

Girişimsel Olmayan Mikroskopik Retinal Görüntüleme: Adaptif Optik

Non-Invasive Microscopic Retinal Imaging: Adaptive Optics

*Nilüfer KOÇAK¹
Mahmut KAYA²*

1- Prof. Dr., Dokuz Eylül
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastahkları Anabilim
Dah

2- Uzm. Dr., Dokuz Eylül
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göz Hastahkları Anabilim
Dah

Geliş Tarihi - Received: 24.02.2017
Kabul Tarihi - Accepted: 28.02.2017
Ret-Vit Özel Sayı 2017;25: 26-30

Yazışma Adresi / Correspondence Address:
E-mail: nkocak@yahoo.com

Phone: 0232 412 3062

ÖZ

Adaptif optik, ayrıştırılmış fotoreseptörler, mikrovaskülarite, retina sinir lifi demetleri, retina pigment epiteli ve lamina kribrozayı içeren gözdeki retinal yapıların büyük bir kısmını mükemmel bir şekilde göstermeyi sağlayan, gözün optik yüksek sıralı aberasyonlarını kompanse eden yeni bir teknolojidir. Adaptif optik, sadece küçük bir görüş alanında, genellikle 1°-4°, yüksek çözünürlük sağlar. Bu derlemede, adaptif optik retinal görüntülemenin günümüzdeki durumu kısaca özetlendi. Ayrıca, adaptif optik retinal görüntülemenin gelecek klinik uygulamaları ve klinik kullanımını yaygınlaştırmayı kolaylaştırmak için bazı çalışma ihtiyaçları tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Adaptif Optik, Mikroyapısal Değişiklikler, Retina

ABSTRACT

Adaptive optics is a novel technology that compensates for the eye's optical higher order of aberrations, enabling unprecedented visualization of many retinal structures in the living eye, including individual photoreceptors, the microvasculature, retinal nerve fiber bundles, the retinal pigment epithelium, and the lamina cribrosa. Adaptive optics only provides high resolution over small field of view, usually 1-4 degrees. The current state of AO retinal imaging has been briefly summarized in this review. Current as well as future clinical applications of AO retinal imaging and research needs to facilitate more widespread clinical use were also discussed.

Key words: Adaptive Optics, Microstructural Changes, Retina

GİRİŞ

Bir optik sistemde ışığın ideal görüntü oluşturacak pozisyonundan sapmasına aberasyon (sapınç) denilmektedir. Görsel algılamanın ilk basamağı retinal görüntü oluşumudur. Retinal görüntü oluşumunu difraksiyon, saçılma, defokus, akomodasyon ve aberasyonlar etkilemektedir.¹ Aberasyonlar düşük sıralı aberasyonlar (defokus: sferik ve silindirik refraktif ku-

surlar) ve yüksek sıralı aberasyonlar (koma, sferik aberasyon, trefoil, kuadrofoil, tetrafoil, sekonder astigmatizma ve pentafoil) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır.² Klasik yöntemlerle retinal görüntüleme sırasında cihazlar, sadece düşük sıralı aberasyonlar, defokus ve astigmatizmanın üstesinden gelebilme yeteneğine sahiptir. Ancak, insan gözü için rahatsızlık verici durum yüksek sıralı aberasyonlardır. Adaptif optik, yüksek sıralı aberasyonları ölçmek ve kompanse etmek amacıyla oftalmoloji alanına umut verici bir teknoloji sunmaktadır. Retinal görüntüleme için kullanılan adaptif optikte asıl amaç, gözün kornea ve lensinde hatalara neden olan yüksek sıralı aberasyonları kompanse etmektir. Adaptif optik tarafından oluşturulan yüksek çözünürlük sayesinde, in-vivo retinal fotoreseptörler, retina pigment epiteli ve kon alt-sınıf tanımlamasında klinisyenlere detaylı inceleme ve görüntüleme olanağı sağlamaktadır.³ Adaptif optik; scanning laser oftalmoskopi (SLO), fundus kameraları ve optik koherens tomografi (OKT) gibi teknolojilere adapte edilebilmektedir.^{4, 5} Adaptif optik destekli görüntüleme sayesinde, farklı derinliklerde retinanın in-vivo olarak her tarafında ayrıştırılmış hücre mosaisizmi gösterilebilmektedir.

Retinal görüntüleme, SLO ve OKT'nin gelişimi ile son 35 yılda hızlı bir şekilde gelişti ve gelişmeye devam etmektedir.⁶ Retinal hastalıkların tanı ve tedavisi için histopatolojik düzeyde detaylara in-vivo olarak erişim artarak değerli hale gelmiş ve hücresel düzeyde izlem gerektiren yeni tedavi edici teknolojiler oluşmaya başlamıştır. Adaptif optik temel olarak, aslında Horace Babcock tarafından 1953 yılında, atmosferdeki zamanla değişen aberasyonları kompanse etmek amacıyla tasarlanmıştır.⁷ Retinanın görüntülenmesinde ise, ilk olarak 1997 yılında Liang ve ark.⁸ tarafından başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Adaptif optik ile yapılan ilk erken denemelerde, yüksek sıralı aberasyonlarda tatmin edici düzeltilmeler olduğu ve bunun sonucunda görsel performansda iyileşme ile sonuçlandığı tespit edilmiştir. O zamandan beri adaptif optik teknolojisi, farklı görüntüleme modalitelerine entegrasyonu ve gelişen optik dizaynları ile dramatik olarak gelişmiştir. Adaptif optik – OCT teknolojisi, histolojik kesitlerle karşılaştırılabilir seviyede, retinanın yüksek çözünürlüklü kesitlerini elde edebilmektedir. Adaptif optik, retinada mikroskopik yapıların

görüntülenmesi ve tespitini iyileştirmede OCT için 3 teknik yarar sağlamaktadır. Bunlardan birincisi; artmış lateral çözünürlük, ikincisi; azalmış granüler artefaklar ve üçüncüsü; zayıf yansımalara artmış duyarlılık'tır.⁹ Adaptif optik, 3 major oftalmik görüntüleme (fundus kamera, SLO ve OCT) teknolojisi ile başarılı bir şekilde entegre edilmiştir. Adaptif optik-SLO görüntülerinde kontrastının yüksek olmasının iki nedeni vardır. Bunlardan ilki, retina üzerine düşen spotun küçük olmasıdır. İkincisi ise konfokal açıklığın, odağın ışığını diğer katmanlardan bloke olmasını sağlayarak imajın kontrastının azalmasını önlemesidir. Adaptif optik-SLO aberasyonu düzeltilmiş ışını doğrudan retina üzerine projekte eder. Böylece bu sistem, aberasyonun düzeltilmesinin ardından görme keskinliğindeki artışın test edilmesi için kullanılabilir. Her bir adaptif optik görüntüleme modalitesi klinisyenlere farklı avantajlar sunmaktadır. Günümüzde kullanılan adaptif optik görüntüleme sistemleri canlı insan retinasını yapısal olarak çözme kapasitesine sahiptirler. Fotoreseptörler, birçok adaptif optik görüntüleme grubunun asıl hedefidir. Günümüzde adaptif optik sayesinde retinada - rod ve foveal konlar- en küçük fotoreseptörlerde bile hücresel düzeyde in-vivo görüntülenme mümkün hale gelmiştir.¹⁰

Adaptif optik sistemi gözdeki aberasyonları ölçmek için bir wavefront sensörü ve aberasyonları düzeltmek için wavefront düzelticisi içermektedir. Bu amaçla kullanımdaki aletlerin çoğunda wavefront sensörü ve düzelticisi olarak sırasıyla bir Shack Hartmann sensörü ve ayarlanabilen ayna yer almaktadır. Adaptif optik sayesinde retinanın in-vivo görüntülenmesi yaklaşık 2 mikronluk çözünürlük ile eşi görülmemiş bir netlikte yapılabilmektedir.

Adaptif Optiğin Retinadaki Uygulama Alanları

Adaptif optik ile yapılan retinal görüntüleme, insan retinasında mikroskopik düzeyde çözünürlük sağlayarak histopatolojik görüntüleme kapasitesine ulaşmaktadır. Adaptif optik sayesinde retinal görüntüleme kontrast ve çözünürlük artışı elde edilmekte ve retinanın normal ve/veya patolojik durumlarda mikroyapılarının bütünlüğünü analiz etmede araştırmacılara direkt gözlemlene fırsatı vermektedir. Bu sayede, retinanın mikroyapısal değişikliklerinin erken görün-

tülenmesi sağlanmış olur. Adaptif optik oftalmoskop, retina tabakalarında fotoreseptörler, retinal kapiller ağ tabakası ve sinir liflerinin en face olarak direkt görüntülenmesini sağlarlamaktadır.

a. Fotoreseptörler

Adaptif optik, ilk olarak kon fotoreseptör mosaisizm görüntülenmesini sağlamak amacıyla göze uygulandı. Konlar, aslında, retinanın dış segmentlerinde bulunan ışık duyarlı moleküllere ışığı yönlendiren ve fotonları iletme görevini yaparlar. Liang ve ark.⁸, Rochester Üniversitesinde çeşitli retinal durumlarda konları ayrıştırılmış görüntüleme kapasitesine sahip ilk adaptif optik fundus kamerayı geliştirdiler. Bu teknik, kon reseptörlerinin 3 sınıfını (kısa, orta ve uzun, dalga boyu-duyarlı) ayırmak amacıyla seçici beyazlatma uygulayarak, foveal konların nasıl sıralandığını açıklamak amacıyla kullanıldı.^{11, 12} İlk adaptif optik-SLO gelişiminde, konfokal pinhol kullanımı ile mükemmel derinlikte görüntü kalitesi elde edildi. Yansıma hücresel bütünlüğün bir belirtisidir. Fotoreseptör mosaisizm içindeki ışığı yönlendirmeyen konlar tarafından oluşturulan koyu boşluklar hücre hasarını tanımlamada kullanılabilir. Adaptif optik görüntüleme, rod-kon distrofilerinde olduğu gibi, patolojik durumlarda anormalilikler normal mosaisimden fark edilebilir.

Yansıma paterni temelinde güvenilir olarak konların sayımı hastalıkların takibinde merak uyandıran bir durumdur. Retinitis pigmentozalı hastaların alındığı longitudinal bir çalışmada, silier nörotrofik faktörü alan hastalarda (sham ve tedavi grubu karşılaştırılmıştır) adaptif optik-SLO görüntüleme ile kon dansitesinin daha fazla korunduğu gösterilmiştir.¹³ Bu bulgular ile, klinik çalışmalar için hastalığın progresyonu ve tedaviye cevabını ölçmede adaptif optik-SLO'nun duyarlı bir ölçüm aracı olduğu gösterilmiştir. Adaptif optik aynı zamanda, gen tedavisinde anatomik olarak korunmuş, fakat, metabolik olarak fonksiyon göstermeyen konları tanımlamada kullanılabilir.¹⁴

Yıllarca, fotoreseptör görüntüleme çalışmaları, Dubra ve ark.¹⁵ adaptif optik-SLO'de lateral çözünürlüğü 2 µm'ye iyileştirene kadar, konlar ile sınırlıydı. Çözünürlükteki bu iyileş-

me sayesinde, rodlar ayrı olarak görüntülenebilmiştir. İn-vivo olarak rodların konlardan ayrıştırılma kabiliyeti fotoreseptör mosaisizm kompleksini çözmede majör bir avantaj sağladı. Bu sayede rod hastalıklarının çalışmasına da olanak sağlanmış oldu.

b. Retinal vasküler yatak

Yüksek büyütme, odaklanma ve çözünürlük sayesinde, adaptif optik-SLO benzersiz bir ayrıntı ile retinal mikrovasküler yapıları görüntüleyebilir. Fakat, kontrast eksikliği sıklıkla engel teşkil etmektedir. Oral floresein verilmesi, konfokal adaptif optik-SLO (adaptif optik-SLO FA) ile birleştiğinde, en ince kan damarlarının tespitini dahi sağlayan görüntü kalitesi ile, geleneksel intravenöz floresein anjiyografiye çok daha üstün perfüzyon haritaları sunmaktadır.¹⁶ Ayrıca, damarların gerçek-zamanlı videoları ayrıştırılmış kan hücrelerinin intravasküler akım paternini ve kan akım hızının ölçülmesini ortaya çıkarabilir.¹⁷

Bu yüksek çözünürlüklü görüntüler, mikroanjiopatilerde retinal kapillerlerin nitel ve nicel analizleri için bir çerçeve sağlamaktadır. Foveal avasküler zon geometrisi, damar çapı ve duvar kalınlığı, damar dansitesi ve mikroanevrizma morfolojisi hakkında değerli bilgiler alınabilir.¹⁸ Bu bilgiler kullanılarak, hastalıklar mikroskopik ölçeklerde karakterize edilebilmektedir.

Bunun yanında, bu görüntüleme teknikleri longitudinal olarak da vaskülopati progresyon ve çözünürlük dinamiklerinde yeni anlayışlar sağlayabilir. Adaptif optik-SLO görüntüleri mikrovasküler yeniden yapılanmanın birçok belirtileri ile vasküler tıkanıklık ve kapillerlerin reperfüzyonu gösterebilir.¹⁹

c. Retina Sinir Lifi

Yakın geçmişte, adaptif optik-SLO ayrıştırılmış sinir lifi demetlerini tariflemeye retina sinir lifi tabakasının görüntülenmesinde oldukça faydalı bilgiler sağladı.²⁰⁻²² Hood ve ark.²³ glokomlu gözlerde görme alanı defektleri ve OKT'de retina sinir lifi tabakasındaki (RSLT) incelmeden önce meydana gelen RSLT liflerindeki mikro-anatomik değişimleri göstermeyi başarmışlardır.

d. Retina Pigment Epiteli

Retina pigment epiteli (RPE), birçok retina hastalığında kritik bir rol oynar.²⁴ Fakat, fotoreseptörler altındaki RPE tabakasından gelen uyarıları maskeler. Bu durum, konfokal adaptif optik-SLO ile RPE mosaisizmini göstermede zorluk yaratmaktadır. Adaptif optik-SLO'a fundus otofloresansın uygulanması ile, bütünlüğü bozulmamış fotorestörlere sahip hastalarda dahi, RPE hücrelerinin net görüntülenmesine izin verir.²⁵ Adaptif optik-SLO'daki bu gelişmeler sayesinde yaşa bağlı maküla dejenerasyonunda, RPE hücrelerindeki en erken değişikliklerde bile, başlangıç hasarı tanımlamada fayda sağlayabilir.²⁶

e. Lamina Kribroza

Lamina kribroza, retina damarları ve sinir liflerinin içinden geçtiği kollajenöz yapıdan oluşan bir poröz ağıdır. Adaptif optik kullanılarak görüntülenebilir. Glokomda erken optik sinir hasarına katkı sağlayan basınç anomalilerine ikincil gelişen lamina kribrozadaki mekanik değişiklikleri görüntülemeye fayda sağlar.²⁷ Konfokal adaptif optik kullanarak, glokomatöz gözlerde bulunan laminar por alan genişliği gibi lamina kribroza yapı ve malformasyonları tanımlamada başarılı bir şekilde çözebilmektedir.²⁸⁻³⁰

Uygulamadaki Kısıtlılıklar

Adaptif optik, günümüzde retinanın mikroyapısını in-vivo olarak en iyi şekilde göstermesine rağmen, klinik uygulamada yayılmasında birçok kısıtlılıkları mevcuttur. Adaptif optik, küçük bir görüş alanında, genellikle 1° ve 4°, yüksek çözünürlüklü görüntüleme sağlayarak mükemmel alan analizleri yapabilmektedir. Adaptif optik sistemi karmaşık bir yapıya sahip olup, ortam opasiteleri, yüksek refraktif değişim ve göz yaşı bozukluklarına çok duyarlıdır. Buna ek olarak, görüntü işleme ve analizi otomatik tekniklerin eksikliğinde zaman alıcı işlemlerdir.

Adaptif optik cihazlarının büyük çoğunluğu özel olarak oluşturulmuş olduğundan, bu görüntüleme sistemlerine erişim sınırlı kalmaktadır. Ancak, optiklerde ve yazılımda gelecek gelişmeler ile daha fazla ticari sistemler mevcut hale gelebile-

cektir. Adaptif optik, klinik bir araç olarak histopatolojik anlayışa yeni bir seviye vermeyi vaad etmektedir.

SONUÇ

Adaptif optik, hücresel ölçü üzerine canlı retinanın dinamiklerini çalışabilme yeteneğimizi kökten değiştiren, gelişmekte olan bir teknolojidir. Adaptif optikte klinik uygulamalar henüz başlangıç aşamasındadır. Yakın gelecekte, adaptif optik görüntüleme yapısal-fonksiyonel ilişkiyi aydınlatmaya, zamanla patolojilerin gelişimini ortaya çıkarmaya ve retinal sağlığı koruma ve iyileştirmek amacıyla uygun bir şekilde yönetimini daha iyi anlamamıza yönelik umut verici görünmektedir.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Applegate RA. Glenn Fry award lecture 2002: Wavefront sensing, ideal corrections and visual performance. *Optom Vis Sci.* 2004;81:167-177.
2. Hayashi K, Yoshida M, Hayashi H. Correlation of higher-order wavefront aberrations with visual function in pseudophakic eyes. *Eye (Lond).* 2008;22:1476-1482.
3. Seyedahmadi BJ, Vavvas D. In vivo high-resolution retinal imaging using adaptive optics. *Semin Ophthalmol.* 2010;25:186-191.
4. Pircher M, Zawadzki RJ, Evans JW, et al. Simultaneous imaging of human cone mosaic with adaptive optics enhanced scanning laser ophthalmoscopy and high-speed transversal scanning optical coherence tomography. *Opt Lett.* 2008;33: 22-24.
5. Zawadzki RJ, Jones SM, Olivier SS, et al. Adaptive-optics optical coherence tomography for high-resolution and high-speed 3D retinal in vivo imaging. *Opt Express.* 2005;13:8532.
6. Miller DT, Kocaoglu OP, Wang Q, et al. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye (Lond).* 2011;25:321-330.
7. Babcock HW. The possibility of compensating astronomical seeing. *Publ Astron Soc Pac.* 1953;65:229-236
8. Liang J, Williams DR, Miller DT. Supernormal vision and high-resolution retinal imaging through adaptive optics. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 1997;14:2884-2892.
9. Lombardo M, Serrao S, Devaney N, et al. Adaptive Optics Technology for High-Resolution Retinal Imaging. *Sensors.* 2013;13:334-366.

10. Jacob J, Paques M, Krivosic V, et al. Comparing Parafoveal Cone Photoreceptor Mosaic Metrics in Younger and Older Age Groups Using an Adaptive Optics Retinal Camera. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48:45-50.
11. Roorda A, Williams DR. The arrangement of the three cone classes in the living human eye. *Nature*. 1999;397:520-522.
12. Hofer H, Carroll J, Neitz J, et al. Organization of the human trichromatic cone mosaic. *J Neurosci*. 2005;25:9669-9679.
13. Talcott KE, Ratnam K, Sundquist SM, et al. Longitudinal study of cone photoreceptors during retinal degeneration and in response to ciliary neurotrophic factor treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:2219-2226.
14. Scoles D, Sulai YN, Langlo CS, et al. In vivo imaging of human cone photoreceptor inner segments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55:4244-4251.
15. Dubra A, Sulai Y, Norris JL, et al. Noninvasive imaging of the human rod photoreceptor mosaic using a confocal adaptive optics scanning ophthalmoscope. *Biomed Opt Express*. 2011;2:1864-76.
16. Pinhas A, Dubow M, Shah N, et al. In vivo imaging of human retinal microvasculature using adaptive optics scanning light ophthalmoscope fluorescein angiography. *Biomed Opt Express*. 2013;4:1305-1317.
17. Chui TY, Dubow M, Pinhas A, et al. Comparison of adaptive optics scanning light ophthalmoscopic fluorescein angiography and offset pinhole imaging. *Biomed Opt Express*. 2014;5:1173-1189.
18. Tam J, Dhamdhare KP, Tiruveedhula P, et al. Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9257-9266.
19. Chui TY, Pinhas A, Gan A, et al. Longitudinal imaging of microvascular remodelling in proliferative diabetic retinopathy using adaptive optics scanning light ophthalmoscopy. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2016;36:290-302.
20. Chen MF, Chui TY, Alhadeff P, et al. Adaptive optics imaging of healthy and abnormal regions of retinal nerve fiber bundles of patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56:674-681.
21. Ramaswamy G, Lombardo M, Devaney N. Registration of adaptive optics corrected retinal nerve fiber layer (RNFL) images. *Biomed Opt Express*. 2014;5:1941-1951.
22. Takayama K, Ooto S, Hangai M, et al. High-resolution imaging of the retinal nerve fiber layer in normal eyes using adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *PLoS One*. 2012;7:e33158.
23. Hood DC, Chen MF, Lee D, et al. Confocal adaptive optics imaging of peripapillary nerve fiber bundles: implications for glaucomatous damage seen on circumpapillary OCT scans. *Transl Vis Sci Technol*. 2015;4:12.
24. Akkoyun İ. Yaşa Bağlı Makula Dejenerasyonu Sınıflandırma ve Patogenezi. *Turk J Ophthalmol*. 2014;44:476-480.
25. Morgan JI, Dubra A, Wolfe R, et al. In vivo autofluorescence imaging of the human and macaque retinal pigment epithelial cell mosaic. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1350-1359.
26. Rossi EA, Rangel-Fonseca P, Parkins K, et al. In vivo imaging of retinal pigment epithelium cells in age related macular degeneration. *Biomed Opt Express*. 2013;4:2527-2539.
27. Varma R, Quigley HA, Pease ME. Changes in optic disk characteristics and number of nerve fibers in experimental glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:554-559.
28. Sredar N, Ivers KM, Queener HM, et al. 3D modeling to characterize lamina cribrosa surface and pore geometries using in vivo images from normal and glaucomatous eyes. *Biomed Opt Express*. 2013;4:1153-1165.
29. Akagi T, Hangai M, Takayama K, et al. In vivo imaging of lamina cribrosa pores by adaptive optics scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:4111-4119.
30. Ivers KM, Sredar N, Patel NB, et al. In vivo changes in lamina cribrosa microarchitecture and optic nerve head structure in early experimental glaucoma. *PLoS One*. 2015;10:e0134223.