

Arka Kapsül Bulanıklığı - (I) Fیزیopatoloji

POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION - (I) PHYSIOPATHOLOGY

Ümit Übeyt İNAN*, Faruk ÖZTÜRK**

* Yrd.Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları AD, AFYON

Özet

Günümüzde modern katarakt cerrahisi sonrası en sık karşılaşılan sorun zamanla arka kapsülün bulanıklaşmasıdır (AKB). İkincil katarakt olarak da ifade edilen AKB hastalarda kamaşma ve görme keskinliğinin düşmesine yol açar. Bu yazıda AKB'nin insidansı, AKB'nin tipleri, etkileyen faktörler ve oluşum mekanizmaları sunulmuştur. AKB'ni etkileyen faktörlerin ve fiziopatolojisinin bilinmesi sık karşılaşılan bu komplikasyonların anlaşılması ve önlenmesine yönelik çalışmalara yol gösterici olması açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Katarakt cerrahisi,
Arka kapsül bulanıklığı, Fیزیopatoloji

T Klin Oftalmoloji 2001, 10:41-48

Summary

The most frequently encountered problem after extracapsular cataract surgery is posterior capsule opacification (PCO). PCO leads to patients suffering from glare and reduce in visual acuity. In this article, the incidence of PCO, the factors influencing PCO, types of PCO, and pathogenesis and cells of origin of PCO were reviewed.

Knowledge of physiopathology of PCO and factors influencing formation of this undesirable situation may have important role in the understanding and prevention of PCO.

Key Words: Cataract surgery,
Posterior capsule opacification, Physiopathology

T Klin J Ophthalmol 2001, 10:41-48

Günümüzde modern katarakt cerrahisinin en sık komplikasyonu arka kapsül bulanıklığıdır (AKB) (1-5). AKB lens arka kapsülünün cerrahi sonrası zamanla saydamlığını kaybetmesidir. Sekonder katarakt, after katarakt, kapsüller fibrozis ve epitelial inciler olarak da ifade edilmektedir. Arka kapsülün saydamlığını kaybetmesi kapsülün bizzat kendi yapısındaki değişikliklere bağlı olmayıp cerrahi sonrası kalan lens epitel hücrelerinin (LEH) çoğalması ve göçmesi ile olmaktadır. AKB'ne lens desantralizasyonu da eşlik edebilir (2,5-8).

Klinik ve İnsidans

AKB, genellikle görsel aksın direkt engellen-

mesi ile görme keskinliğinin düşmesine neden olur. AKB'na neden olan proliferatif LEH'leri mekanik güçlere bağlı indirekt komplikasyonlara da yol açar. Arka kapsülde çizgilenmeler ve kıvrımlar veya traksiyonun sebep olduğu GİL malpozisyonu görülebilir. Görsel semptomlar AKB miktarına göre değişiklik gösterebilir. Hastanın ciddi AKB olmasına rağmen çok az şikayeti olabilir. Öte yandan bazı hastalar küçük opasitelerde bile şikayetçi olabilirler.

AKB insidansının 5 yıllık takip sonunda %18.4 ile %50 arasında olduğu bildirilmiştir (2,9-17). Cerrahi sonrası bulanıklaşma zamanı olarak 3 aydan 4 yıla kadar değişen ortalama 26 aylık bir süre bildirilmektedir (17).

AKB oluşumu ile yaş arasında bir ilişki olup, hasta ne kadar yaşlı ise AKB insidansı da o kadar düşüktür (11,18). AKB insidansı 40 yaş üzerinde %37, altında %70 olarak bildirilmiştir (13). İki yaşından küçük çocuklarda AKB, %95.8 oranında bildirilmiştir (19).

Geliş Tarihi: 21.08.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ümit Übeyt İNAN
Dumlupınar Mah. Turabi Cad
Tütüncü Apt. B Blok No:4/7, AFYON

Lens Embriyoloji ve Histolojisi

Yüzey ektodermin nöroektodermal optik vezikül ile teması lens oluşumunu uyarır. Kimyasal bir indüklemeye süreci, yüzeysel ektodermal hücrelerin lens vezikülüne dönüşümüne neden olur. Lens vezikülü PAS pozitif bir membrana sahiptir ve bu membran gelecekte lens kapsülünü oluşturur. Önceden arka kapsülü sıralayan lens epitel hücreleri öne doğru ilerler. Bu embriyonik evreden sonra lensin arka kapsülünü sıralayan epitel hücreleri görülmez (20-24).

Histolojik olarak lens kapsülü, lensin etrafını tamamen saran ve hücreli yapısı olmayan bir membran olarak görülür. Lens epitelinin salgıladığı bir ürün olup PAS-pozitif bir bazal membrandır. Kapsül metabolik bir bariyer olarak fonksiyon görür ve akomodasyon sırasında lensin şekillenmesinde rol oynar.

Lens kapsülü vücuttaki en kalın bazal membrandır. Kapsülün ön tarafta daha kalın olduğu gösterilmiştir (20). Cerrahi sonrası ön kapsül kalıntısı, ekvator kapsülü ve arka kapsül periferi, geriye kalan epitel hücrelerini sarar. Bu hücreler lensin i-yileşme süreci sırasında organize oldukları için sıklıkla fibröz metaplaziye uğrarlar. Bu AK G İL'nin kapsül cebi içinde iyi fikse olmasını sağlar ve aynı zamanda ekvatoradaki kapsüller yırtıklarının kapanmasını hızlandıran bir skatris oluşturur.

AKB bulunan gözlerde gerçek kollajen oluşumu gösterilmiş ve hücreli konsantrasyonun gerçek bir fibröz metaplazi veya psödo fibröz bir metaplazi olduğu ileri sürülmüştür (12,23,24).

Normal lenste epitel, ön yüz, ekvatoryal bölge ve ekvatoryal lens kavsi ile sınırlıdır ve iki farklı biyolojik zona ayrılabilen tek sıra küboidal hücrelerden oluşmuştur (25).

Ön lens kapsülüne karşılık gelen ön santral zon, minimal mitotik aktivitesi olan epitel hücrelerinden ibarettir. Bununla birlikte inflamasyon, travma gibi bazı bozukluklarda ön subkapsüler epitelyal plak oluşabilir (26,27). Ön epitel hücrelerinin primer cevap tipi çoğalmaları ve fibröz metaplaziye uğrayarak fibröz doku oluşturmalarıdır. Santraldeki ön epitelyal hücreler cerrahi sırasında sıklıkla opak hale gelir. Bu muhtemelen hücrelere mekanik travmaya ve irrigasyon solüs-

yonlarının kullanımına bağlıdır. Cerrahi sırasında santralde ön kapsülün eksizyonu (ant. kapsulektomi) bu hücreler ortadan kaldırılır (8,28-30). Nishi (31-34) lens hücrelerinin ortadan kaldırılması için ön kapsülün cilalanmasını tavsiye etmiştir.

İkinci zon, ön lens hücrelerinin devamı olan ve ekvatoryal lens kavsiyi oluşturan hücrelerden ibarettir. Otoradyografi ile bu zondaki epitel hücrelerinin çok hızlı çoğalabildikleri gösterilmiştir (25). Bu bölgedeki hücre bölünmesi ve çoğalması oldukça aktiftir. Hücreler enzimce zengindir ve yoğun protein metabolizmaları vardır. Bu bölgede sürekli olarak yeni lens lifleri üretilir.

Wedl hücreleri ekvatoryal bölgeden arkaya doğru göç eden büyük yuvarlak epitel hücreleridir (35). Klinik olarak bunlar arka subkapsüler katarakta (ASK) görülürler (35). Bazen bunları arka kapsülden tamamen kaldırmak mümkün olmayabilir ve bu da erken postoperatif dönemde YAG kapsülotomi gerektiren AKB'na yol açar.

Klinik açıdan çok fazla tanınmamakla beraber aslında katarakt cerrahisi morfolojik bir tanımlama olan Soemmerring halkası ile sonuçlanır (36). Ön lens kapsülü perforasyon olduğunda santral kortikal materyalin rezorbe olup periferde kapsül cebi içinde rezidü kalan korteks materyalinin görünümü Soemmerring halkası olarak tanımlanmıştır. Günümüzde Soemmerring halkasının en sık nedeni cerrahi sonrası kapsül cebi içinde LEH ve kortikal materyalin kalmasıdır.

AKB'ni Etkileyen Patolojiler

Psödoeksfoliasyon

AKB'nin psödoeksfoliasyon sendromunda on kat daha sık olduğu bildirilmiştir (1,20,21). Bunun nedeni inflamasyona ve aynı zamanda bu gözlerde yetersiz pupil dilatasyonu nedeniyle tam korteks temizliğinin yapılamamasına bağlanabilir. Bu vakalarda zonüllerin hassas ve dayanıksız olması nedeniyle arka kapsülün bütünlüğünü bozmamak için periferdeki korteks parçalarını çıkarmaya uğraşmaktan kaçınılmaktadır. Eksfoliasyon sendromu olan gözlerde GİL yüzeyinde hücre depozitleri, posterior sineşi ve GİL önünde fibrin gibi post-

operatif reaksiyonların daha fazla geliştiği bilinmektedir (37). Bu hastalarda heparinle kaplı GİL kullanılmasının AKB insidansını düşürdüğü gösterilmiştir (38).

Diabetes Mellitus

Diabetin AKB üzerinde bir etkisi olup olmadığı kesin olarak açık olmamakla beraber özellikle retinopatili diabetiklerde, AKB sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (10,39). Birinci ve ark. (40), AKB gelişiminde diabetin belirleyici bir faktör olmadığı görüşüne varmışlardır.

Üveit

Üveitli hastalarda katarakt cerrahisi sonrası AKB sıklığının daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bunun nedeni bu hastalarda ameliyat yaşının daha küçük olmasına bağlanmış ancak üveitin de AKB için bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (41). Khrishna ve ark. (42) EKKE+AK GİL uygulanan üveitli hastaların uzun süreli takiplerinde AKB oranını %58 olarak tespit etmişlerdir.

AKB Tipleri

Fibrozis Tipi AKB

Fibrozis tipi AKB için primer hücre kaynağının ön epitel hücreleri olduğu bildirilmiştir (23). Epitel hücreleri kontraktıl elemanlar içeren ve arka kapsülde buruşukluğa yol açan myofibroblastik hücrelere farklılaşabilmektedirler (43).

Klinik olarak fibrozis tipi AKB, epitelyal incilerden daha çabuk (2-6 ay) görülürler (44). Tek sıra ön epitel hücreleri GİL optiğinin arkasındaki boşluğa doğru ilerleyebilir. Çoğu vakada bu hücre tabakası opaklaşmaz ve görme keskinliğini düşürmez. Bununla birlikte ortamın opasitesine neden olacak kadar çok sayıda hücre birikirse fibrozis tipi AKB nadir de olsa görme kaybına neden olabilir. Ayrıca yeni oluşan fibrositlerin kontraktıl yapısına bağlı olarak arka kapsülde buruşma meydana gelir (16,23,43). Arka kapsüldeki buruşukluk, Maddox rod etkisi ve kamaşma gibi görsel bozukluklara neden olur. Membran ne kadar kalınsa görsel aberasyon o kadar fazladır ve Nd:YAG kapsülotomide daha fazla güçlük olur.

İnci Tipi AKB

Elschnig hücreleri 1901'de Hirschberg,

1911'de Elschnig tarafından tanımlanmıştır (1). Her birinin büyüklüğü 40-120 mm olup, 2 mm çapına kadar büyüyebilir. Tek tek ortaya çıkabilir ve kaybolabilirler. Saydam olan bu küreler görme keskinliğini ciddi olarak düşürürler. Elektron mikroskopik incelemesinde bu kürelerin geniş ekstrasellüler vakuollerden oluştuğu, faz kontrast incelemelerde de bu kürelerin görünümünde sürekli bir değişiklik olduğu görülmüştür (45).

Ekvatoryal zondaki mitotik hücrelerinin, ASK oluşturmak üzere arkaya doğru ilerleyen tipik Wedl hücrelerinin kaynağı olduğu bilinmektedir (35). Aynı ekvatoryal hücreler büyük ihtimalle cerrahi sonrası epitelyal incileri oluşturmak üzere arka kapsüle doğru büyüme eğilimi göstermektedir. Çünkü cerrahi sonrası gelişen epitelyal inciler histolojik olarak ASK'daki Wedl hücrelerine benzerdir.

Ekvatoryal forniks içinde iyileşme süreci sırasında GİL haptiklerini çevreleyen fibröz bir enkapsülasyon oluşur. Bu aynı zamanda ekvatoryal hücrelerin de fibröz tipi AKB oluşumunda rol oynayabildiği ve miks tipte (inci ve fibröz) kapsül bulanıklığı geliştirebildiğini gösterir.

Erken fibrozisin, GİL ile arka kapsül arasında kapatarak veya arada bariyer etkisi göstererek uzun süreli inci oluşumuna karşı koruyucu bir etki göstermesi mümkündür. Postoperatif ilk yıl içindeki AKB'nin ana sebebi myofibroblastik metaplazidir. Postoperatif 16 aydan önce inci oluşumu nadirdir (15,46).

Likefiye AKB

Son zamanlarda kapsüloreksis yapılan gözlerde yeni bir AKB tipi bildirilmiştir. Miyake ve ark. (47) 41 hastada fakoemülsifikasyon ve AK GİL sonrası likefiye sekonder katarakt bildirmişlerdir. Likefiye sekonder katarakt, kapsüloreksis ile oluşturulan anterior kapsül açıklığı lens optiği ile kapandığında posterior lens kapsülü ile lens optiği arasında biriken likefiye sütümsü beyaz bir madde ile karakterizedir (47).

Posterior Kapsüler Plak

Plak şeklindeki AKB, genellikle cerrahi sırasında fark edilir ve matür katarakt ve ASK'larda daha sık görülmektedir. İlk bir yıl

inde görmeyi önemli ölçüde bozmazlar. Ancak küçük bir kısmı kalındır ve görmeyi önemli oranda etkilerler. Kataraktı uzun süre bekleyenlerde özellikle görüldüğü belirtilmektedir. Lens epitelinin psödo-fibröz metaplazisi ve arkaya doğru migrasyonundan kaynaklanmaktadır (48).

AKB'nin Patogenezi ve Orijinindeki Hücreler

LEH Migrasyon ve Proliferasyonu

Yapılmış olan çok sayıda deneysel in vivo ve in vitro çalışmalarla AKB'nin patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır (43,45,49-55). AKB'na sıklıkla cerrahi sonrası kapsül içinde yerinde kalan veya rejenere LEH'lerinin çoğalması sebep olmaktadır (12,43,56-58). Bu hücrelerin görme aksından uzakta, lens periferinde bulunmaları Soemmerring halkası denen opasifikasyona neden olur. Bu halka görme keskinliğini etkilemez, ancak hücrelerin buradan kurtulup görme aksına doğru çoğalması ve göçü ile görme keskinliği önemli derecede düşer.

Bakiye lens hücrelerinin çoğalması, göçü, metaplazisi ve kesifleşmesine neden olan mekanizmalar multifaktöryeldir ve hala tam anlaşılammıştır. Bu hücreler çoğaldıklarında ve arka kapsül üzerine yürüdüklerinde meydana gelen opasite, genellikle bir veya iki morfolojik şekilden birini veya ikisinin karışımı bir şekli alır. Fibrozis tipi AKB ön epitel ile ilişkili iken inci tipi AKB ekvatoryal epitel ile ilişkili olarak gelişmektedir (5,12,16,23,25,35,43).

LEH Dejenerasyonu

Tavşan modelinde kesifleşmiş arka kapsül üzerinde dejenere olmuş lens epitel hücreleri ve artıklar görülmüştür. Dejenere epitel hücre artıklarını yutan makrofajlar sitokin salgılar ve bu sitokinlerin bazısının rezidüel epitel hücrelerini uyarması mümkündür. Makrofajlara cevap olarak, LEH'leri AKB'ye neden olan ekstrasellüler matriks oluşturur (59).

LEH Proliferasyonunun Modülasyonu

Kontakt İnhibisyon Kaybı

Normal lens kortikal lifleri LEH'lerinden orijin alan yüksek diferansiye hücreler olup mitotik

aktiviteleri yoktur, ancak lens hücreleriyle kontakt halindedirler. Bu lifler lens epitel hücrelerine inhibitör sinyaller ulaştırıyor olabilirler ve katarakt cerrahisi ile bu kortikal liflerin ortadan kaldırılması bahsedilen kontaktın kalkmasına ve dolayısı ile inhibitör etkinin ortadan kalkmasına neden olabilir (60).

PGE₂, Sitokin, İntegrin ve Diğer Faktörler

Lens hücre proliferasyonunun cerrahi sırasında ve sonrasında ön segment inflamasyonunun veya kan aköz bariyerinin bozulmasının süresi ve ciddiyeti ile direkt ilişkili olduğunu gösteren histolojik bulgular vardır (61,62).

İnflamatuvar mediatörlerin salınımı ve kompleman aktivasyonu hücrelerin proliferasyonunu uyurabilir (61,62). İnterlökin 1 (IL-1), doku nekroz faktörü ve interlökin 6 gibi bazı sitokinler büyüme faktörleri gibi davranabilirler. IL-1, IL-1 reseptör antagonisti, transforming growth faktör β_2 ve basic fibroblast growth faktör gibi sitokinlerin katarakt cerrahisi sonrası rezidüel lens epitel hücre çoğalmasında önemli rol oynayabileceği gösterilmiştir (63-65).

β integrinler, intersellüler adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve CD44 gibi hücre adezyon moleküllerinin lens hücrelerinin kapsül ekstrasellüler matriksine adezyonlarında rol oynayabilecekleri bildirilmiştir (66). İntraoküler inflamasyon ile AKB arasında bir ilişki bulunmadığı da bildirilmiştir (67).

Doku kültürü çalışmalarında arka kapsülün α -düz kas aktini (α -SMA) içerdiği ve AKB'da arka kapsülde görülen kırışıklıktan sorumlu olabileceği düşünülmüştür (68). Ayrıca, aköz hümörde cerrahi sonrası proliferatif özellik bulunduğu, aközde bulunan b-FGF'nin proliferatif etkiye sahip olduğu, TGF- β 'nin ise inhibitör özellikte olduğu; katarakt ameliyatlarından sonra bu iki faktör arasında dengenin bozulup TGF- β 'nin konsantrasyonunun düştüğü bunun da LEH proliferasyonunu stimüle ettiği ortaya atılmıştır (65). TGF- β 'nin LEH farklılaşmasını sağlayarak a-SMA ve kollajen tipi 1-3 proteinlerinin üretimine yol açtığı bilinmektedir (69). Bu proteinler normal lens hücrelerinde önemli miktarlarda bulunmazlar. Ancak belli kataraktlarda ve AKB'ne yol açan hücrelerde tespit edilmiştir (68,70).

Hücre büyümesi, çoğalması ve diferansiyasyonu için gerekli olan ve demir bağlama proteini olan Transferrin (Tf), serum proteini olup intraoküler çözünebilen proteinlerin %25'ini oluşturur. Tf lens tarafından da sentezlenir ve salgılanır. Doku kültür çalışmaları ile sekonder katarakta yüksek konsantrasyonlarda bulunması arka kapsül kesafeti oluşumunda yer alan faktörlerden biri olduğunu düşündürmektedir (71).

Ekstrasellüler matriks-integral membran glikoproteinlerinden bir 3-sülfoglukoronik asit olan HNK-1 epitopu sadece korpus siliyarenin bağ dokusu tabakası, irisin arka pigmenter tabakası, her iki siliyer epitelde ve lensin zonüler tabakasında bulunur. HNK-1 epitopunun kesif arka kapsül üzerinde de görülmesi AKB patogenezinde birçok faktörün rol oynadığını göstermektedir (72).

Hücre Presipitatları ve Membranlar

Katarakt cerrahisi sırasında kan aköz bariyeri bozulur ve inflamatuvar hücre, mediatör, protein, fibrin, pigment ve eritrosit gibi bazı materyaller salınır (44,61,62,73-75). Cerrahi sonrasında bazen geçici bir fibrin reaksiyonu meydana gelir ve klinik olarak sıklıkla masumdur. Makrofaj, dev hücreler, fibrositler ve kronik inflamatuvar hücreler GİL ön veya arka yüzeyinde ve kapsül cebi içinde birikebilir (76). Bu presipitatlar tam lens optiğinin arkasında ince saydam, diffüz veya punktat opasitelere, bazen de arka kapsülde ince kırışıklıklara neden olabilir. Bunlar sıklıkla fibrozis tipi AKB olarak nitelenir, ancak çoğu vakada klinik olarak önemli değildir. Bununla birlikte bazı vakalarda presipitatlar yoğunluk ve yerleşimine bağlı olarak görsel problemlere neden olabilirler (1).

Bazı hastalarda görülebilen peripsödofakik membranlar "cocoon membranı" olarak adlandırılır (77). İnflamatuvar debrilerin veya kanama sonrası kan yıkım ürünlerinin organizasyonunun bir sonucu olarak dağılmış hücrelerin fibröz metaplazisiyle oluşurlar (77,78). Retrokorneal fibröz membranlar veya GİL önü, üstü veya çevresinde membranlar oluşabilir (77,79). AKB'nin oluşumuna katkıda bulunan hücreler arasında ön uvea hücrelerinin önemli yer tuttuğu öne sürülmüştür (49). Cocoon membran oluşumunda uveal hücrelerin de rol oynadıkları bilinmektedir (79).

Hemoraji, AKB'nin önemli bir sebebi olabilir. GİL implantasyonu sonrası ön segment kanamasının en yaygın sebebi yara yerinden veya GİL sürtünmesiyle irise direkt travmadan kaynaklanan kanama olup bazen üveit-glokom-hifema (UGH) sendromuna yol açar (2). Arka kamara lensinin özellikle haptığı siliyer sulkus fiksasyonu olduğunda uveal dokuya direkt teması veya sürtünmesiyle mikrohifema oluşabilir (2,78,80,81).

İnflamatuvar hücreler, makrofaj, pigment ve diğer debrilerin birikimine daha dirençli optik yüzeyi oluşturmak amacıyla yüzeyi modifiye GİL tipleri üzerinde çalışılmaktadır (82-87). Yüzey modifikasyonu normalde hidrofobik bir PMMA yüzeyi nispeten hidrofilik yapılabilir ve hücrelerin GİL üzerinde birikme afiniteleri ve lens yüzeyinin tutuculuğu azaltılabilir. Yüzey modifikasyonunun akut postoperatif dönem sırasında GİL üzerinde hücresel yoğunluğun şiddetini azalttığı gösterilmiştir.

Lokalize Endoftalmi

Postoperatif lokalize endoftalmi cerrahi sonrası gelişen uzun süreli bir enfeksiyondur ve klinik olarak AKB görünümüne neden olabilir. Son zamanlarda persistan ve genellikle de hafif dereceli postoperatif üveit sebebi olarak tanınmıştır. Lens kapsül cebi içinde sekestre olan *Propionibacterium acnes* gibi bazı mikroorganizmaların sebep olduğu gösterilmiştir (88-93). Organizmalar ve beraberindeki inflamatuvar reaksiyon AKB'ni taklit eden beyaz presipitat ve plaklara neden olabilirler. Nd:YAG lazer ile yapılan posterior kapsülotomi sırasında oluşan defektin kapsül içindeki organizmaların vitreus içine geçişine izin verdiği bildirilmiştir (94).

KAYNAKLAR

1. Apple DJ, Solomon KD, Tetz MR, Assia EI, Holland EY, Legler UFC, Tsai JC, Castaneda VE, Hoggatt JP, Kostick AMP. Posterior Capsule Opacification. *Surv Ophthalmol* 1992; 37;2:73-116.
2. Apple D, Mammalis N, Loftfield K, et al. Complications of intraocular lenses. A historical and histopathological review. *Surv Ophthalmol* 1984; 29:1-54.
3. Mc Donnell P, Patel W, Green W. Comparison of intracapsular and extracapsular cataract surgery: Histopathologic study of eyes obtained postmortem. *Ophthalmology* 1985; 92:1208-25.
4. Kraff M, Sanders D, Jampol L, Lieberman H. Effect of pri-

- mary capsulotomy with extracapsular surgery on the incidence of pseudophakic cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:166-70.
5. Hansen S, Tetz M, Solomon K, et al. Decentration of flexible loop posterior chamber intraocular lenses in a series of 222 postmortem eyes. *Ophthalmology* 1988; 95:344-9.
 6. Hansen S, Solomon K, McKnight G, et al. Posterior capsular opacification and intraocular lens decentration: Part I. Comparison of various posterior chamber lens designs implanted in the rabbit model. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14:605-13.
 7. Davison J. Analysis of capsular bag defects and intraocular lens positions for consistent centration. *J Cataract Refract Surg* 1986; 12:124-9.
 8. Assia E, Apple D, Barden A, et al. An experimental study comparing various anterior capsulectomy techniques. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:642-7.
 9. Frezzotti R, Caporossi A. Pathogenesis of posterior capsule opacification. Part I. Epidemiological and clinicostatistical data. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16:347-52.
 10. Krupsky S, Zalish M, Oliver M, Pollack A. Anterior segment complications in diabetic patients following extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation. *Ophthalmic Surg* 1991; 22:526-30.
 11. Malzman BHaupt E, Notis C. Relationship between age at the time of cataract extraction and time interval before capsulectomy for posterior capsule opacification. *Ophthalmic Surg* 1989; 20:321-4.
 12. McDonnell P, Zarbin M, Green W. Posterior capsule opacification in pseudophakic eyes. *Ophthalmology* 1983; 90:1548-53.
 13. Moisseiev J, Bartov E, Schochat A, et al. Long term study of the prevalence of capsular opacification following extracapsular cataract extraction. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15:531-3.
 14. Nishi O. Incidence of posterior capsule opacification in eyes with and without posterior chamber intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1986; 12:519-22.
 15. Percival SPB, Setty SS. Analysis of the need for secondary capsulotomy during a five year follow-up. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14:379-82.
 16. Sterling S, Wood T. Effect of intraocular lens convexity on posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1986; 12:655-7.
 17. Whelmus K, Emery J. Posterior capsule opacification following phacoemulsification. *Ophthalmic Surg* 1980; 11:264-7.
 18. Mackool R, Chatiawala H. Pediatric cataract surgery and intraocular lens implantation. A new technique for preventing or exciting postoperative secondary membranes. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:62-6.
 19. Knight-Nanan D, O'Keefe M, Bowell R. Outcome and complications of intraocular lenses in children with cataract. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:730-6.
 20. Weale R. Senile cataract: The case against light. *Ophthalmology* 1983; 90:420-3.
 21. Assia E, Apple D, Tsaj J, Morgan R. Mechanism of radial tear formation and anterior capsulectomy techniques. *Ophthalmology* 1991; 98:432-7.
 22. Assia E, Apple D, Tsaj J, Lim E. The elastic properties of the lens capsule in capsulorhexis. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:628-32.
 23. Font R, Brownstein S. A light and electron microscopic study of anterior subcapsular cataracts. *Am J Ophthalmol* 1974; 78:972-84.
 24. McDonnell P, Stark W, Green W. Posterior capsule opacification: A specular microscopic study. *Ophthalmology* 1984; 91:853-6.
 25. Mikulicich A, Young R. Cell proliferation and displacement in the lens epithelium of young rats injected with tritiated thymidine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1963; 2:344-54.
 26. Fagerholm PP, Philipson BT. Human traumatic cataract II. A transmission electron microscopy and extracellular tracer study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18:1160-71.
 27. Fagerholm P, Lundevall E, Trocme S, Wroblewski R. Human and experimental lens repair and calcification. *Exp Eye Res* 1986; 43:965-72.
 28. Gimbel H, Neuhann T. Development, advantages and methods of the continuous circular capsulorhexis technique. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16:31-7.
 29. Hara T, Hara T. Clinical results of endocapsular phacoemulsification and complete in-the-bag intraocular lens fixation. *J Cataract Refract Surg* 1987; 13:279-86.
 30. Miyake K. Punch for removal of anterior lens capsule. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:859-60.
 31. Nishi O. Intercapsular cataract surgery with lens epithelial cell removal Part I: Without capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15:297-300.
 32. Nishi O. Intercapsular cataract surgery with lens epithelial cell removal Part II: Effect on prevention of glibrous reaction. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15:301-3.
 33. Nishi O. Removal of lens epithelial cells by ultrasound in endocapsular cataract surgery. *Ophthalmic Surg* 1987; 18:577-80.
 34. Nishi O, Nishi K. Intercapsular cataract surgery with lens epithelial cell removal Part II: Long-term follow-up of posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:218-20.
 35. Streeten B, Eshaghian J. Human posterior subcapsular cataract. A gross and flat preparation study. *Arch Ophthalmol* 1987; 96:1653-58.
 36. Kappelhof J, Vrensen G, Vester C, et al. The ring of Soemmerring in the rabbit: A scanning electron microscopic study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 23:111-20.
 37. Küchle M, Amberg A, Martus P, Nguyen NX, Naumann GOH. Pseudoexfoliation syndrome and secondary cataract. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:862-6.

- 38.Zetterström C. Incidence of posterior capsule opacification in eyes with exfoliation syndrome and heparin-surface-modified intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19:344-7.
- 39.Ionides A, Dowler JGF, Hykin PG, Rosen PH, Hamilton AM. Posterior capsule opacification following diabetic extracapsular cataract extraction. *Eye* 1994; 8:535-7.
- 40.Birinci H, Eyüpoğlu Ö, Acar E, Öge İ, Öge F. Pseudofakide Arka Kapsül Kesafeti Gelişimine Diabetin Etkisi. *MN Oftalmoloji* 1998; 5:236-9.
- 41.Dana MR, Chatzistefano K, Schaumberg DA, Foster S. Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1997; 104:1387-94.
- 42.Krishna R, Meisler DM, Lowder CY, Estafanous M, Foster RE. Long-term follow-up of extracapsular cataract extraction and posterior chamber intraocular lens implantation in patients with uveitis. *Ophthalmology* 1998; 105:1765-69.
- 43.Kappelhof JP, Vrensen GFJM. The pathology of after-cataract. A minireview. *Acta Ophthalmol* 1992; (Suppl 205):13-24.
- 44.Nishi O. Fibrinous membrane formation on the posterior chamber lens during the early postoperative period. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14:73-7.
- 45.Fagerholm P. On the formation of Elschnig's pearls: A tissue culture study of degenerating rat lens epithelium. *Acta Ophthalmol* 1980; 58:963-70.
- 46.Hansen T, Otland N, Corydon L. Posterior capsule fibrosis and intraocular lens design. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14:383-6.
- 47.Miyake K, Ota I, Miyake S, Horiguchi M. Liquefied after cataract: A complication of continuous curvilinear capsulorhexis and intraocular lens implantation in the lens capsule. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:429-35.
- 48.Peng Q, Hennig A, Vasavada AR, Apple DJ. Posterior capsular plaque: A common feature of cataract surgery in the developing world. *Am J Ophthalmol* 1998; 125:621-6.
- 49.Blomstedt G, Fagerholm P, Gallo J, Philipson B. Aftercataract in the rabbit eye following extracapsular cataract extraction-a wound healing reaction. *Acta Ophthalmologica* 1987; 65(Suppl 182):93-9.
- 50.Fagerholm P, Philipson B. Formation of aftercataract by regeneration of human and rabbit lens epithelium in tissue culture. *Acta Ophthalmol* 1977; 55:362-71.
- 51.Gwon A, Enomoto H, Hoeowitz J, Garner M. Induction of de novo synthesis of crystalline lenses in aphakic rabbits. *Exp Eye Res* 1989; 49:913-26.
- 52.Gwon A, Gruber L, Mundwiler K. A histologic study of lens regeneration in aphakic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:540-7.
- 53.Jacop T, Humphry R, Davies E, Thompson G. Human retinal extract stimulates the proliferation of human lens epithelial cells. *Eye* 1988; 2 (Pt 3):304-8.
- 54.McDonnell P, Rowen S, Glaser B, Sato M. Posterior capsule opacification. An in vitro model. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1378-81.
- 55.Odrich MG, Hall SJ, Worgul BV, Trokel SL, Rini FJ. Posterior capsule opacification: Experimental analyses. *Ophthalmic Res* 1985; 17:75-84.
- 56.Jacop T, Humphry R, Davies E, Thompson G. Cytological factors relating to posterior capsule opacification following cataract surgery. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:659-63.
- 57.Jacop T. Human lens epithelial lens cells in culture: A quantitative evaluation of growth rate and proliferative capacity. *Exp Eye Res* 1987; 45:93-104.
- 58.Green W, Boase D. How clean is your capsule? *Eye* 1989; 3 (Pt 6):678-84.
- 59.Saika S, Miyamoto T, Kimura M, Ohmi S, Kiyomo O, et al. Degenerated lens epithelial cells in rabbit and human eyes after intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1396-98.
- 60.Rakic JM, Galand A, Vrensen GFJM. Separation of fibres from the capsule enhances mitotic activity of human lens epithelium. *Exp Eye Res* 1997; 64:67-72.
- 61.Miyake K. Blood-retinal barrier in long-standing aphakic eyes after extra-and intracapsular lens extractions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985; 222:232-3.
- 62.Miyake K, Asakura M, Kobayashi H. Effect of intraocular lens fixation on the blood-aqueous barrier. *Am J Ophthalmol* 1984; 98:451-5.
- 63.Nishi O, Nishi K, Fujiwara T, Shirasawa E, Ohmoto Y. Effects of the cytokines on the proliferation of and collagen synthesis by human cataract lens epithelial cells. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:63-8.
- 64.Nishi O, Nishi K, Ohmoto Y. Synthesis of interleukin-1, interleukin-6 and basic fibroblast growth factor by human cataract lens epithelial cells. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:852-8.
- 65.Wallentin N, Wickström K, Lundberg C. Effect of cataract surgery on aqueous TGF- β and lens epithelial cell proliferation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:1410-18.
- 66.Nishi O, Nishi K, Akaishi T, Shirasawa E. Detection of cell adhesion molecules in lens epithelial cells of human cataracts. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:579-85.
- 67.Lundgren B, Lundberg K, Torngren L. Lack of correlation between intraocular inflammation and posterior capsule opacification (AKO) in the rabbit eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 759.
- 68.Saxby L, Rosen E, Boulton M. Lens epithelial cell proliferation, migration and metaplasia following capsulorhexis. *Br J Ophthalmol* 1998; 82:945-52.
- 69.Hales AM, Schulz MW, Chamberlain CG, et al. TGF-b1 induces lens cells to accumulate α -smooth muscle actin, a marker for subcapsular cataracts. *Cur Eye Res* 1994; 13:885-90.
- 70.Frezzotti R, Caporossi A, Mastrangelo D. Pathogenesis of posterior capsule opacification: Part II. Histopathological and in vitro culture findings. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16:353-60.
- 71.Wormstone MI, Liu CSC, Rakic JM, Marcantonio JM, Vrensen GFJM, Duncan G. Human lens epithelial cell proliferation in a protein-free medium. *Invest Ophthalmol Vis*

- Sci 1997; 38:396-404.
72. Davitson MG, Harned J, Grimes AM, Duncan G, Wormstone IM, McGahan MC. Transferrin in after-cataract and as a survival factor for lens epithelium. *Exp Eye Res* 1998; 66:207-15.
73. Uusitalo M, Kivela T. The HNK-1 epitope in the pseudophakic and phakic eye and secondary cataract. *Acta Ophthalmol Scand* 1997; 75:516-9.
74. Champion R, Green W. Intraocular lenses: A histopathologic study of eyes, ocular tissues and intraocular lenses obtained surgically. *Ophthalmology* 1985; 92:1628-45.
75. Wolter J. Cytopathology of intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1985; 92:135-42.
76. Wolter J, Lichter P. Fibroblast-like cells on intraocular lens implants: Phagocytosing erythrocytes. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:641-5.
77. Yeo J, Jacobiec F, Pocomny K, et al. The ultrastructure of an IOL "cocoon membrane". *Ophthalmology* 1983; 90: 410-9.
78. Schaeffer A, Nalbandian R, Brigham D, et al. Epithelial downgrowth following wound dehiscence after extracapsular cataract extraction and posterior chamber lens implantation: Surgical management. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15:437-41.
79. Flach A. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992; 36:259-84.
80. Masket S. Pseudophakic posterior iris chafing syndrome. *J Cataract Refract Surg* 1986; 12:252-6.
81. Ohmi S, Takagishi C, Hashizume N, Saika S. In the bag hyphema after intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:755-8.
82. Eifrig D, Blatt P. "In the bag" Shearing intraocular lens implantation in a patient with multiple severe coagulopathies. *Ophthalmic Surg* 1982; 13:564-6.
83. Koch D, Samuelson S, Dimonie V. Surface analysis of surface-passivated intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:131-8.
84. Larsson R, Selen G, Formgren B, Holst A. Long-term stability of heparin surface-modified intraocular lenses in vivo. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:247-51.
85. Lungren B, Selen G, Spangberg M, Harfstrand A. Fibrinous reaction on implanted intraocular lenses: A comparison of conventional PMMA and heparin surface modified lenses. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:236-9.
86. Okada K, Tobari I. Postoperative cellular reaction on surface modified intraocular lenses in living human eyes. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:319-23.
87. Philipson B, Fagerholm P, Calel B, Grunge A. Heparin surface modified intraocular lenses: Three-month follow-up of a randomized, double-masked clinical trial. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:71-8.
88. Ygge J, Wenzel M, Philipson B, Fagerholm P. Cellular reaction on heparin surface-modified versus regular PMMA lenses during the first postoperative month: A double-masked and randomized study using specular microphotography. *Ophthalmology* 1990; 97:1216-24.
89. Meisler DM, Palestine AG, Vastine DW, et al. Chronic Propionibacterium endophthalmitis after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1986; 102:733-9.
90. Apple D, Mamalis N, Steinmetz R, et al. Phacoanaphylactic endophthalmitis associated with extracapsular cataract extraction and a posterior chamber intraocular lens. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:1528-32.
91. Carlson A, Koch D. Endophthalmitis following Nd:YAG posterior capsulotomy. *Ophthalmic Surg* 1988; 19:168-70.
92. Chien A, Raber I, Fischer D, et al. Propionibacterium acnes endophthalmitis after intracapsular cataract extraction. *Ophthalmology* 1992; 99:487-90.
93. Cusumano A, Busin M, Spitznas M. Mycotic infection of the capsular bag in postoperative endophthalmitis. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:503-5.
94. Tetz M, Apple D, Price FJ, et al. A newly described complication of neodymium:YAG laser capsulotomy: Exacerbation of an intraocular infection. *Arch Ophthalmol* 1987; 105:324-5.