

MAKULA ÖZEL BÖLÜMÜ

Yaşa Bağlı Makula Dejeneresansı-Klinik

Leyla S. ATMACA*, Figen BATIOĞLU

Yaşa bağlı makula dejeneresansı (YBMD), retina pigment epiteli, bruch membranı ve koriokapillarisin ilerleyici ve dejeneratif bir hastalığıdır. 65 yaş ve üzerinde, legal körlüklerin başta gelen nedeni olmakla birlikte, ABD, Kanada, İngiltere ve Avustralya'da en çok körlükle sonuçlanan hastalık grubunu oluşturmaktadır (1,2,3). Görülme sıklığı yaş ilerledikçe artmakta, ABD'de her yıl 165.000 yeni olgu bildirilmektedir (4).

TARİHÇE

Hastalık ilk kez 1905'te Oeller tarafından tanımlanmıştır (5).

1923'te Coppez ve Danis, yaşlı hastalarda "senil makuler eksudatif retinitis" adını verdikleri bir dizi makula hastalığı bildirmişlerdir. Bunlarda ortak nokta, makula bölgesinde gittikçe genişleyip, vitreus içine doğru itilen ve tümöre benzeyen eksudasyondur (6).

1926'da Junius ve Kuhnt, bu terimi yaşlılarda görülen disk şeklindeki makula lezyonlarını tarif etmek üzere kullanmışlar ve sonradan organize olan makula altındaki büyük kanamayı bildirmişlerdir. Bu durum, senil dissiform makula dejeneresansının oluşma şekli olarak kabul edilmiştir (7,8).

1929'da Verhoeff ve Grossmann, koriokapillerdeki değişikliklerin retina pigment epitelindeki seröz ve hemorajik dekolmanlara sebep olduğunu ve senil makula dejeneresansında (SMD), pigment epitel altı alanın koroidden gelen yeni damarlarla istila edildiğini bildirmişlerdir (8,9).

Gass (1967), makulanın dissiform dekolmanı ile sonlanan koriokapillerdeki eksudatif reaksiyonda, koroidde ait dejeneratif, iltihabi ve neoplastik hastalıkların gelişebileceğini ifade etmiştir. Koroiddeki patolojik değişiklikler, nöroepitel dekolmanından sorumlu olduğu için Gass "senil makula koroid dejeneresansı" teriminin kullanılmasını önermiştir (7,10).

Hastalık senil makula dejeneresansı, senil makula koroid dejeneresansı, Kuhnt-Junius dissiform skar, do-

minant geçişli drusen, familial drusen ve senil dissiform makula dekolmanı gibi isimlerle anılmakta olup günümüzde yaşa bağlı makula dejeneresansı terimi kullanılmaktadır. Kuhnt-Junius hastalığı, eksuda, gliozis ve kanamanın bulunduğu durumlarda daha sık kullanılan bir deyimdir.

RİSK FAKTÖRLERİ

Hastalığın ortaya çıkışında bazı risk faktörleri belirlenmiştir (11,12). Yaşam süresi arttıkça, hastalığın görülme sıklığı artmaktadır. Kadınlarda daha çok ve daha erken dönemde ortaya çıkmaktadır. Bazı araştırmacılar, % 10-20 olgunun aile öyküsü olduğunu bildirmektedir (13). Hastalık primer olarak beyazlarda, özellikle sarışın ve mavi gözlülerde görülür. Sigara, sistemik hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların YBMD ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Fototoksisitenin hastalığın oluşmasında risk faktörü olduğu bildirilmekteyse de, buna karşı olan çalışmalar (14) da mevcuttur.

Makula dejenerasyonu yönünden riskli olan gruplarda, diyetle çinko eksikliği saptanmış, oral yolla çinko verilerek yapılan randomize çift kör, kontrollü bir çalışmada (15) tedavi edilen grupta, YBMD'a bağlı görme keskinliğindeki azalmanın plasebo gruba göre daha az olduğu bulunmuştur.

PATOGENEZ

Fotoreseptörlerin fonksiyonlarını sürdürebilmeleri için, retina pigment epiteli, bruch membranı ve koriokapillaris kompleksinin sağlam olması gereklidir. Normal

histolojik ve klinik olarak bazı değişiklikler ortaya çıkar. Retina pigment epitelindeki değişiklikler, pigment granüllerinin kaybı, lipofusin granüllerinin oluşumu ve rezidüel cisimlerin birikimidir. Epitel ile bazal lamina arasında bazal laminer depozitler izlenir. Drusen olarak adlandırılan hyalin depozitler, pigment epitel bazal membranı ile bruch membranı iç kollajen tabakaları arasında birikir (16,17). Bazal membranda kalınlaşmanın yanısıra (16,18) hyalinizasyon, artmış bazofili, heterojen veziküler ve filamantöz artıkların birikimi ve kalsifikasyon oluşur (18,19). Kalınlaşan bazal membran, koroid kapillerine doğru ilerler ve kapiller arası boşlukları doldurur.

Prof.Dr.A.Ü.Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD
Uz.Dr.A.Ü.Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları ABD, ANKARA
Resimler orjinal olup, Dr.Atmaca'nın özel arşivinden alınmıştır.

Görme etkilenmediği sürece, bu ilerleyici harabiyet "normal yaşlanma" bulgularıdır. Ancak yaş ilerledikçe, yaşlılığa bağlı bu harabiyetin dejeneratif hastalığa dönüşme riski artar (20). YBMD'da görme kaybı, retina pigment epitelindeki dejenerasyona sekonder olarak ortaya çıkan görme hücrelerindeki dejenerasyon ve harabiyet sonucudur (21). Hogan'ın da belirttiği gibi retina pigment epitelinin fonksiyon bozukluğu, senil makula dejeneransının en önemli nedenidir (22). Fotoresptör ve koriokapillaris kaybı buna ikincil olarak ortaya çıkmaktadır.

KLİNİK

Yaşa bağlı makula dejeneransını klinik olarak 2 grupta incelenir:

1. Noneksudatif (kuru) tip
2. Eksudatif (yaş) tip

Kuru tip

Drusen, pigmenter değişiklikler ve geografik atrofi kurutipin bulgularını oluşturmaktadır.

Drusen, retina pigment epitel bazal membranı ile bruch membranı iç kollajen tabakası arasında biriken hücre dışı depozitlerdir (23). Sıklıkla 50 yaş ve üzerinde görülmekle birlikte, bazen daha genç yaşlarda da ortaya çıkabilir. Histokimyasal olarak, birçok drusenin sialik asit ve cerebrosid içerdiğine dair deliller vardır (8). Oftalmoskopik olarak retinanın derin katlarında yerleşmiş, sarı birikintiler olarak izlenirler. Şekil ve büyüklükleri değişkendir. Klinik olarak 4 tip drusen vardır:

1. Sert 2.Yumuşak 3.Mikst 4.Gerileyen drusen

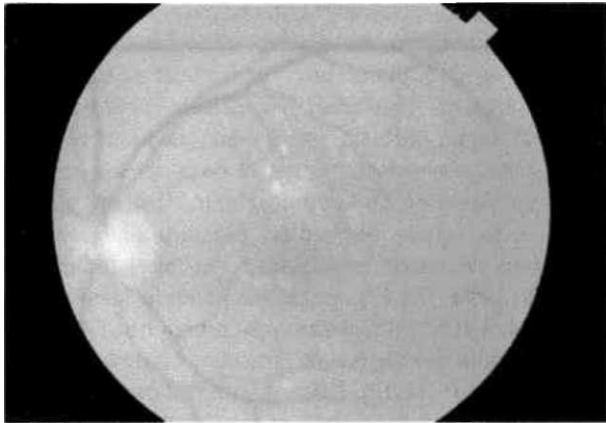
Sert drusenler, yuvarlak, düzgün kenarlı, sarı ve gri renkte izlenirler (Şekil 1). Anjiyografide, flöresans er-

ken dönemde en yüksek seviyeye ulaşır ve süratle sollar (Şekil 2). Sert drusene membranöz artıkların eklenmesi drusende yumuşamaya neden olur (24). Yumuşak drusen daha büyük ve düzensiz sınırlıdır. Birbirine birleşme eğilimindedir, şekil ve büyüklük özellikleri daha değişkendir (Şekil 3). Flöresin anjiyografide, erken dönemde hipoflöresans vardır. Sert drusene göre daha geç dolar, hiperflöresans sert drusen kadar parlak olmayıp, daha geç döneme kadar devam eder. Sıklıkla fovea ve foveaya yakın lokalizasyondadır. Genellikle koroidal prolliferasiyondan vaskülarize olarak eksudatif tipe dönüşür. Sert drusenlerin fokal, yumuşak drusenlerin ise diffüz retina pigment epitel (RPE) disfonksiyonunu yansıttığına inanılmaktadır (25).

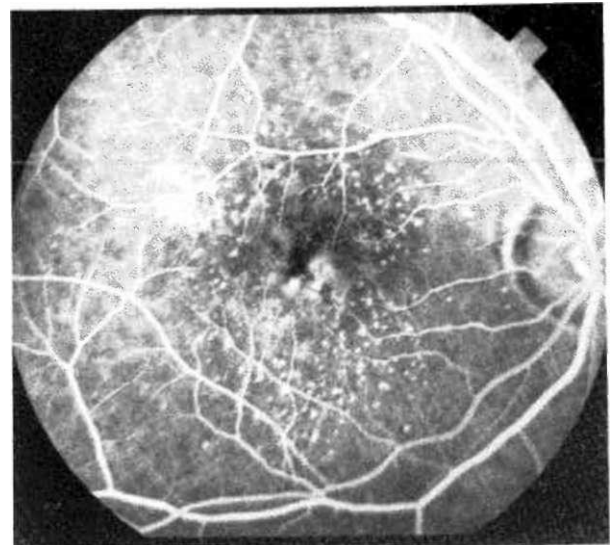
Drusen, üzerindeki pigment epitelinin durumuna göre atrofik sahalar bırakarak gerileyebileceği gibi (gerileyen drusen) (Şekil 4), uzun yıllar kalarak kalsifiye olabilir (kalsifiye drusen) (26).

Geografik atrofi retina pigment epitelinin (RPE) dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar. Büyük damar arkadlarını aşmayan, keskin sınırlı, dış retina, retina pigment epiteli ve koriokapillaris içeren atrofi ile karakterdedir (Şekil 5). Birincil olarak yaşa bağlı geografik atrofi olabileceği gibi, drusenlerin kaybolmasından sonra da ortaya çıkabilir (13). Atrofi başlangıçta drusenin dağılımına uymakla birlikte, retina pigment epiteli dejenerere olduğunda atrofik sahalar birleşerek irregüler, geografik atrofi sahasını oluştururlar.

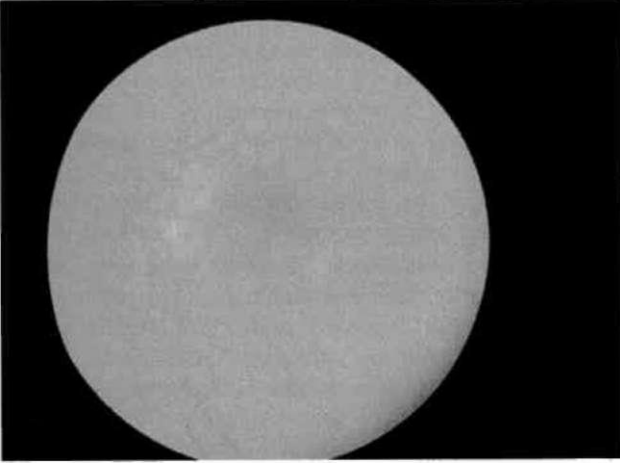
Geografik atrofi ayrıca", yumuşak drusenlerin birleşmesiyle oluşan seröz RPE dekolmanının kollapsı sonucu da oluşabilir (27,28). PE dekolmanı intakt olduğu sürece görme etkilenmesi az iken, dekolmanın düzleşip atrofının ortaya çıkmasıyla görme kaybı belirginleşir.



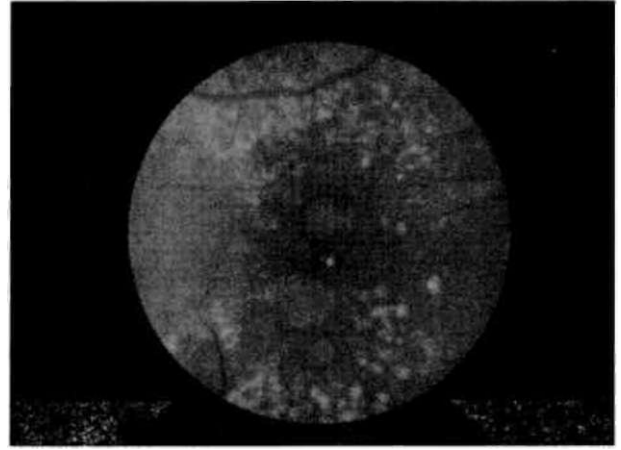
Şekil 1. Sert drusen.



Şekil 2. Drusende hiperflöresans.



Şekil 3. Yumuşak drusen.



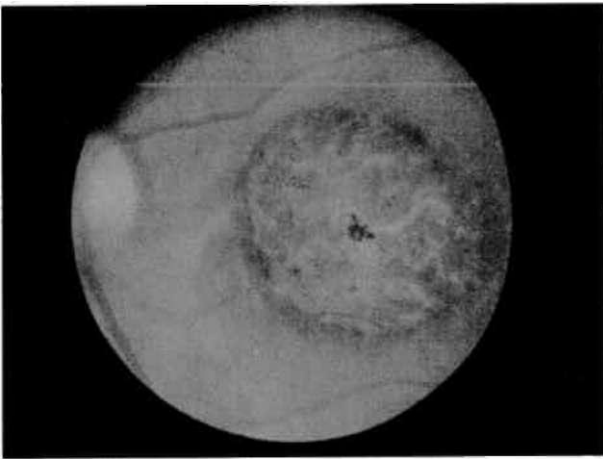
Şekil 4. Gerileyen drusen.

Atrofik form yaşa bağlı makula dejeneresaneinin %90'mı oluşturmakla birlikte, görme kaybının %12-21'inden sorumludur (11,13). Hastalık genellikle bilateraldir ancak erken dönemde asimetrik olabilir. Flöresein anjiyografide koroid flöresansı izlenir (Şekil 6). Histopatolojik olarak fotoreseptörler, RPE ve koriokapillarisin fokal kaybı gösterilmiştir. Beraberinde subretinal sıvı, lipid ve RPE kabarıklığı mevcutsa subretinal neovaskülarizasyondan şüphelenilmelidir.

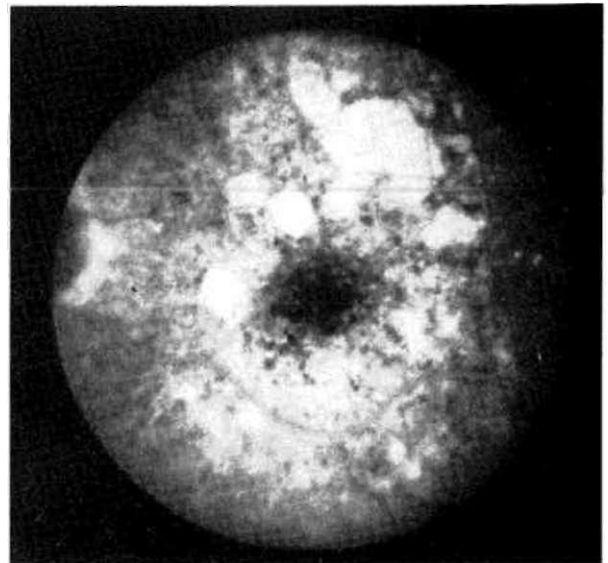
Prognoz değişkendir. Atrofinin başlamasıyla legal körlük oluşmasına kadar geçen süre 5-9 yıl arasında değişmektedir (29,30).

Eksudatif tip

Eksudatif tip makula dejeneresansı, YBMD'nin %10'unu oluşturmaktadır. Koroid neovaskülarizasyonu, RPE dekolmanı, RPE yırtıkları, fibrovasküler dissiform skar ve vitreus hemorajisini içerir. YBMD'nda legal körlüklerin %79-90'nını oluşturduğu bildirilmektedir (11).



Şekil 5. Geografik atrofi.



Şekil 6. Geografik atrofide koroid flöresansı.

RPE'deki fokal hiperpigmentasyon ve yumuşak drusenin varlığı eksudatif hastalığın ortaya çıkmasında risk faktörleridir. Diğer gözde eksudatif makulopatinin ortaya çıkma olasılığı da %12-34'tür (13,31).

Hastalığın semptomları, görme azlığı, mikropsi, metamorfopsi ve skotomlardır. Bunlar subretinal ve intraretinal sıvı ve kanama sonucu ortaya çıkmaktadır. Görme keskinliği genellikle azalmakla birlikte, her zaman da etkilenmeyebilir.

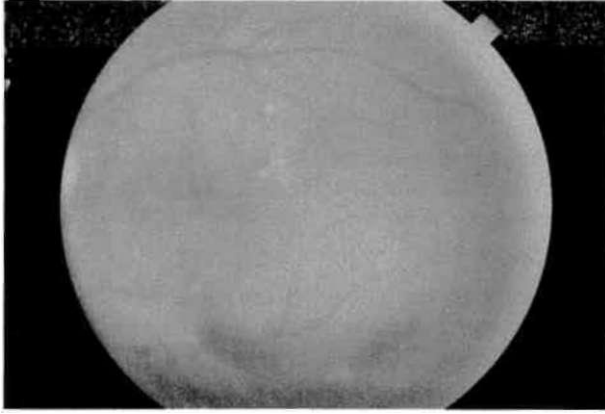
Retina Pigment Epitel Dekolmanı: Seröz retina pigment epitel dekolmanı, RPE ve duyu retinanın kes-

kin kenarlı, kubbe şeklindeki kabarıklığıdır. Dekolman, oval veya yuvarlak şekilde, sıklıkla bir disk veya daha küçük çapta, nadiren 5-6 disk çapına ulaşacak kadar büyük olabilir (Şekil 7). Erken dönemde seröz sıvı yalnız pigment epiteli altında kalma eğiliminde ise de sıklıkla retina altı alana da sızarak retinanın seröz dekolmanına neden olur. Bu dekolman pigment epitel seröz dekolmanından daha az kabarıktır ve sınırları siliktir. Beraberinde duyu retina dekolmanının olması, altta yatan gizli bir korold neovaskülarizasyonunun işareti olabilir (28). Zamanla seröz dekolman kaybolabilir, geriye drusene benzer sarı-beyaz birikintiler ve düz, keskin kenarlı bir alan halinde pigment epitel atroflisi kalır.

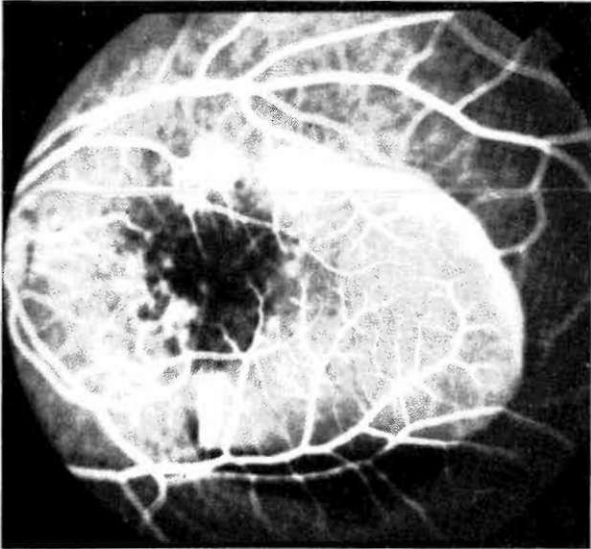
Flöresein anjiyografide, PE seröz dekolman alanına uyan bölgede arter-ven safhasında yaygın, homojen, keskin çevreli flöresans görülür. İlk 10 dakikada flöresans en yüksek seviyeye ulaşır (Şekil 8a-b). Lezyon, fon flöresansı kaybolduktan en az yarım saat sonra bile flöresans verir. Pigment epitelinin flöresein geçirgenliğinin az olması nedeniyle, boya genellikle pigment epitel altı alana sınırlı kalır. Flöresein anjiyografi ile büyük PE dekolmanını, korold tümörlerinden ayırt etmek mümkündür.

RPE altı kanama koroid neovasküler membrandaki kapillerin spontan rüptürü sonucu meydana gelir (Şekil 9). RPE altı alana sınırlı kalan kanama, koyu yeşil-kırmızı kabarık kitle görünümündedir (Şekil 10). Genellikle retina altı alana geçen kan santral lezyonun çevresinde kırmızı bir hale yapar. Retina içindeki kan, glial değişikliklere, fibrozis ve atrofiye neden olur. Daha ileri durumlarda retinadan vitreus boşluğuna geçip, subhyaloid kanama veya yaygın vitreus kanaması yapabilir.

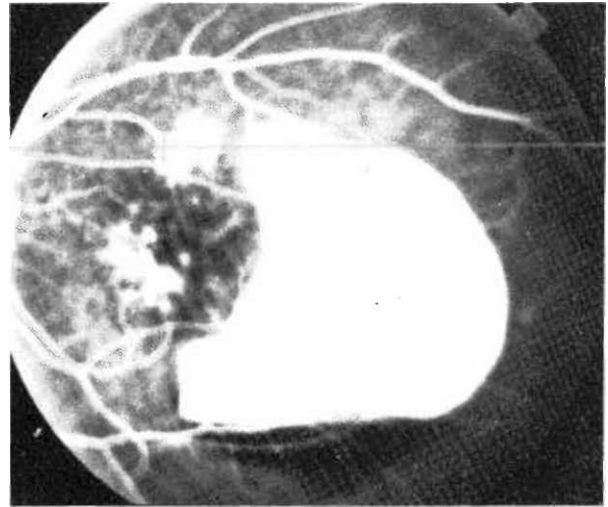
Hemorajik PE dekolmanının flöresein anjiyografisinde, pigment epiteli ve retina altında göllenen kan,



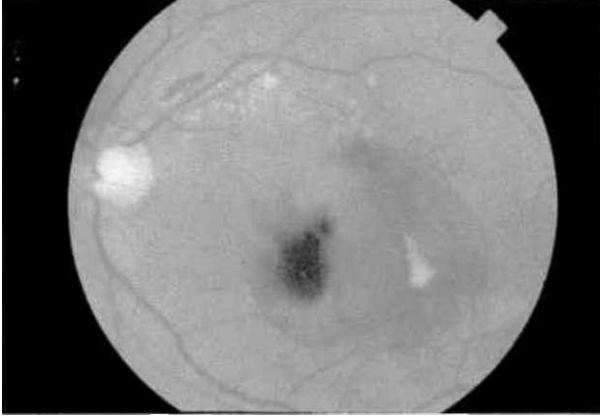
Şekil 7. RPE dekolmanı.



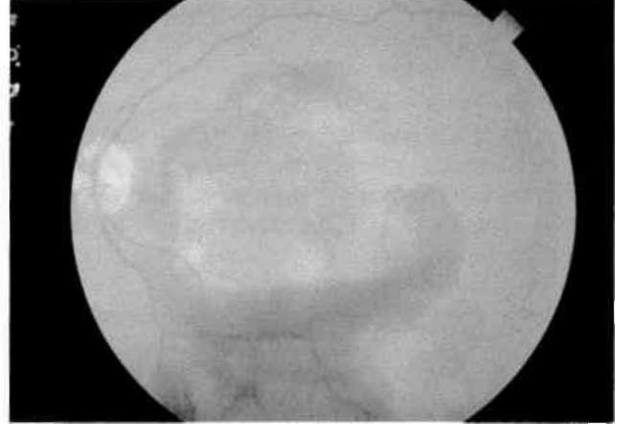
Şekil 8a. Arter - ven safhasında keskin kenarlı PE dekolmanı.



Şekil 8b. Daha geç safhada PE dekolmanında homojen hiperflöresans.



Şekil 9. Koroid neovaskülarizasyonuna bağlı RPE altı kanama.



Şekil 10, RPE altı kanamaya bağlı koyu yeşil-kırmızı tuve görünümü.

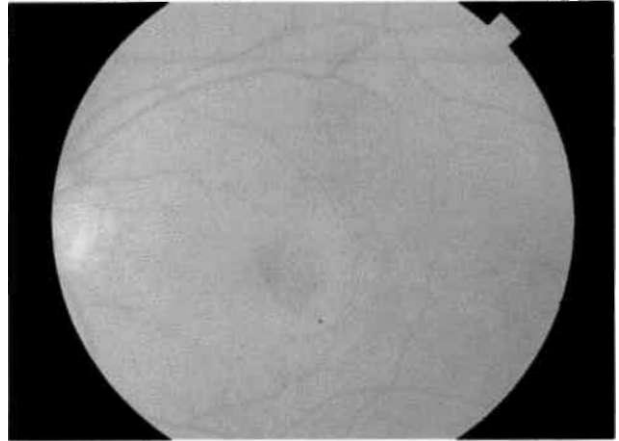
koroid flöresansını maskeleyerek flöreseinsiz bir bölge meydana getirir. Glial proliferasyon gösteren olgularda flöresein sızması, koroidden kaynak alan yeni oluşmuş damarlardan veya mezodermal nedbe dokusunun boyaya karşı özel bir yatkınlığından ileri gelir.

Retina Pigment Epitel Yırtığı: İlk kez Hoskin ve Bird (32) tarafından tanımlanan RPE yırtıkları, PE dekolmanına bağlı bir komplikasyon olarak ortaya çıkar. Laser ışık koagülasyonu ile ilişkili veya değildir (32,33). Gass (34), altta yatan neovasküler membranın, PE dekolmanlı olgularda PE yırtığına neden olabileceğini bildirmiştir. Yırtık, yatışık ve dekolman retina sınırında oluşur. Birkaç gün içerisinde, koriokapillaristen sızıntıya bağlı retina dekolmanı meydana gelebilir. Flöresein anjiyografide yırtık olan bölgede erken hiperflöresans vardır. Geç dönemde skleral boyanma izlenebilir fakat çıplak alanda flöresein sızıntısı yoktur. Çeşitli çalışmalarda, tek taraflı RPE yırtığı olan hastaların, diğer gözlerinde de yırtık gelişerek, bilateral görme kaybının yüksek olduğu bildirilmektedir (35).

Subretinal Neovasküler Membran: Akut görme kaybı gelişen makula dejeneresanslı olguların %90'ında subretinal neovaskülarizasyon (SRN) vardır. Klinik olarak, retinanın derin katlarında lokalize, üzerindeki duyu retinada kalınlaşma veya dekolman olan, gri yeşil renkli kabarıklık şeklinde izlenirler (36) (Şekil 11). Gri-yeşil renk, neovasküler membrana yanıt olarak RPE hiperplazisi sonucudur. Beraberinde kan veya lipid bulunması neovasküler membran varlığının kuvvetli bir delilidir. Üzerindeki RPE atrofiye olduğunda, kapiller ağ izlenebilir hale gelir. Bu membranlar 1-2 disk çapına ulaşacak kadar büyüebilirler. Büyüme hızı çeşitli çalışmalarda

9-10 mikron/gün olarak saptanmıştır (37,38). Bu büyüme sürecinde, eksudasyon ve kanama devam eder. Sonuçta neovasküler membranların çoğu, kanama ve eksudasyon miktarına bağlı olarak spontan olarak geriler ve subretinal skar oluşturur. Skardaki pigmentasyon fibröz metaplazi ve reaktif RPE hiperplazisi sonucudur. Nadir olguda masif eksudatif retina dekolmanı, hemorajik retina dekolmanı veya vitreus hemorajisi oluşur (26).

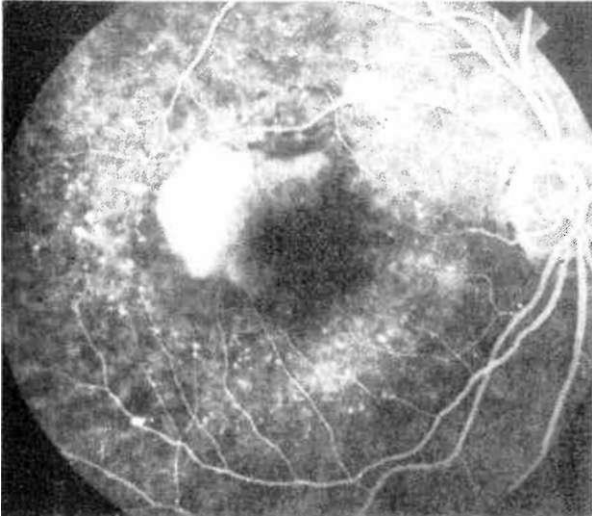
Subretinal neovasküler membranların lokalizasyonu, görme prognozunu belirleyen en önemli fak-



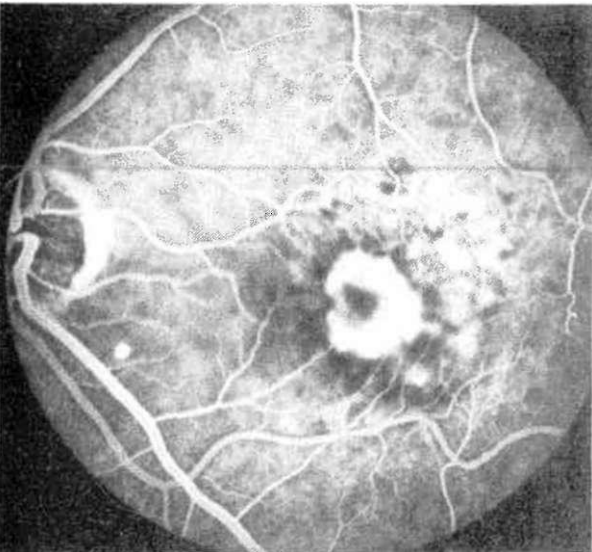
Şekil 11. Koroid neovaskülarizasyonu.

tordur. Makuler Fotokoagüfasyon Çalışma Grubu, tedavi edilmemiş fovea dışı SRN'ın %43'ünde 1 yılda, %62'sinde ise 3 yılda ağır görme kaybı olduğunu bildirmiştir (39) (Şekil 12). Jukstafoveal (fovea santralinden 1-200 mikron uzaklıkta) ve subfoveal yerleşimli membranlarda prognoz daha kötüdür (Şekil 13). Her iki grupta da, tedavi edilmeyenlerin %70-71'inde görme keskinliği 20/200 veya daha düşüküdür.

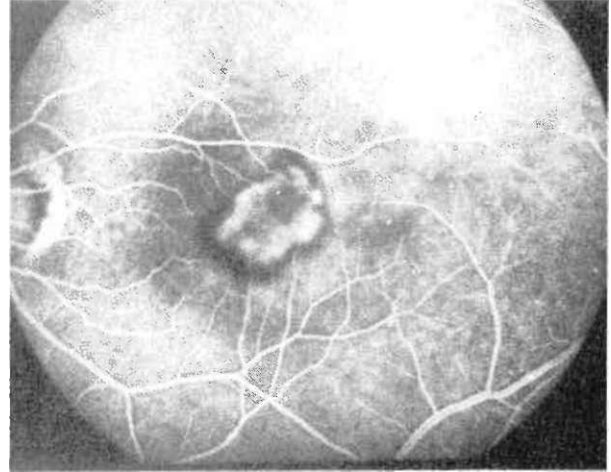
Neovasküler membranların flöresin anjiografisinde, koroidal ve erken arteriyel fazda, kapiller pleksusun araba tekerleği şeklinde flöresansı izlenir. Arter-ven safhasında hiperflöresansı yayılımı ve derecesi artar. Geç dönemde, kapiller ağdan yaygın sızıntı nedeniyle kapiller pleksus detayları seçilemez hale gelir (40) (Şekil 14a,b,c).



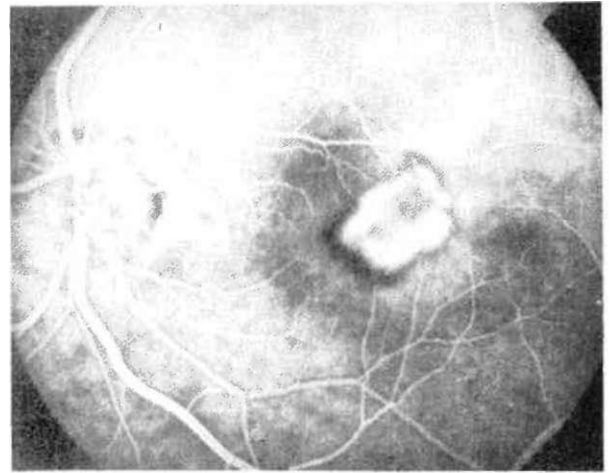
Şekil 12. Fovea dışı koroid neovaskülarizasyonu.



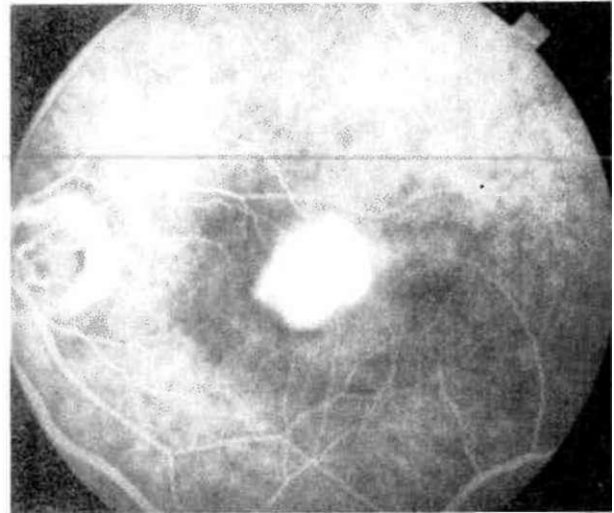
Şekil 13. Foveal koroid neovaskülarizasyonu.



Şekil 14a. Erken arter-ven safhasında koroid neovaskülarizasyonu



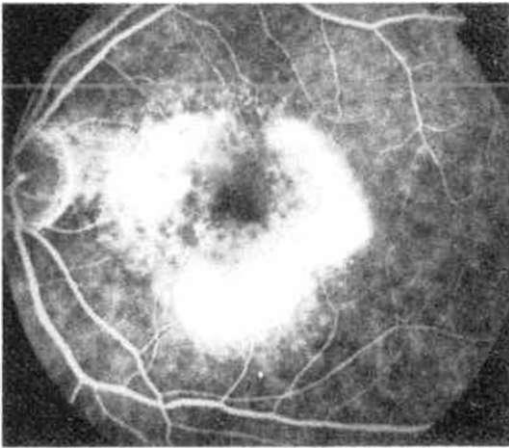
Şekil 14b. Arter-ven safhasında koroid neovaskülarizasyonu.



Şekil 14c. Geç dönemde koroid neovaskülarizasyonunda flöresin göllenmesi.

al görme kaybı ile birlikte seröz retina dekolmanı olan YBMD olgularında SRN'dan şüphelenmesine karşın, çoğunda flöresein anjiyografide membranlar belirgin olarak izlenemez (41,42). RPE hücrelerinin hipertrofi veya proliferasyonu, bruch membranında metabolik artıkların birikmesi, retina altı hemoraji ve retina pigment epitel dekolmanı buna neden olmaktadır. Pigment epitel dekolmanı altında oluşan subretinal neovaskülarizasyonlar anjiyografide tanı yönünden en zor gruba oluştururlar. Erken dönemde irregüler hiperflöresans, pencere defektine bağlı olmayan ve gecikmiş hiperflöresans ve dekolmanın düzgün kenarında çentiklenims (28,43) izlenir (Şekil 15). SRN'un karakteristik özelliği anjiyografinin geç döneminde ortaya çıkar, Neovasküler ağdan sızan boya, seröz RPE dekolmanı altı sıvıyı boyar. Dekole PE üzerinde yaygın hiperflöresans noktacıklar izlenebilir.

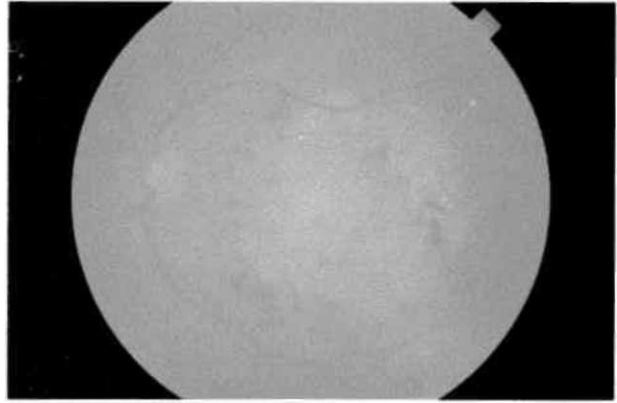
Son yıllarda gizli neovaskülarizasyonların daha iyi ortaya konması amacıyla yapılan çalışmalarda indosiyenin green anjiyografisinin konvansiyonel anjiyografiye göre daha avantajlı olduğu bildirilmektedir (44,45). indosiyenin yeşili, absorpsiyon piki 800-810 nm. olan flöresan bir boyadır. Dolaşıma geçtiğinde plazma proteinine hızla bağlanarak damar dışına çıkmaz. Son çalışmalar, indosiyenin yeşilinin retina endotei hücrelerine ve neovasküler endotele bağlandığını göstermektedir (44). Bu nedenle, indosiyenin green anjiyografisi ile koroid akımı özellikleri daha iyi belirlenerek, gizli koroid neovaskülarizasyonları ortaya konmaktadır. SRN'ların



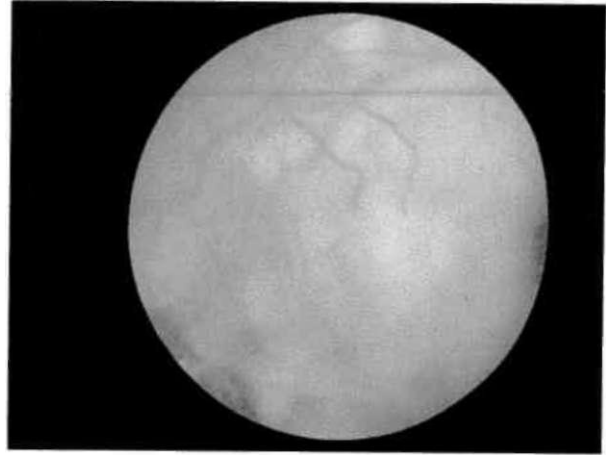
Şekil 15. PE dekolmanı ve altında yatan koroid neovaskülarizasyonu.

önemli bir grubunu oluşturan bu olgularda takip sonucu görme keskinliği belirgin olarak azalmaktadır, ancak azalma hızı, tipik neovasküler formlardan daha yavaştır. Foveal avasküler zon korunmuş olsa dahi erken laser tedavisi önerilmemektedir (42).

Dissiform Skar: Olguların çoğunda, tedavi edilmiş veya edilmemiş koroid neovaskülarizasyonları, koroid, RPE ve duyu retinanın büyük bir kısmını içeren fibro-

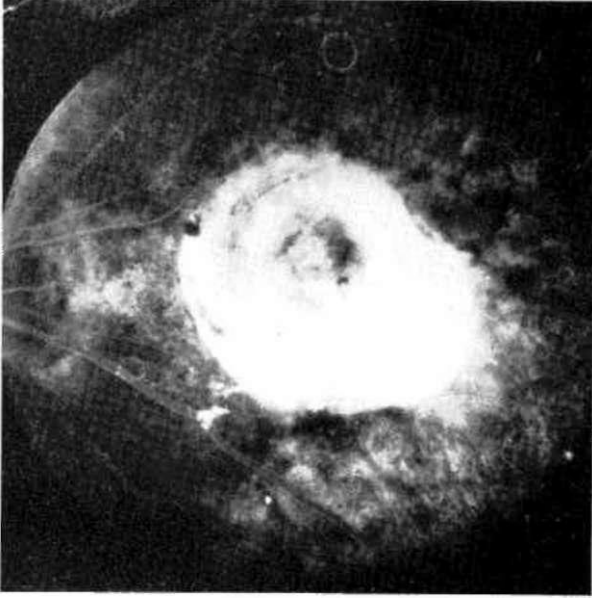


Şekil 16. Hiperpigmente alan içeren, beyaz-sarı renkte dissiform skar.

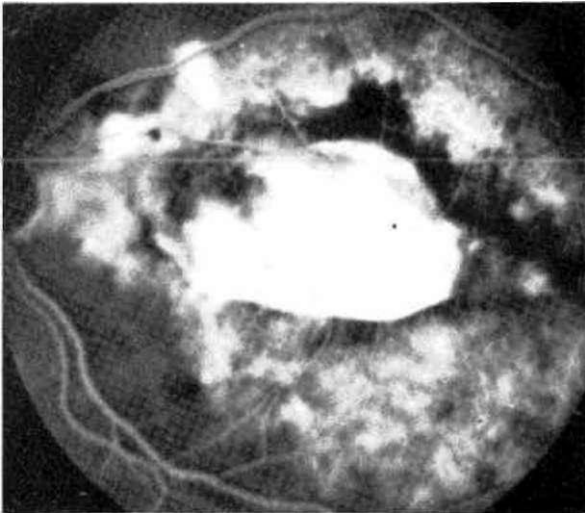


Şekil 17. Dissiform skarda masif eksudasyon ve kitle görünümü.

vasküler skara dönüşür. Klinik olarak, RPE hiperplazisinin derecesine göre değişen miktarlarda hiperpigmente alan içeren, beyaz-sarı renkte lezyonlar izlenir (Şekil 16). Pigmentasyonun çok olduğu olgular koroid tümörleri ile benzerlik gösterebilirler. Skar üzerinde veya çevresinde değişen derecelerde, duyu retinada sıvı, hemorajl ve lipid mevcuttur. Bazen fibrovasküler skarlar, retina dekolmanını taklit eden, masif eksudas-



Şekil 18. Dissiform skarda hipertlöresans.



Şekil 19. Dissiform skardan gelişmiş ikincil kanama ve üst nazalde koroid neovaskülarizasyonu.

yonu neden olabilir (Senil Coat's cevabı). Lezyonda sıklıkla retina-koroidal anastomozlar izlenir (Şekil 17).

Flöresein anjiografide, pigment epitelindeki değişiklik nedeniyle lezyonda erken, düzensiz flöresans meydana gelir. PE proliferasyon alanları koyu, flöresein bir saha meydana getirirken nedbe içindeki beyaz bağ dokusu, erken flöresans verebilir (Şekil 18). Birçok dissiform lezyonda, muhtemelen nedbedeki kapillerden boyanın damar dışında sızması sonucu parçalı flöresans meydana gelebilir.

Dissiform lezyonların gelişmesinin ileri dönemlerinde ikincil kanamalar ortaya çıkarak eksudasyon artabilir. Skatris altında koroid neovaskülarizasyonu gelişebilir (Şekil 19).

Kural olarak foveayı tutan dissiform skarlarda görme İleri derecede düşüktür. Daha iyi bir görme, ancak histopatolojik olarak sağlam fotoreseptör hücre adacıklarının bulunmasıyla açıklanabilir.

KAYNAKLAR

1. Banks CN, Hutton WK, Blindness in NSW. An estimate of the prevalence and some of the contributing causes. *Aust J Ophthalmol* 1982; 9:285-8.
2. Bird AC. Recent advances in the treatment of senile disciform macular degeneration by photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1974; 58:367-76.
3. Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:209-13.
4. Kahn HA, Moorhead HB. Statistics on blindness in the model reporting area 1967-1970. U.S. Department of Health, Education and Welfare. NIH Publication, 1973; 73-427.
5. Maumenee AE. Symposium: Diseases of the macula, clinical manifestation. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryng* 1965; 69:605-13.
6. Atmaca LS. Senil dissiform makula dejeneresansı. Turaçlı ME, ed. Makula hastalıkları, retina arter ven tıkanıklıkları. Ankara: IV. Ulusal Oftalmoloji Kursu, 1984; 23-35.
7. Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium: 1. General concepts and classification. III Senile disciform macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1967;63:573-85.
8. Atmaca LS. Senil dissiform makula dejeneresansının ışık koagülasyonu ile tedavisi. Doçentlik tezi 1976; 2-3.
9. Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular disease. Saint-Louis: The CV Mosby Company, 1977.
10. Zweng HC, Little HL, Peabody PR. Senile macular degeneration: Disciform serous and hemorrhagic detachment of neuroepithelium. Laser photocoagulation and retinal angiography. Saint Louis: The CV Mosby Comp, 1969:85-101.

11. Hyman LG, Lillienfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration: a case control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118:213-27.
12. Tso MOM. Pathogenetic factors of aging macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92:628-35.
13. Gass JDM. Drusen and disciform macular detachment and degeneration. *Arch Ophthalmol* 1973; 90:206-17.
14. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL, et al. Exposure to sun light and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988;106:192-8.
15. Newsome DA, Swartz M, Leone NC, Elston RC, Miller E. Oral zinc in macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:192-8.
16. Feeney-Burns L, Ellersieck MR. Age related changes in the ultrastructure of bruch's membrane. *Am J Ophthalmol* 1985; 100:686-97.
17. Friedman E, Tso MOM. The retinal pigment epithelium. II. Histological changes associated with age. *Arch Ophthalmol* 1968; 79:315-20.
18. Hogan MJ. Bruch's membrane and disease of macula. Role of elastic tissue and collagen. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1967; 87:113-61.
19. Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol* 1973; 57:951-65.
20. Young RW. Pathophysiology of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 1987; 31(6):7291-306.
21. Green WR, Mc Donnell PJ, Yeo JH. Pathologic features of senile macular degeneration. *Ophthalmology* 1985; 92:615-27.
22. Hogan MJ. Role of the retinal pigment epithelium in macular disease. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1972; 76:64-80.
23. Coscas G. Dégénérescences maculaires acquises liées à l'âge et néovaisseaux sous rétines. *Société Française d'Ophthalmologie Paris: Masson, 1991; 90-100.*
24. Sarks SH. Drusen and their relationship to senile macular degeneration, *Aust J Ophthalmol* 1980; 8:17-30.
25. Boldt HC, Bressler SB, Fine SL, Bressler NM. Age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol* 1990; 1:247-57.
26. Gitter KA. Age-related macular degeneration. *Supp of Chibret Int J of Ophthalmol* 1989; 13-25.
27. Bird AC, Marshall J. Retina pigment epithelial detachments in elderly. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1986; 105:674-682.
28. Elman MJ, Fine SL, Murphy RP, Patz A, Auer C. The natural history of serious retinal pigment epithelium detachment in patients with age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986; 93:224-30.
29. Maguire P, Vine AK. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol* 1986; 102:621-5.
30. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth M. Evaluation of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye* 1988; 2:552-77.
31. Gregor Z, Bird AC, Chisholm IH. Senile disciform macular degeneration in the second eye. *Br J Ophthalmol* 1977; 61:141-7.
32. Hoskin A, Bird AC, Sehmi K. Tears of detached retina! pigment epithelium. *Br J Ophthalmol* 1981 ; 65:417-22.
33. Green SN, Yarian D. Acute tears of the retinal pigment epithelium. *Retina* 1983; 3:16-20.
34. Gass JDM. Serous retinal pigment epithelial detachment with a notch: a sign of occult neovascularization. *Retina* 1984; 4:205-20.
35. Schoepfner G, Chuang EL, Bird AC. The risk of fellow eye visual loss with unilateral retinal pigment epithelial tears. *Am J Ophthalmol* 1989; 108:683-5.
36. Atmaca LS. Neovascularisation choroidienne. *Bull et Mem SF01985; 96:197-201.*
37. Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96:1422-29.
38. Klein ML, Jorizzo PA, Watzke PC. Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96:1416-29.
39. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy: three year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986; 104:694-701.
40. Koenig F, Soubrane G, Coscas G. Aspects angiographiques de la dégénérescence maculaire senile: evolution spontanée. *Jr F Ophthalmol* 1984; 7:93-8.
41. Bressler NM, Bressler SB, Gragoudas ES. Clinical characteristics of choroidal neovascular membranes. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:209-13.
42. Soubrane G, Coscas G, Français C, Koenig F. Occult subretinal new vessels in age-related macular degeneration. Natural history and early laser treatment. *Ophthalmology* 1990; 97(5):649-57.
43. Poliner LS, Oik RJ, Burgess D, Gordon ME. Natural history of retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1986; 93:543-51.
44. Murphy RP, Flower R, Glaser J, Thompson R, Sjaarda R, Jerdan J. Evaluation of choroidal neovascularization using indocyanine green angiography. *Vienna: Club Jules Gonin, 1992.*
45. Yannuzzi LA, Slakter JS, So ren son JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. *Vienna: Club Jules Gonin, 1992.*