları, klinik çalışmaların sonuçları ile destekleninceye kadar, antioksidan etkiye sahip mikrobeseinleri yararlı ve risksiz olduklarını iddia etmek ve hastalara önermek prematüre bir düşünce şeklidir². Bir hekimin hastasına bir tedavi şeklini veya ilacı önerebilmesi için onun yararlı olduğu hakkında bazı somut kanıtlara sahip olması gerekir. Oysa ki antioksidan maddelerle ilgili olarak elimizde henüz bu tür kanıtlar yoktur.

İlaveten antioksidan etkili mikrobeseinlerin uzun süreli **potansiyel toksisiteleri ile hangi dozda ve ne süre** kullanılmaları gerektiği de bilinmemektedir. Antioksidan maddeler, emniyet ve yan etkileri kanıtlanıncaya kadar tamamen yan etkisiz ve masum olarak kabul edilmemelidir. Antioksidan besinlerin günümüzde bilinen bazı yan etkileri şunlardır^{1,2}:

Çinko: Bakır yetmezliği anemisi ve koruyucu kolestrol seviyesinde düşmeye neden olabilir.

Vit C: Böbrek taşı hikayesi olan ve hemakromatosisli hastalarda riski arttırabilir.

Vit E: Yüksek dozlarda, K vitamini yetmezliği olan hastalarda pıhtılaşmayı geciktirebilir. Halsizlik, kas zayıflığı ve tiroid fonksiyonlarında azalmaya neden olabilir.

Vit A: Yüksek dozlarda toksik etki yapabilir.

Özetle, YMD tedavisinde antioksidan etkili mikrobeseinlerin takviyesi henüz kanıtlanmamış bir hipotez olup, bu besinlerin yararları, uzun süreli toksisiteleri ve riskleri klinik çalışmalarla tam olarak belirleninceye kadar, hekimler bu besinleri tavsiyede isteksiz olmalıdırlar.

YMD'nın önlenmesi veya progresyonunun yavaşlatılması ile ilgili olarak, yağı ve şekeri azaltıp, meyve ve sebzeden zengin bir diyetle beslenmek önerilebilir. Bu maddelerin diyetle alımı gerçekten koruyucu olabilir veya böyle bir diyetin içindeki başka bir komponent yararlı etkiye sahip olabilir. Örneğin bu tür bir diyet, hastalık için önemli bir risk faktörü olan arterioskleroz oranını değiştirebilir.

İlaveten, epidemiolojik çalışmalarda YMD ile pozitif ilişkisi göstermiş olan sigara kullanımı, hipertansiyon, serum kolesterol seviyesinin yüksekliği ve kardiyovasküler hastalık gibi faktörler de önlenmeye çalışılabilir^{1,2,3}.

FARMAKOLOJİK TEDAVİ

Yaşa bağlı maküla dejeneresansının ek-sudatif formunda ortaya çıkan koroid neovaskülarizasyonlarının farmakolojik olarak tedavisi konusu son on yılda çok ilgi çekmiş ve bu alanda birçok ilaç denenmiştir. Farmakolojik tedavinin laser tedavisine bir alternatif olarak onun iatrojenik zararlanmasını ortadan kaldırıp kaldıramıyacağı, laser tedavisi ile kombine edilerek nükslerin tedavisinde bir çözüm olup olmayacağı veya profilaksi konusunda etkili bir yöntem olup olmayacağı soruları henüz tam olarak açıklık kazanmamıştır. Bu konuda deneysel ve klinik çalışmalar halen devam etmektedir.

Eksudatif tip YMD'nın anjiogenezisi inhibe eden antianjiogjenik ilaçlarla farmakolojik olarak tedavisi 1990 lı yıllarda çok cazip bir alternatif olarak ileri sürülmüştür. Bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında en popüler olanı **İnterferon alfa-2a'dır¹⁰**. **Thalidomide, fumağilin ve anjiostatik kortikosteroid-heparin kombinasyonları** da denenmiş diğer ilaçlar arasındadır^{4,11}.

Endojen bir glikoprotein olan interferon alfa-2a, vasküler endotelial hücre proliferasyonu ve migrasyonunu inhibe etmek sureti ile antianjiogjenik ve antiproliferatif etkiye sahip

bir maddedir. Eksudatif tip YMD da koroid neovaskularizasyonlarının interferon alfa-2a iel tedavisinin bilimsel temeli; ilacın çeşitli invitro ve primatlardaki invivo çalışmalarda neovaskularizasyonları başarı ile inhibe etmesine ve çocuklarda pulmoner hemanjiomatozis ve hemanjioendotelioma gibi anjiyjenik hastalıklardaki başarısına dayandırılmaktadır¹⁰⁻¹⁵.

İnterferon alfa-2a, ilk kez 1991 yılında Fung tarafından YMD a sekonder olarak gelişen koroid neovaskularizasyonlarının tedavisinde denenmiştir. Bunu takip eden yıllarda pekçok küçük pilot çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların bazılarında kısmi başarılar elde edildiği bildirilmiştir¹¹⁻¹⁷. Ancak 1997 yılında, "Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group" tarafından yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü klinik çalışmanın sonuçları açıklanmıştır¹⁰. 45 merkezde gerçekleştirilmiş olan bu çalışmada, konvansiyonel yöntemlerle tedavi edilemeyen 481 adet koroid neovaskularizasyonlu gözde sistemik yolla verilen intirferon alfa-2a nın etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçları tamamen hayal kırıklığına uğraticı olarak açıklanmış ve tedavi edilen gözlerin hiçbirinde interferonun yararlı etkisinin elde edilemediği bildirilmiştir. İlaveten, zaten yüksek yaş grubunda olan hastaların birçoğunda interferonun dozla paralel olarak artan ciddi sistemik yan etkilerinin ortaya çıktığı ve hastaların %5 inde, retinada hemoraji ve cotton wool spotlarla karakterize interferona bağlı retinal vasküler iskemi belirtileri gözlendiği bildirilmiştir. Potansiyel olarak toksik bir madde olduğu bilinen interferonun ciddi sistemik yan etkileri olması nedeni ile daha ilerideki çalışmalarda intravitreal veya retrobulber veriliş yollarının denenebileceği ve bu şekilde daha yüksek terapötik dozlara ulaşılacağı de vurgulanmıştır^{10, 13}.

YMD nın yanısıra travmatik makülopati, fotik retinopati, hereditör retina dejeneresansları ve viral fotoreseptör dejeneresansları gibi hastalıklarda ortaya çıkan fotoreseptör hücre hasarının nasıl ve hangi nedenlerle oluştuğu ve bu hücrelerin rejenerasyon yeteneklerinin olup olmadığı hakkında henüz pek az bilgi bulunmaktadır. Ancak son on yılda bir grup ilaç fotoreseptör kurtarıcı olarak tanımlanmıştır. Hastalanmış olan fotoreseptör hücrelerinin iyileşmesi ve canlılığında yardımcı olduğu öne sürülen bu ilaçlar, **kalsiyum kanal blokörleri, glukokortikoidler ve büyüme faktörüdür**. Özellikle IV. sınıf bir kalsiyum kanal blokörü olan **Flunarizine**'in fotoreseptör hücre kaybını etkili bir şekilde azalttığı bildirilmiştir¹⁸.

Son olarak, YMD nın neden olduğu görme kaybının şiddeti ve sıklığı göz önüne alındığında, hastalığın profilaksisi ve tedavisi konusunda direkt olarak etiopatogeneze yönelik yeni tedavi yöntemlerinin araştırılması ve bunların bilimsel olarak değerlendirilmesinin çok büyük önem ve aciliyet taşıdığı açıktır.

KAYNAKLAR

1. Chew EY: Nutritional supplement use and age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology* 1995; 111: 19-24.
2. Bressler NM, Bressler SB: Preventative ophthalmology. *Ophthalmology* 1995; 102: 1206 - 1211.
3. Newsome DA: Medical treatment of macular disease. *Ophthal Clin North Am* 1993; 6: 307 - 315
4. Neely KA, Bressler NM, Bressler SB: Clinical characteristics, epidemiology and natural history of age - related macular degeneration. *Ophthal Clin North Am* 1993; 6: 291 - 306
5. Mares - Perlman JA, Klein BEK: Association of zinc and antioxidant nutrients with age - related maculopathy. *Arch Ohthal* 1996; 114: 991 - 997.
6. Abbanoğlu, F, Bayraktar Z, Bayer A: Yaşa bağlı makula dejenerasansı tedavisinde ginkgo biloba sonuçları. *Ret - Vit* 1993; 1: 152 - 155.

7. Mares - Perlman JA, Brad WE, Klein R et al: Serum antioxidants and age-related macular degeneration in a population - based case - control study. Arch Ophthalmol 1995; 113: 1518 - 1523.
8. Stur M, Tittl M, Reitner A: Oral zinc and the second eye in age - related macular degeneration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1996; 37: 1225 - 1235.
9. Silverstone BZ, Landau L, Berson D: Zinc and copper metabolism in patients with senile macular degeneration. Ann Ophthalmol 1985; 17: 419 - 422.
10. Pharmacological Therapy for Macular Degeneration Study Group: İnterferon alfa-2a ineffective for patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1997; 115: 865 - 872.
11. Blumenkranz MS: New approaches to the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina 1996; 16: 268 - 270.
12. Demireller T, Akbatur HH, Bilgihan K ve ark: Yaşa bağlı maküla dejeneresansı tedavisinde interferon alfa-2a. Ret - Vit 1993; 1: 191 - 196.
13. Chan CK, Kempin SJ, Noble SK et al: The treatment of choroidal neovascular membranes by alpha interferon. Ophthalmology 1994; 101: 865 - 872.
14. Thomans MA, Ibanez HE: Interferon alfa - 2a in the treatment of subfoveal choroidal neovascularization. Am J Ophthalmol 1993; 115: 563 - 568.
15. Poliner LS, Tornambe PE, Michelson PE et al: Interferon alfa-2a for subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. Ophthalmology 1993; 100: 1417 - 1424.
16. Kirkpatrick JPN, Dick AD, Forrester JV: Clinical experience with interferon alfa-2a for exudative age - related macular degeneration. Br J Ophthalmol 1993; 77: 766 - 770.
17. Gillies MC, Sarks JP, Beaumont PE et al: Treatment of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with interferon alfa-2a and alfa-2b. Br J Ophthalmol 1993; 77: 759 - 765.
18. Leoeffler KU, Tso MOM: Pathogenetic dynamics of age - related macular disease at the choroid - retinal pigment epithelium - photoreceptor complex. Ophthalm Clin North Am 1993; 6: 345 - 358.