



Noneksüdatif Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejenerasyonlu Gözlerde Sessiz Tip 1 Neovaskülerizasyonların Spektral Domain Optik Koherens Tomografi Özellikleri

Optical Coherence Tomography Characteristics of Quiescent Type 1 Neovascularization in Eyes with Nonexudative Age-related Macular Degeneration

© Jale Menteş*, © Şeyda Yıldırım**

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Öz

Amaç: Noneksüdatif tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) olan gözlerde eksüdatif belirtiler göstermeyen, sessiz ve asemptomatik tip 1 neovaskülerizasyonların (NV) B-scan ve en face spektral domain optik koherens tomografi (SD-OCT) görüntüleme ile karakteristik lezyon özelliklerini sunmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif, gözlemsel klinik seride, bir gözlerinde NVYBMD tanısıyla takip ve tedavi edilmekte iken noneksüdatif tip YBMD'li diğer gözlerinde eksüdatif bulgular gelişen 27 hastanın 27 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Bu gözlerin geriye dönük olarak başlangıç B-scan ve en face SD-OCT, floresein anjiyografi (FA) ve indosiyenin yeşili anjiyografi (İSYA) görüntüleri incelenmiştir. Tip 1 NV'lerin sessiz ve asemptomatik oldukları döneme ait B-scan SD-OCT görüntülerde lezyon özellikleri tanımlanmıştır.

Bulgular: Yaş ortalaması $69,5 \pm 8,2$ olan 27 hastanın (13 erkek, 14 kadın) noneksüdatif tip YBMD'li 27 gözlerinde en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EIDGK) ortalama $0,6 \pm 0,3$ Snellen olarak saptanmıştır. B-scan SD-OCT'de gözlerin hepsinde (%100), retina pigment epitel (RPE) altı yerleşimli, orta reflektivitede bir materyalin sebep olduğu belirgin RPE düzensizlikleri ve ondülasyonları olmasına rağmen subretinal, intraretinal ya da subRPE herhangi bir sıvının eşlik etmediği tespit edilmiştir. En face OCT'de 24 (%88,8) gözde subRPE yerleşimli tip 1 NV ile uyumlu hiperreflektan lezyonlar saptanmıştır. FA'da gözlerin tamamında (%100) tip 1 NV'ye ait bulgu saptanmazken, İSYA'da 8 gözde (%29,6) maküler plak varlığı gözlenmiştir. Eksüdatif bulguların ortaya çıkış süresi ortalama $8,3 \pm 4,03$ ay olarak tespit edilmiştir.

Sonuç: Noneksüdatif YBMD'li gözlerde henüz eksüdatif değişiklikler göstermeyen sessiz ve asemptomatik tip 1 NV lezyonları var olabilir. B-scan SD-OCT'de karakteristik özelliklere sahip olan ve en face OCT ile de saptanabilen bu sessiz ve inaktif bir dönem geçirmekte olan tip 1 NV lezyonlarının henüz eksüdatif belirtiler ortaya çıkmadan asemptomatik dönemde tespit edilip yakından izlenmelerinin, erken tedavi için oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, sessiz tip 1 koroidal neovaskülerizasyon, spektral domain optik koherens tomografi, en face optik koherens tomografi

Abstract

Objectives: To describe the lesion characteristics of nonexudative, quiescent, asymptomatic type 1 neovascularization (NV) on B-scan and en face spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in eyes with nonexudative age-related macular degeneration (AMD).

Materials and Methods: In this retrospective, observational, consecutive case series, 27 patients who were already being followed and treated for exudative AMD in one eye were included in the study for their fellow eyes, which were initially nonexudative but developed exudative findings during follow-up. Initial B-scan and en face SD-OCT, fluorescein angiography (FA), and indocyanine green

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Şeyda Yıldırım, Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

Tel.: +90 536 817 81 67 E-posta: stheveny@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0003-1473-9001

Geliş Tarihi/Received: 08.08.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19.10.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

angiography (ICGA) images of these 27 eyes were examined retrospectively. The characteristic B-scan SD-OCT features of type 1 NV in this silent and asymptomatic stage were described.

Results: The 27 eyes of 27 patients (13 males and 14 females; mean age 69.5 ± 8.2 years) with nonexudative AMD had a mean best corrected visual acuity (BCVA) of 0.6 ± 0.3 Snellen. Initial B-scan OCT images of all eyes (100%) showed retinal pigment epithelium (RPE) elevations and irregularities caused by a moderately reflective material in the sub-RPE space without fluid accumulation in the intraretinal/subretinal or sub-RPE space. Twenty-four eyes (88.8%) showed sub-RPE hyperreflective lesions consistent with type 1 NV on en face OCT images. While none of the eyes showed signs of type 1 NV in FA, macular plaque was observed in 8 eyes (29.6%) in ICGA. The mean time to onset of exudative findings was 8.3 ± 4.03 months.

Conclusion: In eyes with nonexudative AMD, there may be quiescent and asymptomatic type 1 NV lesions which do not yet show exudative changes. This NV has characteristic features on B-scan SD-OCT and can also be detected with en face OCT. Detection and close monitoring of these quiescent and inactive type 1 NV lesions during the asymptomatic, pre-exudative period are important for early treatment.

Keywords: Age-related macular degeneration, quiescent type 1 choroidal neovascularization, spectral domain optical coherence tomography, en face optical coherence tomography

Giriş

Neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (NVYBMD), maküler alanda neovaskülarizasyon (NV) gelişimi ve bu NV'lerin sebep olduğu tüm retina katlarını etkileyen eksüdatif değişiklikler ile karakterize destrüktif bir hastalık olup günümüzde 55 yaş üzerindeki bireylerde kalıcı, ağır görme kayıplarının başta gelen nedenlerinden biridir.^{1,2,3}

YBMD'li bir gözde klinik muayenede taze hemoraji varlığı, spektral domain optik koherens tomografi (SD-OKT) görüntülemesinde subretinal, intraretinal ya da retina pigment epitel (RPE) altında sıvı saptanması ve floresein anjiyografide (FA) buna eşlik eden boya sızıntısı izlenmesinin hemen daima aktif bir NV oluşumunu ve dolayısı ile NVYBMD'yi işaret ettiği kabul edilmektedir.^{1,2,3,4,5}

NV'ler 3 tipe ayrılmaktadır. Tip 1 ve tip 2 NV'ler koroid dolaşımından köken alırlar. Tip 1 NV'ler retina pigment epiteli (RPE) altında ve tip 2 NV'ler retina ile RPE arasında bulunurlar. Tip 3 NV'ler ise retina dolaşımından doğarlar ve retinal anjiomatöz proliferasyon olarak da adlandırılırlar.³ Noneksüdatif YBMD'li gözlerde multimodal görüntüleme yöntemleri ile henüz aktivasyon belirtileri yani eksüdatif belirtiler göstermeyen sessiz ve inaktif tip 1 NV lezyonlarının var olabileceği gösterilmiştir.^{2,3,4,5,6,7,8} Henüz asemptomatik dönemde olan bu sessiz ve inaktif tip 1 NV lezyonlarının SD-OKT'deki karakteristik özelliklerinin bilinmesinin, lezyonların erken teşhisine, yakından izlenmesine ve görme keskinliğinde ağır kayıplar oluşmadan tedavide erken adımlar atılmasına olanak sağlayacağı açıktır. Bilindiği gibi göz kliniklerinde çok yaygın bir kullanıma sahip olan SD-OKT, noninvaziv, hızlı ve kolay uygulanabilir bir görüntüleme yöntemi olup NVYBMD tanısı ile takip ve tedavi edilmekte olan hastalarda hemen her vizitte tekrarlanan ve özellikle de tekrar tedavi kararı vermede anahtar rol oynayan bir görüntüleme yöntemidir.

Bu retrospektif, gözlemsel klinik çalışmada, bir gözlerinde NVYBMD tanısıyla takip ve tedavi edilmekte iken noneksüdatif tip YBMD'li diğer gözlerinde eksüdatif bulgular gelişen olgularda, aktif hale geçen tip 1 NV lezyonların; inaktif, sessiz ve asemptomatik oldukları dönemlerine ait B-scan ve en face SD-OKT karakteristik lezyon özellikleri araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif, gözlemsel klinik olgu serisinde Nisan 2013 - Mayıs 2016 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Retina Birimi'nde bir gözlerinde NVYBMD tanısı ile takip ve tedavi edilmekte olan olgulardan 27 hastanın noneksüdatif tip YBMD'li 27 diğer gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma; hasta isimleri gizlenerek yapılmış olup, Ege Üniversitesi Rektörlüğü, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Klinik Araştırma Etik Kurul onayı alınmıştır (18-2/39).

Bir gözde NVYBMD tanısı alan hastaların ilk başvurularında, tam oftalmolojik muayene kapsamında Snellen eşeli ile en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (EİDGK) ve göz içi basıncı ölçümleri ile ön ve arka segment biyomikroskopik bakıları yapılmıştır. İlavenet renkli fundus fotoğrafı, infrared fundus fotoğrafı, fundus otofloresans, B-scan SD-OKT, en face SD-OKT (Topcon OCT-2000, Topcon, Tokyo, Japan), FA ve indosiyenin anjiyografisi (İSYA) tetkikleri de (Heidelberg Spectralis HRA + OCT, Heidelberg, Germany) yapılmıştır.

NVYBMD tanısı konulan gözlerinde intravitreal anti-VEGF tedavi başlanan hastaların kontrol muayenelerinde, her iki göz EİDGK ve SD-OKT tetkikleri tekrarlanmıştır. Anti-VEGF tedavi devam ederken noneksüdatif tip YBMD'li diğer gözlerinde eksüdatif belirtiler ortaya çıkan ve aktif tip 1 NV saptanan 27 hastanın bu gözlerine ait başlangıç B-scan ve en face SD-OKT, FA ve İSYA görüntüleri geriye dönük olarak tekrar incelenmiştir. Sessiz ve inaktif tip 1 NV'ye ait öncü bulguları araştırmak amacı ile başlangıçta ve takip süresince çekilen tüm SD-OKT görüntüleri analiz edilmiş ve ortak lezyon özellikleri tanımlanmıştır.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 27 hastanın (13 erkek, 14 kadın) yaş ortalamaları 69.5 ± 8.2 (55-87) yıl olarak saptanmıştır. Noneksüdatif YBMD'li 27 gözün ilk muayenelerinde ortalama EİDGK 0.6 ± 0.3 (0,3-1) Snellen olup eksüdatif bulgular ortaya çıkana kadar geçen süre içinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. İlk muayene ile eksüdatif bulguların ortaya çıkışı arasındaki süre ortalama 8.3 ± 4.03 (2-20) ay olarak tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 27 noneksüdatif YBMD'li gözün hemen hepsinde ilk muayenelerinde gerek arka segment

biyomikroskopik bakılarında gerekse renkli fundus ve infrared fundus fotoğraflarında pigmenter değişikliklerin var olduğu ancak drusen bulunmadığı tespit edilmiştir (Şekil 1).

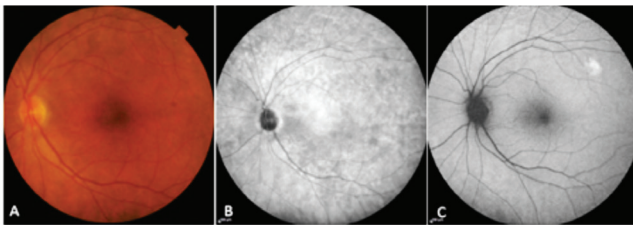
B-scan SD-OKT görüntülemelerde, gözlerin hepsinde (%100), RPE ve Bruch's membranı (BM) arasında orta reflektivitede bir materyalin var olduğu, buna bağlı olarak RPE tabakasının hafifçe kabarık, irregüler ve ondülasyonlu bir görünümde olduğu (çift tabaka belirtisi), BM'nin hiperreflektif olduğu, ancak bu bulgulara subretinal, intraretinal ya da subRPE herhangi bir sıvının eşlik etmediği ortak özellik olarak saptanmıştır (Şekil 2). En face SD-OKT (C-scan) görüntülemelerde 24 (%88,8) gözde, subRPE seviyesinde tip 1 NV ile uyumlu olması kuvvetle muhtemel hiperreflektan lezyonlar saptanmıştır (Şekil 3).

FA görüntülemelerde, gözlerin tamamında (%100), maküladada tip 1 NV için spesifik bir boyanmanın olmadığı ve geç dönemlere kadar hiçbir sızıntının gelişmediği ancak bazı gözlerde maküla dışında sızıntı oluşturmeyen fokal hiperfloresan odakların bulunduğu gözlemlenmiştir. İSYA görüntülemelerde ise 8 (%29,6) gözde, orta ve geç dönemlerde maküladada hafif hipersiyanen plakların varlığı tespit edilmiştir. Bu plakların lokalizasyonlarının en face SD-OKT'de saptanan hiperreflektan lezyonlar ile uyumlu oldukları da saptanmıştır (Şekil 4). Bir olguda ilk muayeneden 3,5 ay sonra, EİDGK'de azalma ve SD-OKT'de subretinal sıvı gelişimi ve eksüdatif bulguların ortaya çıkışı ile NvyBMD'ye dönüşüm Şekil 5'te gösterilmiştir.

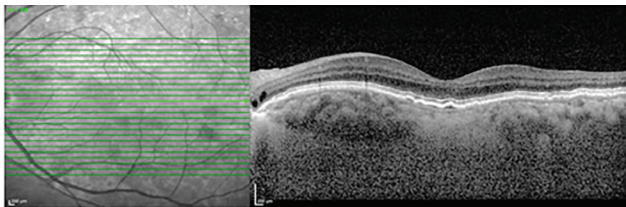
Bir diğer gözde, ilk muayenede sessiz ve asemptomatik olan tip 1 NV'nin 9 ay sonra aktif tip 1 NV'ye dönüşümü ve B-Scan SD-OKT özellikleri Şekil 6'da gösterilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda bir gözlerinde NvyBMD tanısıyla takip ve tedavi edilmekte iken noneksüdatif tip YBMD'li diğer gözlerinde



Şekil 1. Noneksüdatif yaşa bağlı maküla dejeneransı olan bir olgu. A) Renkli fundus fotoğrafı, pigment değişiklikleri var, drusen yok B) İnfrared fotoğraf, C) Fundus otofloresans görünüm

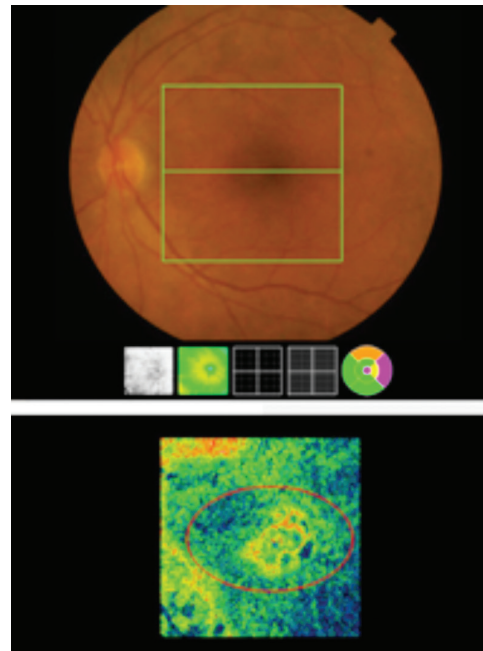


Şekil 2. B-scan spektral domain optik koherens tomografi, retina pigment epitel tabakasında kabarıkliklar ve düzensizlikler, hiperreflektif Bruch's membranı, iki tabaka arasında orta reflektivitede materyal (çift tabaka belirtisi), sessiz ve asemptomatik tip 1 neovaskülarizasyon

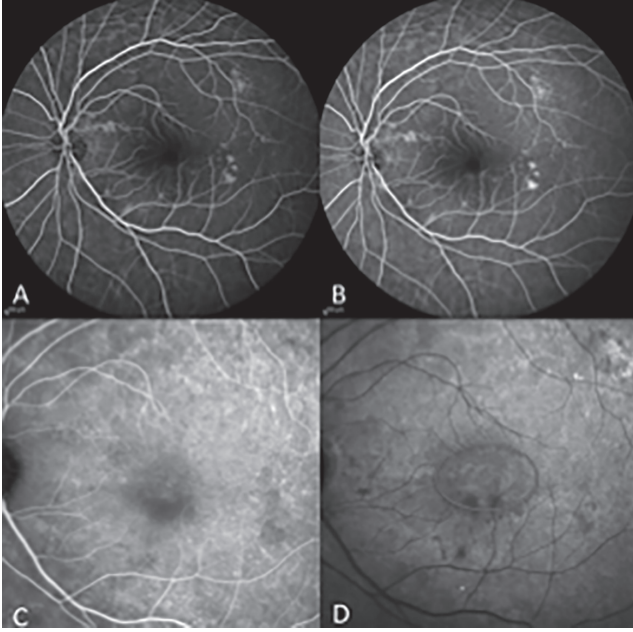
eksüdatif bulgular gelişen 27 hastanın 27 gözünde, eksüdatif belirtiler ortaya çıkmadan önce henüz sessiz ve asemptomatik dönemde olan inaktif tip 1 NV'lerin varlığı B-scan SD-OKT ile retrospektif olarak saptanmış ve karakteristik lezyon özellikleri tanımlanmıştır (%100). En face SD-OKT ve İSYA görüntüleme yöntemleri ile gözlerin ancak bir kısmında (sırası ile %88,8 ve %29,6) inaktif NV'ye ilişkin bulgular tespit edilirken, FA görüntülemelerde lezyonlara ait spesifik bir bulgu görülmemiştir.

YBMD'li gözlerde en sık görülen NV tipinin RPE altında yerleşim gösteren tip 1 NV'ler olduğu bilinmektedir. Bu lezyonların koryokapillarısten kaynaklandıkları, zaman içinde BM'yi penetre ederek RPE ve BM arasında uzandıkları ve gittikçe büyüyerek fibrovasküler bir pigment epitel dekolmanına sebep oldukları belirtilmiştir.^{2,3,4,5,6,7,8,9} Çalışmamızda, B-scan SD-OKT görüntülemelerde, RPE'nin hafifçe kabarık, irregüler ve ondülasyonlu bir görünüm almasına sebep olan orta reflektivitedeki bu lezyonların; RPE ve BM tabakalarının birbirinden ayrılmasına ve "çift tabaka bulgusunun" ortaya çıkmasına sebep oldukları tespit edilmiştir. Çeşitli klinik çalışmalarda, noneksüdatif tip YBMD'li, polipoidal koroidal vaskülopatili ve angiod streaks'li gözlerde SD-OKT, İSYA ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) görüntülemeler ile henüz eksüdatif belirtiler göstermeyen sessiz ve inaktif NV'lerin var olabileceği gösterilmiştir.

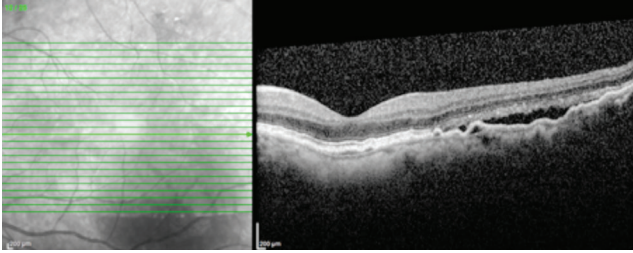
Hanutsaha ve ark.¹⁰ bir gözlerinde NvyBMD bulguları nedeniyle FA ve İSYA çekilen 432 hastanın sadece drusen olan diğer gözlerinde, İSYA'da %11 oranında fokal spot ve maküler plak tespit etmişlerdir. Bu gözlerin %24'ünde ortalama 21,7 aylık takip süresi içinde eksüdatif değişikliklerin ortaya çıktığını ve plak olmayan gözlerle göre eksüdatif bulgu gelişme riskinin 2,6 kez artmış olduğunu bildirmişlerdir. Querques ve ark.²



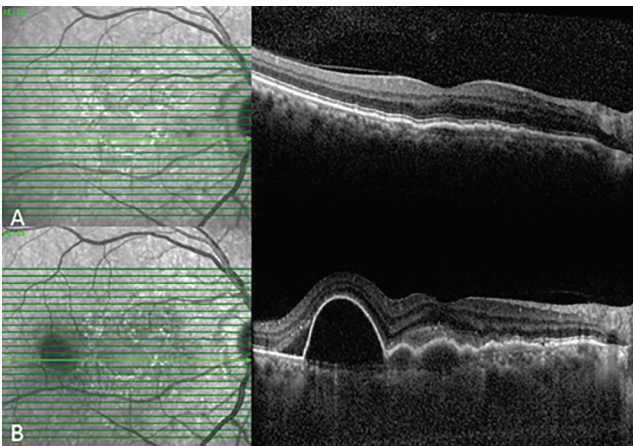
Şekil 3. En face spektral domain optik koherens tomografi, maküladada hiperreflektan lezyon (kırmızı daire içerisinde)



Şekil 4. A ve B; Erken ve geç faz floresein anjiyografi, sızıntı yok. C ve D; Erken ve geç faz indosiyenin yeşil anjiyografi, geç fazda makülada plak görünümü (kırmızı daire içerisinde)



Şekil 5. B-scan spektral domain optik koherens tomografi, ilk tanıdan 3,5 ay sonra subretinal sıvı gelişimi ve aktif tip 1 neovaskülarizasyon



Şekil 6. A) B-scan spektral domain optik koherens tomografi, retina pigment epitel tabakası ve hiperreflektif Bruch's membranı arasında orta reflektivitede materyal (çift tabaka belirtisi) ve sessiz, inaktif tip 1 neovaskülarizasyon B) Dokuz ay sonra B-scan spektral domain optik koherens tomografi ve aktif tip 1 neovaskülarizasyon

asemptomatik ve sessiz koroidal NV saptadıkları ardışık 11 gözün SD-OKT, FA, İSYA ve mikroperimetri ile multimodal morfolojik ve fonksiyonel sonuçları ile 6 aylık takip sonuçlarını sunmuşlardır. SD-OKT'de, hiçbir sıvı sızıntısı oluşturmayan, sadece irregüler ve hafifçe yüksek bir RPE görünümüne sebep olan NV lezyonlarının FA'da geç fazlarda yine sızıntı yapmaksızın benekli tarzda boya aldıklarını, İSYA'da ise orta-geç fazlarda boya alan plaklar olarak gördüklerini saptamışlardır. İlâveten takip süresince NV lezyonlarının horizontal ekseninde büyüdüklerini tespit etmişlerdir. Menteş ve ark.⁷ anjiyoid streaksli bir gözde SD-OKT, FA, İSYA, OKT anjiyografi (OKTA) ile henüz eksüdatif bulgular göstermeyen sessiz ve asemptomatik tip 1 NV lezyonuna ait multimodal görüntüleme özelliklerini tanımlamışlardır.

Motulsky ve ark.⁴, SD-OKT'de RPE ve Bruch's membranının, aralarında küçük bir boşluk olan iki hiperreflektif band şeklinde görülmesini "double-layer sign" olarak isimlendirmişlerdir. Üstteki tabakanın RPE, alttakinin BM ve ortadaki boşluğun ise sessiz ve inaktif bir dönem geçirmekte olan koroidal kaynaklı tip 1 NV'ye ait olduğunu vurgulamışlardır. Yazarlar bu lezyonları saptamada SD-OKT yanı sıra OKTA'nın da faydalı olabileceğini belirtmişlerdir. Palejwala ve ark.⁶ bir gözleri NvyBMD'li diğer gözlerinde sadece drusen ve pigmenter değişiklikleri olan 32 gözün 2 (%6,25) tanesinde OKTA ile sessiz koroidal NV tespit etmişlerdir. Roisman ve ark.³ bir gözleri NvyBMD'li, diğer gözleri ise asemptomatik, "intermediate YBMD"li 11 ardışık hastada; B-scan SD-OKT, FA, İSYA ve swept-source (SS)-OKTA görüntülemeler ile asemptomatik gözlerdeki inaktif NV'lerin varlığını araştırmışlardır. B-scan SD-OKT'de hiç sızıntı görülmeyen, asemptomatik 11 gözün 3'ünde (%27,2); B-scan SD-OKT'de inaktif tip 1 NV'ye ait irregüler RPE kabarıklıkları ile İSYA'da maküler plak ve SS-OKTA'da NV görüntüsü saptadıklarını bildirmişlerdir. İlâveten araştırmacılar NvyBMD ve non eksüdatif YBMD arasında yeni bir sınıflamaya ihtiyaç olduğunu da belirtmişlerdir. de Oliveira Dias ve ark.⁸ benzer şekilde bir gözleri NvyBMD'li diğer gözleri ise noneksüdatif YBMD'li ardışık 160 gözde SS-OKTA ile subklinik maküler NV varlığını araştırmışlardır. Gözlerin %14,4'ünde tip 1 ve 3 subklinik NV saptadıklarını, tip 1 NV lezyonların hepsinin SS-OKT'de RPE tabakasında elevasyona neden olduklarını belirtmişlerdir. İlâveten OKTA ile subklinik NV bulgusu saptanmamasına rağmen SS-OKT'de RPE elevasyonları var olan 3 gözde, 8 hafta sonra eksüdasyonların ortaya çıktığını da bildirmişlerdir.

Bilindiği gibi, OKTA son yıllarda klinik kullanıma giren noninvaziv, tekrarlanabilen ve NV lezyonlarını içlerindeki kan akımı aracılığı ile saptayan çok yararlı bir görüntüleme yöntemidir.^{3,4,5,6,8} Henüz teknolojik gelişmelere açık olan bu yöntemin halen yaygın bir klinik kullanıma sahip olmadığı bir gerçektir. Bunun yanı sıra retina kliniklerinin vazgeçilmez teknik donanımlarından biri olan B-scan SD-OKT görüntülemenin henüz eksüdatif bulguları olmayan gözlerde bile RPE altında pusuda bekleyen bir tip 1 NV varlığı hakkında erken ve spesifik ipuçlarını sağlamada güvenilir bir yöntem olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.

Sonuç

Literatür bilgileri ışığında ve çalışmamız sonuçlarına göre, B-scan OKT'nin sessiz ve asemptomatik yani inaktif dönemdeki tip 1 NV oluşumlarının erken tespit edilmesinde, olguların hemen hepsinde pozitif spesifik bulgulara sahip olmasının yanı sıra kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir ve hassas bir görüntüleme yöntemi olduğu kanısına varılmıştır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Rektörlüğü, Tıp Fakültesi Dekanlığı, Klinik Araştırma Etik Kurul onayı alınmıştır (18-2/39).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Jale Menteş, Şeyda Yıldırım, **Konsept:** Jale Menteş, Şeyda Yıldırım, **Dizayn:** Jale Menteş, Şeyda Yıldırım, **Veri Toplama veya İşleme:** Jale Menteş, Şeyda Yıldırım, **Analiz veya Yorumlama:** Jale Menteş, Şeyda Yıldırım, **Literatür Arama:** Jale Menteş, Şeyda Yıldırım, **Yazan:** Jale Menteş, Şeyda Yıldırım.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrbach K, Probst C, Sledge I. The natural history and prognosis of

neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115:116-126.

2. Querques G, Srour M, Massamba N, Georges A, Ben Moussa N, Rafaei O, Souied EH Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:6886-6892.
3. Roisman L, Zhang Q, Wang RK, Gregori G, Zhang A, Chen CL, Durbin MK, An L, Stetson PF, Robbins G, Miller A, Zheng F, Rosenfeld PJ. Optical Coherence tomography angiography of asymptomatic neovascularization in intermediate age-Related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123:1309-1319.
4. Motulsky E, Rosenfeld PJ. Double-Layer Sign and Type 1 CNV; How OCT can be a powerful tool for detecting choroidal neovascularization in a variety of retinal diseases. June 2017;http://www.retina-specialist.com/article/Double-Layer-Sign-and-Type-1-CNV_
5. Roisman L, Rosenfeld PJ. Subclinical MNV: Do We Watch or Treat? March 2016;http://www.retina-specialist.com/article/subclinical-mnv-do-we-watch-or-treat
6. Palejwala NV, Jia Y, Gao SS, Liu L, Flaxel CJ, Hwang TS, Lauer AK, Wilson DJ, Huang D, Bailey ST. Detection of non-exudative choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35:2204-2211.
7. Menteş J, Karaca I, Sermet F. Multimodal imaging characteristics of quiescent type 1 neovascularization in an eye with angioid streaks. *Am J of Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:132-136.
8. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB, Zheng F, Motulsky EH, Roisman L, Miller A, Chen CL, Kubach S, de Sistiernes L, Durbin MK, Feuer W, Wang RK, Gregori G, Rosenfeld PJ. Natural history of subclinical neovascularization in nonexudative age-related macular degeneration using swept-source OCT angiography. *Ophthalmology*. 2018;125:255-266.
9. Sato T, Kishi S, Watanabe G, Matsumoto H, Mukai R. Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2007;27:589-594.
10. Hanutsaha P, Guyer DR, Yannuzzi LA, Naing A, Slakter JS, Sorenson JS, Spaide RF, Freund KB, Feinsod M, Orlock DA. Indocyanine green videoangiography of drusen as a possible predictive indicator of exudative maculopathy. *Ophthalmology*. 1998;105:1632-1636.