

Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresansı Fizyopatoloji ve Tedavide Yeni Görüşler

Tayfun BAVBEK¹

ÖZET:

Yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD), batı ülkelerinde ve ülkemizde görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Bu nedenle, YBMD'nun gerek fizyopatolojisi, gerekse tedavisi üzerinde yoğun ve ciddi araştırmalar yapılmaktadır. Makula da oluşan normal yaşlanma olayının ciddi görme kayıplarına yol açan dejeneresans haline dönüşmesine zemin hazırlayan risk faktörleri üzerinde durulmaktadır. YBMD'na bağlı olarak ciddi görme kaybına maruz kalan hastalarda çoğunlukla eksüdatif safha mevcuttur. Fovea merkezinden en az 200 µ uzakta sınırları iyi belirlenebilen koroidal neovaskülarizasyonu YBMD'lu olgularda ciddi görme kaybı riskinin fotokoagülasyon tedavisi ile kesin olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu makalede YBMD etyopatogenezi, fizyopatolojisi ve tedavisi konusunda bir derleme yapılmış ve son gelişmeler sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: argon laser fotokoagülasyon, druzen, koroidal neovaskülarizasyon, pigment epitel dekolmanı, yaşa bağlı maküla dejeneresansı

SUMMARY

NEW DEVELOPMENTS IN THE PATHOLOGY AND TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Age-related macular degeneration (AMD), is the leading cause of irreversible severe visual loss in the world over 50 years of age. The clinical and histopathological feature of AMD include a relationship with age, and the presence of pigmentary disturbances, drusen, thickening of Bruch's membrane, and basal laminar deposits. AMD is an advanced stage of a deteriorative process that takes place in all eyes. Most patients who develop severe visual loss from AMD have exudative stage. Treatment for AMD has been shown to be effective for only a small proportion of patients who have a well-defined choroidal neovascular membrane more than 200 microns from the foveal center. At the present time the only available treatment for the majority of patients who develop the exudative form of AMD are low vision aids. In this review, new developments in the pathogenesis, and treatment of AMD are presented. *Ret-vit 1993; 1:197-203*

Key words: Age-related macular degeneration, argon laser photocoagulation, choroidal neovascularization, drusen, detachment of retinal pigment epithelium

Yirminci yüzyılın başlarından beri ortalama insan ömrünün uzaması ile yaşlılığa bağlı hastalıklar ön plana geçmeye başlamıştır. Bu

hastalıklardan biri olan yaşa bağlı maküla dejeneresansı (YBMD), batı ülkelerinde ve ülkemizde körlüğün en başta gelen nedenlerinden biridir.¹ Burada, santral görmenin kaybına neden olan hadise, hemorajik veya seröz pigment epitel dekolmanı (PED), Bruch membranı ile retina arasında yeni damar oluşumları veya retina pigment epiteli (RPE) ve fotoreseptörlerin atrofisidir.^{2,3}

Geliş: 21.5.1993

Kabul: 5.11.1993

Yazışma adresi: Tayfun Bavbek

Nispetiye cd Demet Apt 21/4 Etiler İstanbul

1 Marmara Ü TF Göz Hast ABD Y Doc Dr

Risk Faktörleri ve Fizyopatoloji YBMD oluşumunda yaş en önemli risk faktörüdür.^{1,3} Bu nedenle, artık yaşa bağlı makula dejenerasyonu olarak adlandırılmaktadır.^{15-18,24} Yaşa bağlı makula hastalığı progressif bir hastalıktır ve senil değişikliklerin 10 yaş gibi erken yaşlarda başlayabildiği, 60 yaşından sonra ise rutin olarak bulunduğu bilinmektedir. 52-64 yaş arası %1.6, 65-74 yaş arası %11, 75 yaş üzerinde ise %27.9 oranında görüldüğü bildirilmektedir. YBMD kadınlarda daha erken yaşlarda başlamakta ve daha sık görülmektedir. Bir diğer risk faktörü kalıttır. YBMD görülme oranlarının %10-20'sinin ailelerinde makula dejenerasyonu hikayesi vardır.³ Zencilerde koroidal neovaskülarizasyon çok nadir görülür. oküler pigmentasyonu az olanlarda ise daha sık görülmektedir.⁴

Çevre faktörleri bir başka risk grubu olarak değerlendirilmektedir. Ancak özellikle güneş ışını faktörü tam açıklığa kavuşmamıştır. Bazı araştırmacılar güneş ışığı ve serbest oksijen radikalleri üzerinde çok fazla dururken bir başka grup araştırmacı güneş ışığına maruz kalmanın, iris renginin ve serum çinko seviyesinin düşük olmasının bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir.⁵ Ancak, aynı çalışmada serum karotenoid seviyesi yüksek olan kişilerde, menapoz sonrası östrojen kullananlarda riskin azaldığı vurgulanmaktadır. Ayrıca A, C ve E vitaminlerinin de riski azalttığı bildirilmektedir. Antioksidanlardan fakir beslenenlerde güneş ışığının daha fazla harabiyete sebep olduğu savunulmaktadır.^{5,6} Afakik kişilerde de ultraviyole ışınlarını absorbe edecek lens bulunmadığından YBMD riski artar. Bazı seçilmiş mikronütriyenlerin kan seviyesi ile neovasküler YBMD arasında bağlantı bulunduğu bildirilmektedir. YBMD'nun kümülatif oksidatif hasar sonucu oluştuğu ileri sürüldüğünden, antioksidan özellikleri bulunan mikronütriyenlerin üzerinde özellikle durulmaktadır. Yüksek enerjili görünen ışık ve normal metabolik süreçlerin sonucu olarak retinada aktive ve potansiyel olarak zararlı oksijen formları ortaya çıkmaktadır. Normal savunma mekanizmaları ile inaktive edilemediklerinde reaktif oksijen radikalleri membranlarda ve lipozomlarda bulunan doymamış yağ asitlerini okside ederler. Basil ve koni dış segmentleri yüksek oranda doymamış yağ asitleri içerdiklerinden özellikle risk altındadırlar. Teorik olarak, C vitamini, E vitamini, karotenoidler

ve antioksidan enzimler gibi antioksidan özellikleri bulunan mikronütriyenlerin oksidatif sürece bağlı makula hasarını azalttıkları düşünülmektedir. Bu konuda yapılan kontrollü bir çalışmada gerçekten de özellikle karotenoidler gibi antioksidanların kan seviyelerinin yüksek olduğu kişilerde neovasküler YBMD'nun daha az oranda görüldüğü gösterilmiştir.^{5,6}

Retina pigment epiteli hücrelerinde ve fotoreseptörlerde hasar oluşturabilen serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkışı iki şekilde olmaktadır.^{1,3,7}

1. Normal fagositoz esnasında ortaya çıkan süperoksit anyonları, hidroksil radikalleri haline geçerek serbest oksijen radikalleri oluştururlar.

2. Fotik reaksiyonlar ve yüksek PO₂ düzeylerine bağlı olarak da serbest oksijen radikalleri ortaya çıkar.

Katalaz ve süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin RPE ve fotoreseptörleri, serbest oksijen radikalleri hasarından korumada hayati rolleri vardır. Yaşla birlikte makulada ve periferel RPE' de bu antioksidan enzimlerin aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir.⁸

Kişinin genel sağlık durumu ile YBMD arasında ilişki bulunabilmektedir. Sigara içenlerde, serum kolesterolü yüksek bulunanlarda, koroidal neovaskülarizasyon riskinin arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklarla direkt bir ilişki saptanmamış olmasına rağmen, hipertansif hastaların laser tedavisine daha az oranda yanıt verdikleri bilinmektedir.^{4,5}

Önceleri YBMD'nun koriokapillarislerdeki daralma ve iskemi sonucu ortaya çıktığı düşünülmekte idi.³ Bugün kabul edilen görüş, primer patolojinin RPE hücresinde moleküler düzeyde olduğudur.^{7,9-12} Yaşam boyunca RPE ve Bruch membranında oluşan değişiklikler bu hastalığın patogenizinde rol oynamaktadır. Bu değişiklikler, pigment epitel hücrelerinden salınan maddelerin, Bruch membranında birikmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Anormal depozitlerin RPE'nden kaynaklandığı sanılmaktadır. Pigment epitel hücreleri apoptozis yolu ile Bruch membranının iç tabakalarına devamlı olarak sitoplazmik materyal salmaktadır. Bu mekanizma ile pigment epitel hücreleri fagozomal yıkım ve diğer metabolik aktivasyon ürünlerini atmaktadır. Daha sonra bu

poid karakterde materyal, membranı hidrofobik hale getirerek normal sıvı iletimini bazmakta ve Bruch membranı ile RPE arasında seröz sıvı birikimi olmaktadır. 55 yaş üzerinde neovasküler komplikasyonlar dolayısı ile görme kaybı gelişme riski bulunduğundan PED' nin sık FFA ile takibi gerekir. FFA' da yavaş ve irregüler dolum, PED kenarında çentik, neovaskülerizasyon bulgusu olabilir.¹⁻³

Koroidal neovaskülerizasyon gelişme nedeni vazoproliferatif maddelere bağlanmıştır. Bu maddelerin fonksiyonu ileri derecede bozulmuş RPE hücrelerinden salgılandığı düşünülmektedir. Yeni damarlar Bruch membranındaki çatlaklardan ve defektlerden RPE altına doğru büyüyerek burada fibrovasküler bir kompleks yapar. Bu kompleks, foveal avasküler zon (FAZ) merkezine doğru ilerleme eğilimindedir. Bu damarlar son derece ince olduklarından geçirendir ve bu nedenle kenarlarında subretinal veya intraretinal hemoraji, lipid veya protein veya subretinal sıvı, seröz veya hemorajik RPE veya retina dekolmanı bulunabilir. Oftalmoskopik olarak neovasküler membranlar yeşilimsi-gri subretinal lezyonlar olarak ortaya çıkarlar. Beraberinde kistoid maküla ödemi, radyal korioretinal kıvrımlar bulunabilir. Koroidal neovasküler membranların makülada oluşma eğilimi olmasına rağmen %25 oranında peripapiller bölgede ve periferik retinada da bulunabilirler. Makülada, koroidal neovaskülerizasyon FAZ içinde veya FAZ dışında bulunabilir. FAZ içinde bulunanlar subfoveal veya jukstafoveal olabilir. FAZ içinde koroidal neovasküler membran bulunan olguların %70' inde görme keskinliği 0.1 ve altındadır.^{1-3,15,16}

Koroidal neovaskülerizasyon anjiyografik olarak *iyi-sınırlı* veya *sınırları belirsiz* olarak izlenebilir. İyi sınırlı neovaskülerizasyon, FFA' nın ilk devrelerinde yavaş dolum paterni gösterir. Bu devrede fibrovasküler yapıyı tüm sınırları ile görmek mümkündür. Neovasküler kompleks, FFA' nın orta ve geç devrelerinde floresein sızdırır. Eğer, koroidal neovasküler kompleksin kenarında veya üzerinde subretinal sıvı, seröz veya hemorajik PED, subretinal veya intraretinal hemoraji, lipid veya protein varsa FFA' da neovasküler kompleksin sınırlarını belirlemek güç olabilir. Buna sınırları belirlenemeyen veya belirsiz koroidal neovaskülerizasyon adı verilir. YBMD' na bağlı koroidal neovaskülerizasyon bulunan olguların

yaklaşık yarısında, neovasküler kompleksin sınırları belirlenemez.^{1-3,15,16} Ancak, günümüzde indosiyanın yeşili videoanjiografinin kullanıma girmesi ile gizli koroid neovaskülerizasyonlarının da sınırlarını kesin olarak belirlemek mümkün olacaktır.

Diskiform Skar

Retina veya RPE altındaki hemoraji zamanla hiperplastik RPE hücrelerinden ve yeni damarların endotelinden fibröz doku proliferasyonunu uyarır. Bu doğal seyir sonucunda *diskiform skar* oluşur. Oftalmoskopik olarak, diskiform sikatris sarı-beyaz veya RPE hipertrofisine bağlı olarak siyah-kahverengi bir renk alabilir. Diskiform skarın kenarında subretinal sıvı, hemoraji veya lipid eksüstasyonu bulunabilir. Bazı olgularda vitreus boşluğuna kanama olabilir. Dönem dönem skar dokusunun kenarından neovaskülerizasyon tekrarlar ve skar genişleyebilir.^{2,3,15}

Prognoz

Bilateral druzenli olgularda prognoz göreceli olarak iyidir. Bir retrospektif çalışmada bu tür olguların 5 yıllık takibi sonunda olguların sadece %13' ü ciddi görme kaybına maruz kalmıştır. Şayet druzen kenarında fokal hiperpigmentasyon varsa ve druzen konfluen bir karakter kazanıyorsa görme kaybı riski daha fazladır.

Bir gözde eksüdatif makülopati mevcut ise, 3 yıl içinde diğer gözde eksüdatif makülopati görülme ihtimali %17 olarak bildirilmiştir. Yumuşak druzenli gözlerde eksüdatif makülopati görülme riski daha fazladır.^{1,2,15}

YBMD' lu olguların %20-25' inde koroidal neovasküler membran görülmesine rağmen, ciddi görme kaybına maruz kalan YBMD' li olguların %80-90' ında eksüdatif makülopati mevcuttur. Bu da göstermektedir ki, eksüdatif makülopati daha ciddi ve yüksek oranda görme kaybına yol açmaktadır.

YBMD' lu olgularda görme kaybı nedenlerini şöyle sıralayabilir:^{1,2,15}

1. Koroidal neovasküler membranla birlikte seröz veya hemorajik PED (%80-90)

2. Koroidal neovasküler membran olmadan seröz PED (%5-10)

3: Eksüdasyon veya hemoraji olmaksızın RPE' nin ilerleyici atrofisi.

Tedavi

I. Atrofik tip maküla dejeneresansı

YBMD' unda lezyon yerleştikten sonra görme önemli oranda etkilenmektedir. Tedavinin uygulanabildiği olgular sınırlıdır ve tekrarlama oranı yüksektir. Bu nedenle makülanın yaşlanmasını önleyecek profilaktik önlemler üzerinde araştırmalar yoğunlaşmaktadır. Henüz makülanın yaşlanmasını önleyen ve dejeneresans görülme riskini azaltan özgül bir tedavi yoktur. Ancak, profilaksi için önerilen iki şey vardır;

1. Antioksidanlardan zengin diyet
2. Güneş ışığından korunma

Genel olarak her iki gözünde sadece druzen bulunan kişilerde FFA gerekli değildir. Ancak açıklanamayan görme kaybı, Amsler kartında bükülme saptanması veya subretinal sıvı, hemoraji veya lipid saptanması koroidal neovaskülarizasyon şüphesi uyandırmalı ve hemen FFA çekilmelidir.^{1,2,5,8}

II. Eksudatif tip maküla dejeneresansı

1. RPE Seröz dekolmanı

Bruch membranında yaşlanma ile artan lipid konsantrasyonu, membranı lipofobik hale getirmekte ve sıvı toplanmasına neden olabilmektedir. Dolayısı ile, RPE seröz dekolmanı neovasküler membran olmadan da bulunabilir.^{7,9,10} Sadece PED bulunan 55 yaş altındaki kişilerde vizüel prognoz gayet iyidir. Herhangi bir tedavi gerekmemektedir.

55 yaşın üzerinde druzeni ve seröz PED bulunan kişiler neovasküler komplikasyonlar ve görme kaybı açısından risk altındadır. Ancak, bu hastalarda fotokoagülasyon tedavisi konusunda literatürde kesin bir görüş yoktur. Bu konuda öncü çalışmalar henüz yürütülmektedir. Neovasküler membran şüphesi olsun olmasın PED bulunan gözlerde fotokoagülasyon araştırma amacı ile uygulanmaktadır. PED bulunan olgularda gizli neovaskülarizasyonların tesbiti zor olduğundan, bazı araştırmacılar foveayı koruyarak tüm PED' nin fotokoagülasyonunu önermektedirler.^{1,2}

2. Koroidal neovaskülarizasyon

a) Ekstrafoveal koroidal neovaskülarizasyon

Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunun kontrollü çalışmasında, fovea merkezinden en az 200µ uzakta, sınırları iyi belirlenebilen koroidal neovaskülarizasyon bulunan YBMD' lı olgularda ciddi görme kaybı riskinin fotokoagülasyon tedavisi ile kesin olarak azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma sonuçlarına göre argon laser tedavisinin yararlı etkisi tedaviden bir yıl sonra maksimumdur. Tedaviden 3 yıl sonra ise, bu oran tedavi edilen gözlerde %47, tedavi edilmeyen gözlerde %62'dir. Teknik olarak, laser fotokoagülasyonun prensibi membranın tümünün termal yıkımıdır. 100-200 µ çap ve 0.1-0.5 saniye süre ile koroidal neovasküler membranın tümüne uygulanır ve üniform, diffüz bir koagülasyon nekrozu amaçlanır.^{1,2,17}

b) Subfoveal koroidal neovaskülarizasyon

Yeni veya tekrarlayan olsun, subfoveal koroidal neovaskülarizasyonlarda fotokoagülasyon tedavisinin etkinliğini araştırmak amacı ile yine maküler fotokoagülasyon çalışma grubu tarafından muhtelif çalışmalar yapılmış veya yürütülmektedir.²¹⁻²⁴ Bu çalışmalarda, sınırları iyi belirlenmiş koroidal neovasküler membranlar tedavi edilmiş, fovea merkezinden itibaren 1500 µ kadar sahanın bir kısmı tedavi edilmeden bırakılmış ve tedavi edilecek saha yeni membranlarda 3.5 disk çapı, tekrarlayan membranlarda 6 disk çapı olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarını kısaca özetlersek;²⁵

- i. Tedaviden iki yıl sonra, tedavi edilen olgularda görmenin, tedavi edilmeyen olgulara göre ortalama 1.5 sıra daha iyi olduğu saptanmıştır.
- ii. Tedaviden 3-6 ay sonra, fotokoagüle edilen gözlerin görmesi edilmeyenlere nazaran daha kötüdür.
- iii. Fotokoagülasyon tedavisinden 2 yıl sonra, tedavi edilen gözlerde daha az oranda 6 sıra veya daha fazla görme kaybı saptanmıştır.
- iv. Tedavi edilen gözlerde tedaviden hemen sonra, görme ortalama 3 sıra düşmüş, ancak görme daha sonra stabil kalmıştır. Tedavi edilmeyen gözlerde ise, ilk 3 aylık takip sonunda görme ortalama 2 sıra düşmüş, daha sonra ise ilerleyici bir şekilde azalmaya devam etmiştir.

v. Fotokoagülasyon tedavisi uygulanan gözlerde, okuma hızı ve kontrast sensitivite korunmuş ve az görenlere yardım gereçlerine uyum daha kolay olmuştur.

vi. Tedavi sonrası sonuç görme keskinlikleri ve komplikasyonlar açısından argon yeşil ve kripton kırmızı dalga boyları arasında herhangi bir fark saptanmamıştır.

Bu sonuçlar subfoveal neovasküler membranlarda fotokoagülasyon tedavisinin uygulanabilirliği konusunda bir fikir verebilir. Ancak kesin olan, eğer tedavi uygulanacak ise hasta ile çok iyi kooperasyon kurulmalı, tedavili ve tedavisiz vizüel sonuçlar ve prognoz hastaya ayrıntılı bir şekilde anlatılmalıdır.

3. Diskiform skar devresi

Diskiform skar oluştuğundan sonra fotokoagülasyon tedavisinin herhangi bir yararı yoktur. Yeni bir koroidal neovaskülerizasyon şüphesi yok ise kontrol FFA'ya gerek duyulmayabilir. Bu devrede kişinin vizüel rehabilitasyonu için az görenlere yardım gereçleri tatbik edilir.² Az görenlere yardım konusunda teleskopik gözlükler, aydınlatmalı luplar veya monitorlü okuma cihazları ile kişiye yardımcı olunabilmektedir.

Eksüdatif tip YBMD' da interferon alfa 2a'nın tedavideki rolünü ortaya koyan çalışmalar mevcuttur.²⁶ Ancak bu konuda bir fikir birliği mevcut değildir. Ayrıca, birkaç merkezde retinotomi yapılarak membranın cerrahi olarak çıkarılması ve RPE transplantasyonu deneme aşamasındadır. Cerrahi sonrası vizüel sonuçlar pek yüz güldürücü değildir.

Rekürrens

İster ekstrafoveal, isterse jukstafoveal olsun neovasküler membranların laser ile tedavisinden sonra görme kaybının ilerlemesinde iki önemli belirleyici faktör, persistan veya tekrarlayan neovaskülerizasyondur.^{1,2,27,28} Maküler fotokoagülasyon çalışma grubunda persistans oranı %10' dur. Yine aynı grup çalışmasına göre laser fotokoagülasyonu ile tedavi edilmiş ekstrafoveal neovasküler tip YBMD' lu olguların %52' sinde 24 ay içinde tekrarlama gözlenmiştir. Jukstafoveal neovasküler lezyonların tedavisinden sonra ise 24 ay içinde olguların %66' sinda kalıcı veya tekrarlayan neovaskülerizasyon gözlenmiştir.^{27,28}

Özellikle Amsler kartında ortaya çıkacak yeni vizüel belirtiler, lezyon kenarında subretinal lipid, hemoraji veya sıvı ve FFA' da yeni hiperflöresans tekrarlayan neovaskülerizasyon belirtileri olarak kabul edilmelidir.^{4,2}

Persistan veya tekrarlayan neovaskülerizasyonun en önemli nedeni, koroidal neovaskülerizasyonun hemoraji veya hipertrofik RPE altında bloke olmasıdır. Bu nedenle bloke floresans bölgelerinin lezyonun devamı olduğu düşünülerek bu bölgelerin de tedavisinde fayda mülahaza edilmektedir.²⁸

Ekstrafoveal, jukstafoveal ve subfoveal tekrarlayan neovaskülerizasyonların tedavisi, primer koroidal neovasküler membranlarda uygulanan aynı kriterlerle ele alınmalıdır. Tedavi edilebilirlik kriterlerine uyan subfoveal membranların laser tedavisi, maküler fotokoagülasyon çalışma grubu tarafından araştırılmış ve bu tür membranlarda da laser tedavisi önerilmiştir.^{28,29}

KAYNAKLAR:

1. Zarbin MA, Schachat AP: Laser therapy of macular disease. In Stamper RL: Ophthalmol Clin North Am, WB Saunders Co. Philadelphia 1990; Vol 3 p:329-45
2. Bressler NM, Bressler SB, Fine SL: Age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1988; 32:375-413
3. Young R: Pathophysiology of age-related macular degeneration. Surv Ophthalmol 1987; 31:291-306
4. Jampol LM, Tielsch J: Race, macular degeneration and the macular photocoagulation study. Arch Ophthalmol 1992; 110:1699-1700
5. The eye disease case control study group: Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992; 110:1700-8
6. The eye disease case control study group: Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Arch Ophthalmol 1992; 110:104-9
7. Paulcikhoff D, harper A, Marshall J, Bird AC: Aging changes in Bruch's membrane A histochemical and morphologic study. Ophthalmology 1990; 97:171-8
8. Liles MR, Newsome DA, Oliver PD: Antioxidant enzymes in the aging human retinal pigment epithelium. Arch Ophthalmol 1991; 109:1285-8
9. Sheridah G, Steinmetz R, Maguire J, Pauleikhoff D, Marshall J, Bird AC: Correlation between lipids extracted from Bruch's membrane and age. Ophthalmology 1993; 100:47-51

10. Paulcikhoff D, Suels S, Sheridah G, Marshall J, Wessing A, Bird AC: Correlation between biochemical composition and fluorescein binding of deposits in Bruch's membrane and age. *Ophthalmology* 1992; 99:1548-53
11. Chen JC, Fitzke FW, Paulcikhoff D, Bird AC: Functional loss in age-related Bruch's membrane change with choroidal perfusion defect. *Invest Ophthalmol* 1992; 33:334-40
12. Bazan HEP, Bazan NG, Burns LF, Berman ER: Lipids in human lipofuscin-enriched subcellular fractions of two age populations. *Invest Ophthalmol* 1990; 31:1433-43
13. Paulcikhoff D, Chen JC, Chisholm IH, Bird AC: Choroidal perfusion abnormality with age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:211-7
14. Paulcikhoff D, Barondes MJ, Minassian D, Chisholm IH, Bird AC: Drusen as risk factors in age-related Bruch's membrane change. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:38-43
15. In Ryan SJ: *Retina* The CV Mosby Co, St Louis 1989; Vol 2 p:64-175
16. Bressler SB, Silva JC, Bressler NM, Alexander J, Green R: Clinicopathologic correlation of occult choroidal neovascularization in Age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:827-32
17. Macular photocoagulation study group: Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: three year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:694-701
18. Macular photocoagulation study group: Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration: results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1982; 100:912-8
19. Macular photocoagulation study group: Krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:816-24
20. Macular photocoagulation study group: Krypton laser photocoagulation for idiopathic neovascular lesions: results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1990; 108:832-7
21. Macular photocoagulation study group: Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1220-31
22. Macular photocoagulation study group: Laser photocoagulation of age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1242-57
23. Coscas G, Saubrane G, Ramahefasolo C, Fardiau C: Perifoveal laser treatment for subfoveal choroidal new vessels in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1258-65
24. Tornambe PE, Poliner LS, Hovey LJ, Taren D: Scatter macular photocoagulation for subfoveal neovascular membrane in age-related macular degeneration: a pilot study. *Retina* 1992; 12:305-14
25. Schachat AP: Management of subfoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1217-8
26. Fung EW: Interferon alpha 2a for treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1991; 112:349-50
27. Macular photocoagulation study group: Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:503-12
28. Macular photocoagulation study group: Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:825-31
29. Macular photocoagulation study group: Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1232-41