

Koroid Neovasküler Membranları Patogenez ve Risk Faktörleri

Ahmet ŞENGÜN*

Koroid neovasküler membranları değişik hastalıkların seyri sırasında ortaya çıkabilmekte ve yerleşim yerine de bağlı olarak, özellikle maküla bölgesinde görülenler başta olmak üzere önemli ölçüde görme kayıplarına yol açabilmektedirler. Genel olarak koroid neovasküler membranlarını koriokapillaristen başlayarak subretinal aralık ve retinaya uzanan yeni damar oluşumları olarak tanımlayabiliriz. Bu membran yapıları ya skar dokusu oluşumuna yol açarak ya da hemoraji, eksudasyon gibi sekonder etkileri ile görme azalmasına yol açmakta, tedavilerinde laser veya cerrahi metodlar kullanılmaktadır.

Bugüne kadar 30'dan fazla hastalığın seyri sırasında koroid neovasküler membranlarının görüldüğü bildirilmiştir(1). Bunların içinde koroid neovasküler membranların en sık rastlandığı hastalık grubu kuşkusuz yaşa bağlı maküla dejenerasyonudur. Fakat genç yaşta bazı hastalarda da koroid neovasküler membranlar izlenebilmektedir. Genç yaş grubunda koroid neovasküler membranların en sık rastlanan nedeni yüksek myopidir(2). Yüksek myopinin yanı sıra retina ve koroidin bazı inflamatuvar hastalıklarının seyri sırasında da koroid neovasküler membranları karşımıza çıkmaktadır. Angiod streaks gibi bazı yapısal anomalilerde de koroid neovasküler membranları tabloyu daha komplike hale getiren unsurlar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kadar geniş bir hastalıklar grubu seyri koroid neovasküler membranların oluşumu yıllar boyunca araştırmacıların ilgisini çekmiştir.

Yapılan histopatolojik incelemelerde tespit edilen en çarpıcı bulgulardan biri de etyolojisi ne olursa olsun koroid neovasküler membranlarının yapısal olarak birbirlerine büyük benzerlikler göstermeleridir. Bu membranların hücresel çatısının retina pigment epiteli, endotel hücreleri, myofibroblastlar, eritrositler, glial hücreler, fotoreseptör hücreleri ve makrofajlardan oluştuğu, ekstraselüler matriksde ise kollajen ve fibrinin ana yapı taşları olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular hem idiyopatik koroid neovasküler membranlarında hem de Oküler Histoplasmosis olgularında gözlenmiştir ve bu yapının yaşa bağlı maküla dejenerasyonlarında gözlenen yapıdan tek farkı yaşa bağlı maküla dejenerasyonu membranlarında gözlenen bazal laminer birikintilerinin bu membranlarda gözlenmemesidir (3,4,5).

Koroid neovasküler membranların incelenmesi sırasında ilk dikkati çeken bulgu Bruch membranında izlenen çatlaklar olmuştur. Önceleri pek fazla dikkat çekmeyen bu bulgu daha sonra yapılan çalışmalarda olayın patogenezinde rol oynayan en önemli faktör olarak görülmüştür. Bu konuda geliştirilen ilk hipotezlerde Bruch membranındaki çatlaklardan retina altına sıvı sızıntısı olduğu ve serbest dolanan histiosit ve fibroblastların bu bölgeye göç ederek organize olduğu ve beslenmeyi sağlamak üzere de koriokapillaristen bir takım damar yapılarının uzandığı şeklinde ortaya çıkmıştır (6,7). Daha sonraları yapılan çalışmalarda da Bruch membranında izlenen çatlakların olayın gelişiminde önemli rol oynadığı doğrulanmış fakat olay hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde

* Op.Dr. Numune Hastanesi 3. Göz Kliniği, ANKARA.

edildikten sonra bu olayın, oluşan bir hasara karşı vücudun bir tamir mekanizmasından başka bir şey olmadığını düşündüren bulgular elde edilmiştir (8,9).

Growth faktörlerle ilgili çalışmalar olayın mekanizması hakkında bilgilerimizin artmasına önemli katkılarda bulunmuştur. Koroid neovasküler membranların angiogenesisi uyaran ve inhibe eden faktörlerin arasındaki dengenin bozulmasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (10).

Hipoksiye sekonder olarak salındığı bilinen growth faktörlerden Vasküler Endotelyal Growth Faktör, Basic Fibroblast Growth Faktör ve Transforming Growth Faktör Beta, Platelet Derived Growth Faktör'ün koroid neovasküler membranlar ve vitreusta yüksek oranda bulunması, özellikle de Vasküler Endoteryal Growth Faktörün olayın oluşumunda önemli rol oynadığını düşündürmektedir (11,12). Bu bulgular özellikle yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda izlenen koroid neovasküler membranlarının oluşumunda hipoksinin önemli bir rol oynadığı hipotezlerinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Retinayı besleyen iki önemli vasküler yatak vardır. İç nükleer tabaka ve ganglion hücre tabakası retinal kapiller yataktan beslenmekte ve retina pigment epiteli ve dış nükleer tabaka da koriokapillarısten beslenmektedir. İşte neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda da özellikle bu dış nükleer tabaka ve RPE de Vasküler Endotelyal Faktörün yoğun olarak tesbit edilmesi bu bölgelerde yoğun bir iskeminin yaşandığı görüşünü desteklemektedir(11).

Bütün bu çalışmalar olayın gelişimini daha iyi olarak canlandırmamıza çok büyük katkıda bulunmuştur. Yaşlanma ile birlikte retinanın dış katlarında veya koriokapillarıste hipertansiyon ve de özellikle arterioskleroz nedeni ile yoğun bir iskemi oluşmakta ve bu da angiogenesisi uyaran growth faktörlerin salınımına yol açmaktadır. Growth faktörlerin

etkisi ile uyarılan yeni damar yapıları iskemik bölgeye doğru, ya zaten hastalık nedeni ile var olan Bruch membran hasarlarını kullanarak veya ilerleyen endotelin litik etkisinden faydalanarak Bruch membranını geçmekte ve subretinal bölgede yayılmaktadır. Daha sonra bu vasküler yapıların etrafında Transforming Growth Faktör Beta, Platelet Derived Growth Faktör etkisi ile fibroglial bir çatı oluşmaktadır (11,12,13). Koroidin ultrastrüktel incelemelerinin ortaya çıkardığı sonuçlar belkide koroidde zaten böyle bir etkinin oluşmasını kolaylaştıran özellikler olabileceği görüşünü ortaya koymuştur. Koriokapillarısin birbirinden bağımsız damar yumaklarından oluştuğu ve her bir yumağında birbiri ile anastomoz yapmayan ayrı ayrı arteryel sistemlerle beslendiği gösterilmiştir. Her bir yumak bölgesi ise birbirinden sıvı geçirmeyen alanlarla ayrılmıştır. İşte neovasküler yaşa bağlı maküla dejenerasyonu olan hastalarda bu sıvı geçirmeyen ayırım bölgelerinin maküla bölgesinde daha yoğun olarak bulunduğu gösterilmiştir. Bu durum bu bölgelerin hipoksi gibi dış etkilere karşı daha duyarlı olduğu ve özellikle bu zayıf bölgelerde koroid neovasküler membranların gelişiminin kolay olabileceği düşüncelerine yol açmıştır(14). Ayrıca bu bulgular daha ilerde bahsedilecek olan genetik yatkınlığın da kısmen açıklanmasına yardımcı olmuştur.

Genç yaştaki hastalarda izlenen koroid neovasküler membranların etyolojisi ne olursa olsun kadınlarda daha sık izlendiği gözlenmiştir. Genç yaştaki hastalarda izlenen koroidal neovasküler membranların en sık rastlanan nedeninin yüksek myopi olduğu daha önce belirtilmişti(% 62). Myopinin dışında kalan nedenler arasında ise en büyük grubu idiopatik koroid neovasküler membranları ve inflamatuvar hastalıklarda izlenen koroid neovasküler membranları ve inflamatuvar hastalıklarda izlenen koroid neovasküler membranları oluşturmaktadır. İnflamatuvar

grupta yer alan Presumed Ocular Histoplasmosis sendromu ülkemizde sık olarak gözlenmediği için burada ayrıntılı olarak incelenmeyecektir. Punktat İç Koroidopati, Multifokal koroidit gibi inflamatuvar hastalıklarda izlenen koroid neovasküler membranları genç yaşta izlenen tüm koroid neovasküler membranlar arasında % 12'lik bir oranda yer tutmaktadır(2).

İdiopatik koroid neovasküler membranların incelemeleri subretinal inflamatuvar reaksiyonun bunların oluşumunda tetik çektiğine dair bulgular içermektedir ve kimi zaman da koroid neovasküler membran ile vaskülarize inflamatuvar dokunun klinik olarak ayrılması oldukça güç olmakta ve ancak histopatolojik incelemelerin tamamlanmasından sonra ortaya çıkmaktadır (15). Oysa böylesine bir ayırım hastalığın tedavisini planlamada oldukça önemlidir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonundan başka nedenlere bağlı olarak oluşan koroid neovasküler membranların ortaya çıkmasında farklı mekanizmaların rol aldığı düşünülmektedir. Olsen ve ark.nın punktata inner koroidopatili hastalardan elde ettikleri koroid neovasküler membranlarında tespit ettikleri histopatolojik bulgular bu konudaki bilinmezlere önemli ölçüde ışık tutmuştur(16). Punktat iç koroidopati, multifokal koroidit, ve progresif subretinal fibrosisle birlikte izlenen multifokal koroidit belki de aynı hastalığın değişik formları olarak karşımıza çıkmaktadırlar ve bunlarda izlenen koroid neovasküler membranları retina pigment epitelinin önünde ve subretinal bölgede yer almaları nedeni ile cerrahi olarak daha iyi bir prognoza sahiptirler. Olsen ve ark. bu membranların oluşumunda şöyle bir hipotez öne sürmüşlerdir. Öncelikle koriokapillaris veya retina pigment epitelinde oluşan inflamatuvar reaksiyon Bruch membranında bir zedelenmeye yol açmaktadır. Bundan sonra küçük damar yumakları zedelenmiş Bruch bir veya daha fazla damar yumağı bir neovasküler

kompleksi oluşturmak üzere birleşmektedir. Bu yapının kenarında yer alan retina pigment epiteli hiperplaziye uğramakta ve fibrositler bu kompleksin ortasını infiltre etmektedir. Son aşamada ise fibroblastlar kontrakte olmakta ve traksiyon etkisi, hemoraji, eksudasyon veya hepsi birlikte skatris oluşumuna yol açarak gelişimini tamamlamaktadır.

Gass yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda izlenen koroid neovasküler membranları ile inflamatuvar hastalıklara sekonder olarak gelişen koroid neovasküler membranların temel farkının yerleşim yerleri olduğunu göstermiş ve hem klinik bulgular hem de prognoz açısından izlenen farklılığın bu yerleşim yerlerinin farklı olmasından kaynaklandığını öne sürmüştür (5). Bu çalışmada Presumed Ocular Histoplasmosis'e sekonder olarak gelişen membranların subretinal bölgede yayılımını gerçekleştirdiği, bu bölgede zayıf bağlantılarının olduğu ve bu nedenle de cerrahi olarak çıkarılmalarının daha kolay ve az travmatik olduğu gözlenmiştir. Halbuki yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda bu membranlar subpigmentepitelyal bölgede yer almaktadır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda zaten retina pigment epiteli ve Bruch membran bağlantıları zayıflamıştır. Hem bu membranların çevre dokulara sıkı bağlantıları nedeni ile hem de Bruch membran-retina pigment epitel bağlantılarının zaten zayıflamış olması nedeni ile bu membranların cerrahi olarak çıkarılmaları esnasında membranla birlikte retina pigment epitelinin de önemli bir kısmı kaybedilmektedir ve buna bağlı olarak da görme prognozu düşmektedir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ileri yaşlardaki hastalarda önde gelen körlük nedenlerindedir (17,18). Ülkelerin gelişmişlik seviyelerinin artması ile birlikte toplumların yaş ortalaması giderek artmakta ve buna bağlı olarak da yaşa bağlı maküla dejenerasyonu insidansı giderek artmaktadır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda risk faktörlerini tespit

etmek için yapılan çalışmalarda çok çeşitli ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda yaşlılık tartışılmayan tek risk faktörüdür ve yaş ilerledikçe insidans anlamlı olarak artmaktadır ve bu konuda yapılan hemen tüm çalışmalarda aynı sonuçlar elde edilmiştir (19,20). 70-74 yaşları arasında yaşa bağlı maküla dejenerasyonuna bağlı değişikliklerin prevalansı % 25 olarak izlenirken 90 yaşından sonra bu oran % 100'e çıkmaktadır (20). Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda yapılan geniş serili çalışmalarda belirgin bir cinsiyet ayırımı gözlenmemiştir fakat Klein ve ark. eksudatif maküla dejenerasyonunun erkeklere göre kadınlarda daha sık izlendiğini göstermişlerdir (21-23).

Kardiovasküler hastalıklar ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ilişkisi yıllarca araştırmacıların ilgisini çekmiş ve bu konuda yapılan çok sayıda çalışmada değişik sonuçlar elde edilmiştir. Klein ve ark. yaptıkları çalışmada yaş ve cinsiyet düzeltmeleri yapıldıktan sonra hipertansiyonun yaşa bağlı maküla dejenerasyonu oluşumu ve gelişiminde belirgin bir etkisinin olmadığı, buna karşılık bir atheroskleroz belirtisi olan yüksek nabız basıncının, hem erken dönem yaşa bağlı maküla dejenerasyonu hem de eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu oluşumunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (24). Bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da hipertansiyonun belirgin etkisi gözlenmemiştir (20). Rotterdam Study Group çalışmasında internal karotid arterde plakların bulunmasının eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonu riskini belirgin ölçüde arttırdığı gösterilmiştir (25). Bu bulguda olayın gelişiminde hipertansiyondan çok atherosklerozun önemli rol oynadığı savlarını desteklemektedir. Fakat buna paralel olmayan bir bulgu ise serum lipid oranı ile yaşa bağlı maküla dejenerasyonu arasında bir ilişki kurulamaması veya ters ilişkinin bulunmasıdır(24). Bu durum ise bu has-

talarda mortalitenin yüksek olması nedeni ile hastaların yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişmesine zaman kalmadığı şeklinde açıklanmaktadır.

Çok tartışmalı bir diğer konuda sigara içimidir. Bazı çalışmalarda sigara içiminin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu insidansını arttırdığı gözlenirken bazılarında ise böyle bir ilişki gözlenmemiştir (20,26). Sigara içiminin etkisinin doza bağımlı olduğu yönünde bulgular vardır ve Beaver Dam Eye Study çalışmasında eksudatif yaşa bağlı maküla dejenerasyonunu arttırdığı gözlenmiştir(27).

Yıllar boyu dietsel faktörlerin yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişiminde önemli rol oynayabileceği savları üzerinde durulmuştur. Bu savların dayandığı iki hipotez vardır. Bunlardan biri diet atherosklerozu arttırmakta ve bu durumda yaşa bağlı maküla dejenerasyonu riskini arttırmaktadır. Bir diğer mekanizmada diet etkisi ile retinanın antioksidan etkilere karşı dayanıklılığının azalmasıdır. Ne varki yapılan çalışmalarda bu teorileri çok kuvvetle destekleyen bulgular elde edilememiştir (28).

Açık renk irisli hastalarda yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun daha ağır seyrettiği yönünde bulgular tespit edilmiştir ve bunlarda eksudatif maküla dejenerasyonu daha sık olarak izlenmektedir fakat ışık etkisinin tam olarak gösterilmesi mümkün olmamıştır ve bu konuda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (29,30).

Önceleri kataraktın ışık hasarını önlemesi nedeni ile koruyucu etkisi olacağına inanılmaktaydı. Fakat bu konuda da yapılan çalışmalarda biribiri ile çelişen sonuçlar elde edilmiştir ve artık en azından kataraktın yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda koruyucu bir etkisi olmadığına inanılmaktadır (20).

Macular Photocoagulation Study Group'un yaptığı bir çalışmada ise bir gözünde yaşa bağlı maküla dejenerasyonu nedeni ile koroid neovasküler membran gelişmiş olan hastalar-

ın diğer gözleri takibe alınmış ve diğer gözde koroid neovasküler membran gelişim olasılığını arttıran en önemli sistemik risk faktörünün hipertansiyon olduğu gösterilmiştir. Diğer faktörler ise 5 veya daha fazla drusen bulunması, bir veya daha fazla geniş drusen bulunması, fokal hiperpigmentasyon olması olarak belirlenmiştir. Bu risk faktörlerinin hepsinin birarada olmasının diğer gözde koroid neovasküler membran gelişim olasılığını % 7'den % 87'ye yükselttiği gözlenmiştir(31).

Bütün bu bulgulara olayın gelişiminde herediter faktörlerin de rol oynayabileceğine dair bulguların olması da eklendiği zaman olayın ne kadar karmaşık olduğu ortaya çıkmaktadır. Yaşa bağlı maküla dejenerasyonunun bazı ailelerde yoğunlaştığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (32). Bu bulgu ise açıklaması oldukça zor bir durum yaratmaktadır. Bu sonuçlar ya ailelerin benzer çevresel faktörlere maruz kalması, ya benzer diyetel etkilere maruz kalması ya da daha öncede bahsedildiği gibi anatomik olarak yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gelişimine uygun özellikler taşımaları ile açıklanabilir.

Bütün bu çalışmaların sonuçları gözönüne alındığı zaman koroid neovasküler membranların halen bizim için büyük bir soru işareti olduğu ortaya çıkmaktadır. Olayın patogenezini ve risk faktörleri hakkındaki bilgilerimiz arttıkça hem tedavi hem de koruyucu hekimlik açısından önemli gelişmeler sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Green RW, Wilson DJ: Choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986; 93:1169-1176.
2. Cohen SY, Laroche A, Leguen Y, Soubrane G, Coscas GJ: Etiology of Choroidal Neovascularization in Young Patients. *Ophthalmology* 1996; 103: 1241-1244.
3. Thomas JW, Grossniklaus HE, Lopez PF ve ark. Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in ocular histoplasmosis syndrome. *Arc. Ophthalmol.* 1993; 13:93-98.

4. Saxe SW, Grossniklaus HE, Lopez PF ve ark. Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in ocular histoplasmosis syndrome. *Arc. Ophthalmol.* 1993; 111: 88-95.
5. Gass JD. Biomicroscopic and histopathologic considerations regarding the feasibility of surgical excision of subfoveal neovascular membranes. *Am.J Ophthalmol.* 1994; 118: 285-298.
6. Ashton N, Sorsby A. Fundus dystrophy with unusual features; a histological study. *Br J Ophthalmol* 1951; 35:751-764.
7. Sorsby A, Mason MEJ A fundus dystrophy with unusual features *Br.J Ophthalmol* 1949; 33:67-97.
8. Grossniklaus HE- Martinez JA, Brown VB, Lambert HM, Sternberg P Jr, Capone A Jr. Immunohistochemical and histochemical properties of surgically excised subretinal neovascular membranes in age related macular degeneration. *Am. J Ophthalmol* 1992; 114: 464-472.
9. Saxe SJ, Grossniklaus HE, Lopez PF, Lambert HM, Sternberg P Jr, L Hernault N. Ultrastructural features of surgically excised subretinal neovascular membranes in ocular histoplasmosis syndrome. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 88-95.
10. Glaser BM, Extracellular modulating factors and the control of intraocular neovascularisation. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 603-607.
11. Kliffen M, Sharma HS, Mooy CM, Kervliet S Paulus TVM Increased expression of angiogenic growth factors in age related maculopathy. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:154-162.
12. Weels JA, Murthy R, Chibber R, Nunn A, Molinatti PA, Kohner EM. Levels of vascular endothelial growth factors are elevated in the vitreous of patients with subretinal neovascularisation. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:363-366.
13. Frank NR, Amin RH, Elliot D, Puklin JE, Abrams GW. Basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor are present in the epiretinal and choroidal neovascular membranes. *Am.J.Ophthalmol* 1996; 122:393-403.
14. Ross RD, Barofsky JM, Cohen G, Baber WB, Plao SW, Gitter KA Presumed macular choroidal watershed vascular filling, choroidal neovascularisation, and systemic vascular disease in patient with age related macular degeneration. *Am. W. Ophthalmol* 1998; 125:71-80.
15. Pavan PR, Margo CE. Submacular neovascular membrane and focal granulomatous inflammation. *Ophthalmol* 1996; 103:586-589.

16. Olsen TW, Capone A, Sternberg P, Grossniklaus HE, Martin DF, Aaberg TM. Subfoveal choroidal neovascularisation in punctate inner choroidopathy. *Ophthalmol.* 1996; 103: 2061-2069.
17. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, The Framingham Eye Study Monograph: an ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults 1973-1975 *Surv Ophthalmol* 1980; 24(suppl) 335-610.
18. Klein R, Wang Q, Klein BEK, The relationship of age related maculopathy, cataract, and glaucoma to visual acuity *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:182-191.
19. Klein R, Klein BEK, Jensen SC, Meuer SM. The five year incidence and progression of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol.* 1997; 104:7-21.
20. Hirvela H, Luukinen H, Lic EL, Laatikainen L. Risk factors of age related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmol.* 1996; 103:871-877.
21. Vinding T. Age related macular degeneration. Macular changes prevalence and sex ratio. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1989; 67:609-616.
22. Vinding T. Occurrence of Drusen, pigmentary changes, and exudative changes in the macula with reference to age related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1990; 68:410-414.
23. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1992; 99:933-943.
24. Klein R, Klein BEK, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age related maculopathy The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmol* 1997; 104:1804-1812.
25. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML. Age related macular degeneration is associated with atherosclerosis The Rotterdam Study *Am. J Epidemiology* 1995; 142:404-409.
26. The eye disease case control study group. Risk factors for neovascular age related macular degeneration *Arch Ophthalmol* 1992; 110:1701-1708.
27. Klein R, Klein BEK, Linton KL, DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age related maculopathy to smoking. *Am. J Epidemiology* 1993; 137:190-200.
28. Perlman JAM, Klein BEK, Greger JL, Brady WE, Palta M, Ritter LL. Association of Zinc and Antioxidant nutrients with age related maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1996; 114: 991-997.
29. Sandberg MA, Gaudio AR, Miller S, Weiner A. Iris pigmentation and extent of disease in patients with neovascular age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:2734-2740.
30. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM. Exposure to sunlight and other risk factors for age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1989; 107:875-879.
31. Macular photocoagulation study group. Risk factors for choroidal neovascularisation in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115:741-747.
32. Seddon WM, Ajani UA, Mitchell BD. Familial aggregation of age related maculopathy *Am. J. Ophthalmol* 1997; 123: 199-206.