

Arka Kapsül Bulanıklığı-(II) (Önleme Metodları)

POSTERIOR CAPSULE OPACIFICATION-(II) (THE MEANS OF PREVENTION)

Ümit Übeyt İNAN*, Faruk ÖZTÜRK**

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

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

Özet

Arka kapsül bulanıklığı (AKB) modern katarakt cerrahisi sonrası en yaygın görülen komplikasyondur. Sekonder katarakt olarak da ifade edilen ve hastanın görme keskinliğini düşüren AKB'ni engellemek için araştırmalar devam etmektedir. Günümüzde en geçerli tedavi Nd:YAG lazer kapsülotomidir. Bu yazıda AKB ni engellemek için önerilen yöntemler arasında yer alan cerrahi teknikle ilgili faktörler, göziçi lensi (GİL) dizayn ve materyali ile ilgili faktörler ve AKB'nin farmakolojik inhibisyonu sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Arka kapsül bulanıklığı,
Cerrahi teknikler,
Göziçi lens materyal ve dizaynı,
Farmakolojik inhibisyon

T Klin Oftalmoloji 2001, 10:49-60

Summary

The most frequently seen complication of today's cataract surgery is posterior capsule opacification(PCO). PCO reduces patient's vision and is also called as secondary cataract. The means of prevention of PCO is now being investigated. In this article, surgical factors, the factors related to design and material of IOLs and pharmacological inhibition of PCO to prevent PCO were reviewed.

Key Words: Posterior capsule opacification,
Surgical factors,
Design and material of IOLs,
Pharmacologic inhibition

T Klin J Ophthalmol 2001, 10:49-60

AKB Sıklığını Azaltmanın Metodları

Günümüzde gelişen cerrahi teknik ve göziçi lens teknolojilerine rağmen katarakt cerrahisi sonrası arka kapsül bulanıklığı (AKB) görülmeye devam etmektedir. Görülme sıklığı azalmakla birlikte cerrahinin başarısını düşüren önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. AKB'ni önlemede cerrahi teknik ve kullanılan GİL tipi önemli faktörler olup, AKB geliştiğinde en yaygın tedavi şekli YAG: Lazer kapsülotomidir. AKB'nin

Geliş Tarihi: 21.03.2000

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

T Klin J Ophthalmol 2001, 10

önlenmesinde farmakolojik ajanların kullanımı araştırma aşamasındadır.

Cerrahi Teknikler

Atravmatik Cerrahi

Cerrahinin tüm basamaklarında dikkatli ve nazik manipülasyon ilk kuraldır. Ameliyatın neden olduğu kan aköz bariyerinin yıkımı ve inflamasyon en aza indirilerek hücrel cevap ve AKB'dan sorumlu bazı uyarılar kısmen elimine edilebilir (1-3). Arka kamara GİL implante edilen gözlerde klinik ve patolojik incelemeler kalan LEH'nin çoğalması ve metaplazisinin, cerrahi sırasında ve sonrasında ön segment inflamasyonunun süresi ve miktarı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (1-3). Çocuklarda ve genç hastalarda AKB sıklığının yük-

sek olması, immün sistem tarafından aktif inflama-tuar süreç ve stimülasyonun hücresele proliferasyonda rol oynadığını gösterir. Çocuklarda AKB'nin çok sık olması nedeniyle lensektomi ile birlikte hemen her zaman primer posterior kapsülektomi yapılması gerekir (4,5).

Pediyatrik yaşta katarakt vakalarında ameliyatta irrigasyon solüsyonu içinde heparin kullanılması tavsiye edilmiştir (6). Heparin inflamatuvar ve fibrin cevabını azaltıp postoperatif fibrozis ve AKB sıklığını düşürebilir (7-9).

Ameliyat Tipi

Fakoemülsifikasyon ve EKKE sonrası AKB'nin karşılaştırıldığı in vitro bir çalışmada arada anlamlı bir fark bulunmamıştır (10). Kombine keratoplasti ve EKKE+AK GİL prosedürü sonrası AKB insidansının (%9.8), EKKE+AK GİL sonrası AKB insidansından (%36.2) daha az olduğu görülmüştür (11). Üçlü prosedürde daha az AKB gelişimi bu grupta kataraktın kriyo probu ile alınmasına, keratoplasti yapılan bu hastalarda uzun süreli kortikosteroid verilmesine ve open-sky yöntemiyle yapılan bu ameliyatta ön kamaranın daha iyi görülerek lens korteks ve hücrelerinin daha iyi temizlenmesine bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (11).

Cerrah

Postmortem AK-GİL bulunan gözlerde yapılan çalışmalarda lens materyalinin tamamen temizlenmesinde cerrahlar arasında çok geniş farklılıklar olduğunu göstermiştir (2,12).

Lens Epitel Hücreleri ve Kortikal Kalıntıların Temizlenmesi

Korteks temizliği proliferere olma potansiyeline sahip hücrelerin sayısını ve AKB oluşumuna giden proliferatif sürece aracılık eden inflamasyonu azaltır.

Lens materyalinin tam temizliği aynı zamanda intraoperatif pupil büyüklüğüne bağlıdır. Ameliyattan bir yıl sonra AKB sıklığının glokomlu hastalarda (%30) diğer hastalardan (%14) daha fazla olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni miotiklerin kullanıldığı ve pupilin küçük olduğu glokomlu hastalarda kortikal temizliğin zorluğuna bağlanmaktadır. Bu gözlerde aynı zamanda iris travmasının arttığı iddia edilmiştir (1,13).

Nishi (14), fakoemülsifikasyon ve AK GİL uyguladığı hasta grubunda %10 AKB saptamış aynı prosedürü uygulayıp beraberinde korteks temizliği sonrası kapsül altındaki rezidü LEH'ni ultrasound aspirasyonu ile temizlediği başka bir grupta AKB sıklığını %3.7 bulmuştur.

Cilalama

Normalde epitelyal hücre sırasının bulunmadığı arka kapsülün ameliyat sırasında cilalanması arka subkapsüler kataraktlı (ASK) olgularda AKB sıklığını azaltmada faydalıdır. ASK, lens epitelinin arka santrale migrasyonu ile oluşur. Ekvatorial forniksi cilalamak pratik olmamakla birlikte iyi bir hücre temizliği sağlar. Aslında bir cilalama şekli olan hidrodiseksiyonda epitel hücrelerinin temizliğinde suyun gücünden yararlanılır (15-18).

Korteks temizliği sonrası lens epitel hücrelerinin ortadan kaldırılması en iyi ultrasound I/A ucu ile elde edilmiştir (19). Isakov (20), arka kapsülün cilalanarak temizlenmesi için emniyetli bir metod olarak 20-gauge emme kanulunun kullanımını tarif etmiştir.

Lens korteksinin tamamen temizlenmesi sonrası arka kapsülün cilalanmasının AKB'ni önleme veya geciktirmede önemli bir rolünün olmadığı da bildirilmiştir (21). Temiz arka kapsülü cilalama AKB insidansını düşürmemektedir. Cilalama sadece postop görmenin daha iyi olması için kapsül temizliği için kullanıldığında faydalıdır. Eğer kortikal materyal tamamen temizlenmiş ise AKB'nde ana faktörler AK GİL dizaynı ve anterior kapsülotomidir (21).

Hanuch ve ark. (22) arka kapsül kesiletiğinde Nd: YAG lazer ile posterior kapsülotomiye bir alternatif olarak neodymium:YLF picosecond lazer ile arka kapsülün cilalanması yöntemini tarif etmişlerdir.

Anterior Kapsülektomi

Anterior kapsülektomi tekniği olarak kapsüloleksis kullanıldığında inci tipi AKB sıklığı çok daha düşük görülmekte ve daha iyi GİL santralizasyonu sağlanmaktadır (15,23). Kapsül üzerinde bir gerilme ile uzun süreli stabil cep içi GİL fiksasyonu ve santralizasyonu en iyi bu teknikte elde edilir. Anterior kapsül flebi ile posterior kapsül arasındaki adezyon epitel hücrelerinin görme aksı üzerine yürümesini engelleyebilir.

AKB ile kapsüloleksis boyutu arasındaki ilişki araştırılmış ve AKB insidansını düşürmede kapsüloleksis çapının GİL optiğinden hafifçe daha küçük olmasının daha iyi olduğu ortaya konmuştur (24).

Ön epitel hücrelerinin AKB'na neden olan hücreler oldukları düşünülerek geniş bir anterior kapsülektominin, EKKE sonrası AKB oluşum riskini düşüreceği ileri sürülmüştür (25). Bununla birlikte son yıllarda kapsüloleksis dahil küçük anterior kapsülotomilerin yüksek AKB sıklığıyla ilişkili olmadığı görülmüştür.

Posterior Kapsülektomi

Posterior kapsüloleksisin arka kapsül rüptürü olduğunda ve pediatrik vakalarda uygulanması savunulmaktadır (26). Ancak bazı cerrahlar tarafından erişkin hastalarda da uygulanabilmektedir. Tekniğin avantajı görme aksı üzerinde hücre mig-rasyon ve proliferasyonu için gerekli desteğin ortadan kaldırılmasıdır. Ancak bu tekniğin de komplikasyonları mevcuttur. Cauwenberge posterior kapsüloleksise başladığı ilk bir yıl içinde yaptığı 650 vakada %5 komplikasyon bildirmiştir (27). Bunlar vitreus kaybı, kontrolsüz posterior kapsüloleksis (arka kapsülde yırtık, çok geniş veya eksentrik kapsüloleksis), kontrollü ancak çok zorlanılan posterior kapsüloleksis olarak belirtilmiştir. Ayrıca posterior kapsüloleksisin kapanma ihtimali de söz konusudur ve bir çalışmada total veya kısmi kapanma vakaların %40'nda görülmüştür (28). Postoperatif enflamasyon riski yüksek olan hastalarda bu oran daha yüksektir. Posterior kapsüloleksis tüm vakalarda AKB'ni engellemese de belli durumlarda faydalı bulunmuştur (28).

GİL Fiksasyonu

Postmortem AK GİL bulunan gözlerde yapılan çalışmalarda ön kapsülde radyal yırtık insidansının konserve açacağı anterior kapsülektomi tekniği sonrası çok sık olduğunu (%86) göstermiştir (29). Klinik çalışmalar stabil AK GİL haptik fiksasyonunun en iyi kontinü kurvilineer kapsüloleksis (CCC) ile sağlandığını göstermektedir (14,17,30-32). "Pea pod" olarak isimlendirilen etki ihtimali CCC ile azaltılabilir (2,33). Pea pod etkisi GİL haptiklerinin radyal yırtık veya dar, gevşek ön kapsül nedeniyle kapsüller cepten dışarı çıkmasıdır (pörtle-me). Bu etki konserve açacağı

kapsülektomi sonrası sık görülür ve asimetrik AK GİL fiksasyonu-nun en başta gelen nedenlerinden birisidir.

GİL fiksasyonu, GİL dizaynı veya cerrahiye bağlı olarak GİL'nin eğik durması AKB'ne neden olmaktadır. GİL malpozisyonlarında arka kapsülde GİL'nin eğik durduğu alanlarda lokalize Elschnig incileri veya fibrozis tipi AKB gösterilmiştir (34).

Emniyetli bir cep içi fiksasyon arka kapsülde gerginlik oluşturur. Bu durum GİL optiğinin arka yüzeyi ile arka kapsül arasındaki teması artırır. Bu temas GİL optiği ile arka kapsül arasında mekanik bir bariyer etkisi oluşturup AKB sıklığını azaltmada yardımcı olabilir (14,17).

Cep içi fiksasyonunun bir avantajı da sulkus fiksasyonu sonrası meydana gelen uveal aşınmadan kaçınılmasıdır (35,36). Böylece uveal aşınmadan kaynaklanan ve AKB oluşumunu stimüle eden kronik kan aköz bariyerinin bozulması ve inflamasyon daha az görülür. Zarf tarzı anterior kapsülektomide cep içi fiksasyon sağlanır ancak radyal yırtık olma ihtimali fazladır (37).

Hidrodiseksiyon

Hidrodiseksiyon ile lens materyali daha kolay çıkar, korteks ve hücreler daha iyi temizlenir ve AKB insidansının daha az olması sağlanır (15).

Kapsüler Adezyonlar

Kapsülotomi açıklığı optik çapından daha geniş olduğunda ön kapsül flebi arka kapsüle yapışıp, ekvatoradaki hücrelerin arka kapsül santraline migrasyonunu engellediği ve inci tipi AKB oluşumunu azalttığı iddia edilmektedir. CCC tekniğinde kapsülektomi kenarları daha düz olduğu için bu yapışma daha kolay olmaktadır. Hücre ve dejeneratif kortikal materyal bu adezyonun peri-ferinde kalmaktadır. Öte yandan ön kapsül kenarının GİL optiğinin arka yüzüne yakın arka kapsül ile apozisyonu tehlikeli de olabilir. Çünkü fib-rozis tipi AKB'nın kaynağı olan ön epitelyal hücrelerin arka kapsül ile direkt teması sağlanmış olmaktadır. Nitekim ön kapsülektomi kesi kenarının arka kapsül ile direkt apozisyonunun meydana geldiği siliyer sulkus vakalarında fibrozis tipi sıklığı daha fazladır (7). Tersine bazı cerrahlar GİL optiğinden daha küçük anterior kap-

sülektomi tercih ederler. Çünkü ön kapsülektomi kenarlarının GİL optiğinin ön yüzüne yapışması GİL fiksasyonu ve santralizasyonunda faydalıdır (23). Ayrıca buradaki amaç GİL önündeki ön kapsül epitel hücrelerini optik arkasındaki arka kapsül santralinden uzakta tutmaktır. Ancak her iki teoriyi de kesin olarak destekleyen bir çalışma mevcut değildir (23).

Sandwich teorisıyla AKB'nin izah edildiği bir çalışmaya göre Acrysof GİL'ler ön ve arka kapsüle iyice yapışmaktadır. Kapsüloreksis boyutu küçük olduğunda ön kapsül ve altındaki tek tabaka epitel hücreleri acrysof lense yapışmakta, ayrıca lensin köşeleri 90 derece açı yaptığı için lens ile arka kapsül arasına tek sıra hücre göç etmekte ve bu hücreler arka kapsül ve lens arka yüzüne yapışarak daha fazla hücre girişini engellemektedirler. Böylece bir "sandwich" oluşmakta, lens arkasında kalan tek sıra hücre de zamanla ölmekte ve arka kapsül saydam kalmaktadır (38).

Gil Dizaynı

AKB, AK-GİL'nin konulmadığı PEKKE sonrası çok daha sık görülür. Günümüzde AKB miktarının özellikle de inci oluşumunun kayda değer şekilde GİL'in dizayn ve konfigürasyonu ile değiştiği bilinmektedir.

Optik Dizayn

Yapılan çalışmalar epitelin görme aksı üzerine migrasyonunu önlemek için mekanik bariyer oluşturulmasında GİL'nin sahip olduğu dizaynın önemi ortaya koymaktadır (7,39-42).

Disk veya Sirküler GİL'ler

1949'da Ridley tarafından ilk defa implante edilen GİL, tek parça solid dairesel disk lensiydi ve haptikleri yoktu (23). 1970'te Anis sirküler haptikleri olan ve sıkıştırılabilen GİL kavramını geliştirdi (23). Arnott geniş ekvatoriyal kapsül arkıyla GİL haptiğinin dairesel temasının avantajlarını ve önemini vurguladı (23). Kapsül kesesini doldurmayan ve ekvator-arka lens kapsülünde gerginlik oluşturmayan bu şekildeki bir GİL implante edildiğinde kapsül ve lens arasında kalan aralık lens hücrelerinin serbestçe migrasyonu için potansiyel bir boşluk oluşturur. Bu yüzden disk şeklindeki GİL'ler geniş kullanım alanı bulmamıştır. Kapsül cebini tamamen dolduran bir disk lens migrasyonu daha fazla geciktirme şansına sahiptir, çünkü hücre büyümesi ve hareketi için boşluk bırakmaz (43). Kapsüler cepteki rezidüel

hücreler direkt basınç inhibisyonu ve/veya GİL'nin neden olduğu hücre nekrozu ile çoğalmazlar.

Hidrojel Lensler

Genişleyebilen hidrojel GİL, fakoemülsifikasyon sonrası kapsül cebi içine kuru haliyle implante edilir. 2x7 mm GİL, aközde hidrasyon sonrası yaklaşık 4x10 mm büyüklüğüne kadar genişler (44). Teorik olarak lens kapsül cebini tamamen dolduracağı için sekonder hücre proliferasyonu inhibe olur. Kapsül içindeki tüm boşluk biyomateryal ile dolar ve lens epitel hücrelerinin proliferasyonu ve migrasyonu için boşluk kalmaz. Buna "boşluk yok-hücre yok" fenomeni denir.

Giderek tercih edilen tip haline gelen ve kapsüller lens olarak ta adlandırılan modern GİL grubundan bikonveks lensler, GİL optiği arkasında lokalize bir "boşluk yok-hücre yok" zonu oluşturma çabalarını yansıtırlar.

Bariyer Kenarlı Optikler

1980'lerde Hoffer bariyer sırt optiklerini geliştirmiştir (23). Bu dizaynın bir amacı ekvatoriyal lens bölgesindeki rezidüel lens epitel hücreleri ve derivelerinin optik arkasındaki görsel aks üzerine göçünü engellemek üzere bir bariyer oluşturmaktır. Bu lenslerin diğer bir avantajı ise optik ile kapsül arasında kalan boşluğun, sekonder posterior kapsülotomi sırasında Nd:YAG lazerin daha iyi fokuslanmasını ve lazerin sebep olduğu GİL hasarının daha az olmasını sağlamasıdır.

Bariyer etkisi oluşturmak için posterior konkav veya menisküs optikleri üretilmiştir. Farklı sırt ve menisküs GİL dizaynları mevcuttur (45,46), ancak bu özel dizaynların AKB sıklığını düşürmede üstün olduklarını gösteren kesin delil yoktur. Lazer sırtı olan ve olmayan GİL'nin AKB üzerindeki etkisini araştırmak için yapılan prospektif bir çalışmada lazer sırtlı grupta hafifçe daha yüksek AKB oranı bulunmuştur (23).

Üç parça polipropilen haptik bir GİL ile tek parça PMMA GİL arasındaki en önemli fark mekaniktir (40,42). Bu materyaller arasında kompresyon olma, rijidite ve hafıza açısından basit farklar vardır. Polipropilenden yapılan fleksibil haptikler daha az hafıza retansiyonuna sahiptir. Bunların kapsül cebi içinde tekrar genişleme ve açılma özellikleri daha zayıftır. Bu arka kapsül üzerinde bir

gerginlik oluşturma şansını azaltır. Bu durumda bariyer etkisi azalır veya kaybolur. Tek parça PMMA dizayn lensin haptikleri hafıza koruma özellikleri nedeniyle posterior kapsülde nazikçe dışa doğru ve radyal şekilde genişlerler. Lazer sırtlı lenslerin bir dezavantajı da eğer bu lens takıldığında bariyer etkisi oluşmaz ise lensin arkasındaki boşluk proliferatif hücrelerin burada birikmesine ve AKB'nin yoğunlaşmasına neden olacaktır (46).

Genel olarak bariyer etkisi AKB'nin önlenmesinde kabul edilen bir mekanizmadır. Bariyer etkisi oluşturmada son zamanlarda lazer sırtlı lenslerden ziyade posterior konveks veya bikonveks lensler daha fazla tercih edilmektedir (7,39,40,42,47-49).

Posterior Konveks Optikli GİL'ler

Bikonveks optikli GİL'lerin özellikle Elschmig inci tipi AKB'ni en azından geciktirdiği bilinmektedir. Hayvan çalışmalarında tek parça PMMA ve bikonveks optikli lensler ile diğer GİL dizaynlarından daha az AKB görülmüştür (7). Plano-posterior optik yüzey tip GİL'lerin ise lens optiği arkasında hücre yürümesini engelleme ve böylece AKB'ni önlemede en az etkiye sahip oldukları tespit edilmiştir.

Nagamoto (50) tavşan modelinde yaptığı çalışmada konveks-plano lensin arka kapsül üzerine lens epitel hücrelerinin migrasyonunu inhibe etmede bikonveks lenslerden üstün olduğunu bulmuştur.

Yine bikonveks PMMA GİL'ler, eğer sulkus fiksasyonlu konursa veya cep içine fikse edilip de kapsülozeksis açıklığı lens optik çapıyla aynı veya daha geniş olacak olursa erken dönemde santral posterior kapsülde fibrozis geliştiği gözlemlenmiştir (51).

Nishi (52), 3 yıl önce planokonveks GİL konmuş bir gözde lensin arkaya dislokasyonu nedeniyle GİL'ni çıkardığında histolojik incelemede hücre migrasyonunun optik kenarında durduğunu, optik ile haptikler arasında hücre proliferasyonu olduğunu gözlemlemiş ve bunun plano-konveks lenslerde AKB'nin daha düşük olmasının bir izahı olabileceğini ileri sürmüştür.

Kapsüller cep içine yerleştirilen AK-GİL'ler desantralizasyon ve AKB gibi komplikasyonların

azaltılması ve kolay implante edilmesi gibi büyük avantajlara sahiptir (53).

Fibröz tip kesafet posterior konveks GİL'lerde baskın Elschmig inci oluşumu sıklıkla anterior konveks GİL grubunda gelişmektedir (39).

İn vitro çalışmalar arka kapsül ile PMMA optiği arasındaki sıkı temasın fibrozise katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Çünkü optikle yakın temastaki hücrelerin myofibroblastik metaplaziye uğraması çok daha muhtemeldir (41).

Haptik Dizaynı

Nishi (54) AKB'ni azaltma amacıyla tavşanlarda yaptığı çalışmada LEH migrasyonunun inhibisyonu için yeni bir haptik dizaynı geliştirmiştir. Band şekilli dairesel bir haptik veya halka ile ekvatoryal bölgede lens kapsülünde hücre migrasyonunun mekanik olarak engellenmesi sağlanmış ve bu yöntemle AKB oluşumunun önlenileceği öne sürülmüştür.

GİL Biomateryali

Implante edilen GİL'lerin yapılmış oldukları biomateryalin de AKB üzerine etkisi olması muhtemeldir. Nishi (55), bir grup hastasında yaptığı zarf tarzı kapsülotomi ile gerçekleştirdiği interkapsüler katarakt cerrahisi sırasında ön kapsülü yerinde bırakmış ve bu hastaların bir kısmını afak bırakırken diğerlerine PMMA lens implante ettiğinde afak hastalarda ön kapsül saydam kalırken psödo-faklarda fibröz anterior kapsül opasifikasyonu geliştiğini görmüştür. Dolayısıyla lens materyalinin lens epitel hücre proliferasyonunu uyarabileceğini öne sürmüştür. Heparin modifiye PMMA, yüzey pasif PMMA ve reguler PMMA lensleri karşılaştırıldığında AKB üzerine etki açısından aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Heparin yüzeyli modifiye GİL'lerde postop inflamasyon daha az görülürken AKB sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir şekilde daha fazla bulunmuştur (56).

Silikon lensler ile PMMA lensler karşılaştırıldığında lens opasitemeter ile objektif ölçümle silikon GİL implante edilen gözlerde AKB oranı (%8.6) PMMA lens implante edilen gözlerdeki AKB oranından (%10.4) daha az bulunmuştur (57). Subjektif biyomikroskopik ölçümle bu oranlar sırasıyla %0.88 ve %1.79 bulunmuştur.

Lazer kapsulotomi oranı ilk grupta %24 ikinci grupta %33 bulunmuşken fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Mevcut bilgiler plate-haptik silikon GİL'lerde üç parça silikon veya herhangi diğer PMMA lenslerden daha düşük AKB ile karşılaştırıldığını göstermektedir (58). Acrysof GİL ile daha az AKB görüldüğü bunun nedeninin de bu lensin, migrasyon gösteren LEH'lerinin kontakt inhibisyonunu uyaran keskin, rektangüler köşe dizaynına bağlı olabileceği bildirilmiştir (59).

2.7. AKB'nin Tedavisi

Posterior Kapsulotomi

Hemen hemen tüm pediatrik katarakt ameliyatlarında primer posterior kapsulotominin gerekli olduğu kabul edilmektedir (23). Geçmişte EKKE sonrası AKB'nin primer tedavisi cerrahi sekonder posterior kapsulotomiydi. Bu girişim hala Nd:YAG lazerin bulunmadığı yerlerde veya çok yoğun membranları olan vakalarda uygulanmaktadır (60).

Baller -Riebsamen ve ark. (61), arka kapsülü insize etmeye gerek kalmayan cerrahi bir teknik bildirmişlerdir. Lens epitel hücrelerinin arka kapsülden kazındığı veya soyulduğu bu teknikte araştırmacılar limbustan ve göz içi lensinin arkasından bir aspirasyon ucu soktular. Araştırmacılar bu tekniği Elschnig incilerinin temizlenmesinde başarılı olarak değerlendirdiler. Bununla birlikte fibrotik dokuyu ortadan kaldırmak çok daha zordu ve bazen arka kapsül yırtığı meydana geldi. Günümüzde pediatrik vakalarda posterior kapsulektomi ve anterior vitrektomi ile bu komplikasyon engellenmeye çalışılmaktadır (62). Çünkü kapsulotomi sonrası fibroblastlar daha fazla büyüme için bir çatı olarak ön vitre yüzünü veya arka kapsül yüzeyini kullanırlar. Knight-Nanan (5) vakaların %29'unda sekonder membranlar ile reoklüzyon nedeniyle birden fazla kapsulotomi gerektiğini bildirmektedir. Erken vakalarda Zeigler bıçak kapsulotomi geç vakalarda ise YAG kapsulotomi yapmaktadırlar. YAG kapsulotomiyi cerrahiden 3 hafta sonra yapmaktadırlar (5,63). Böylece sonradan daha fazla lazer enerjisi gerektiren çok yoğun membranların oluşumu engellenmiş olur (63). Primer kapsulotomi ve anterior vitrektominin bir dezavantajı vakaların %3 ile 20'sinde bildirilmiş olan GİL dislokasyonudur

(62). Ayrıca bu vakalarda kistoid makula ödemi de geliştiği ancak sıklığının düşük olduğu bildirilmektedir (62). Pediatrik hastalarda tercih edilen yöntem posterior kapsülozeksis ve posterior kapsül optik capture prosedürüdür (64).

Nd:YAG Lazer Kapsulotomi

Gelişmiş ülkelerde Nd:YAG lazer AKB'nin tedavisinde en yaygın kullanılan tedavi şekli olarak invaziv cerrahi ile yer değiştirmiştir (65-67). YAG lazer tedavisi sonrası görmeyi tehdit eden komplikasyonlar GİL hasarı, postoperatif göz içi basınç yükselmesi, kistoid makula ödemi, retina dekolmanı, GİL luksasyonu ve lokalize endoftalminin alevlenmesini içerir (65-68). GİB yükselmesi lazerden 2-4 saat sonra ortaya çıkar ve 24 saate kadar eski değerine geri döner, ancak vakaların %2-3'ünde GİB yüksekliğinin persistan kaldığı bildirilmiştir (65). GİL hasar görmüşse hastada kamaşma oluşturabilir. En sık görülen komplikasyon lens hasarıdır. Lens üzerinde çukur ve çatlaklar oluşmaktadır (65-68). Afaklarda anterior hyaloid yüz rüptüre olabilir (65). Nd:YAG lazer tedavisi ile kornea endotel hasarı geliştiği ortaya konmuştur (69).

Nd:YAG kapsulotomi yapılmış 418 göz geriye doğru incelendiğinde takip süresi 1 yılı geçen 103 hastanın 49'unda (%47.6) kapsulotomi kenarında Elschnig incileri geliştiği farkedilmiştir. Bu, gözlerin %34.7'sinde ciddi görsel bozukluğa neden olmuştur. Elschnig incileri gelişen hastalarda tekrarlanan lazer kapsulotomi oranı (%36.7), ilk kapsulotomi kenarında Elschnig incileri gelişmeyenlerde tekrarlanan kapsulotomi oranından (%9.3) daha fazlaydı (70). Öte yandan Nd:YAG kapsulotomi uygulandığında kapsulotomi açıklığı kenarındaki Elschnig incilerinin lazerden 3 yıl kadar sonra spontan kaybolduğu ve saydam bir posterior kapsülün ortaya çıktığı 6 vaka bildirilmiştir (71).

Arka kapsül kesafetini önlemede kriyoterapi de uygulanmıştır (10,72).

Farmakolojik ve İmmünolojik İnhibisyon

AKB'ni önlemede şu anda araştırma konusu olan yöntem farmakolojik ajanlarla inhibisyonudur. Bazı araştırmacılar AKB'ni önlemek için immünolojik yolları denemektedirler. Spesifik olarak

lens epitel hücrelerine karşı monoklonal antikor ajanlar geliştirilmektedir. Bu ajanların bağlanabileceği sonra da onları tahrip edeceği spesifik lens epitel hücre reseptörleri izole edilmeye çalışılmaktadır (73-75). Fare monoklonal antikor olan 4197X'in insan LEH'lerine bağlanmasıyla oluşan immunotoxin MDX-RA protein konjugatı ile yapılan klinik bir çalışmada 24 aylık takip sonuçları spesifik olarak epitel hücrelerini öldüren immunotoksin MDX-RA'nın AKB'yı azaltmada etkili olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir (76).

AKB'nin engellenmesi için denenen farmakolojik ajanlar arasında steril su da yer almaktadır. Lens epitel hücrelerini hipo-ozmolar etki ile tahrip etmek amacıyla katarakt cerrahisi sırasında kapsüller cep içine steril su enjeksiyonunun etkisi araştırılmıştır. Bu konuda ilk çalışmaları yapan araştırmacılar epitel hücrelerinin lizisi ile bu modelin başarılı olacağını düşünmektedirler (23).

Lens epitel hücrelerinin, lens epitel nekroz faktörü (LENF) ile inhibe edilebildiği in vitro ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak bu metod lens epitel hücrelerinin tahribi için spesifik olmadığı için diğer oküler dokuların korunması gereklidir (23).

AKB'ni önlemede değişik ajanların etkisi çalışılmaktadır. Doğal bir ürün olan propolisin aktif komponenti kafeik asit bunlardan biridir ve LEH proliferasyon ve migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (77).

Vitamin E' nin RPE hücreleri ve tenon kapsül fibroblast proliferasyonu, decorin ve suraminin de oküler fibroblast kollajen üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir (78,79). Bu ajanlarla LEH proliferasyonunun da inhibe olması muhtemeldir.

Siklosporin A da in vitro LEH proliferasyonunu inhibe etmiştir (80). Arka kapsül kesileşirken kollajenin üretimi için prolyl 4-hydroxylase gerekli olduğundan prolyl 4-hydroxylase inhibitörlerinin topikal veya sistemik kullanılması ile fibröz tip AKB'nin önlenileceği bildirilmiştir (81).

Lens epitel hücrelerinin fibroblast growth faktör 2- saporin ile inhibe olduğu in vivo çalışmayla gösterilmiştir (82).

Antimetabolit ilaçların lens epitel hücre proli-

ferasyonunun farmakolojik olarak inhibisyonunu sağladığı yapılan in vitro ve in vivo çalışmalar ile gösterilmiştir (83-93). Mitomisin C, 5-FU, kolşisin, metotreksat, daunomisin, retinoik asit bunlardan bazılarıdır.

Bu ajanların etki mekanizması, düşük mitotik aktiviteye sahip kornea endoteli, iris pigment epitel hücreleri ve retinal hücreler gibi nonmitotik hücreler üzerinde toksik etki göstermeksizin hızla bölünen mitotik lens epitel hücrelerinin inhibe edilmesi temeline dayanmaktadır (72). Teorik olarak antimetabolitler aktif olarak proliferen olan lens epitel hücrelerini hedeflemektedir.

Heparinin göz damlası şeklinde katarakt ameliyatı sonrası kullanıldığında AKB üzerindeki etkisinin araştırıldığı klinik bir çalışmada, EKKE ve aynı tip AK GİL uygulanan 200 hastanın yarısı ilk dört ay günde 3 kez heparin göz damlası (Disebrin®) kullanmış ve dört yıllık takip sonunda heparinin fibrotik tip AKB'ni azaltmada etkili olduğu ortaya konmuştur (94).

İlk kez bir primat modelinde farmakolojik ajanlar kullanılarak AKB'nin önlenmesi denemiştir. Bu hayvanlarda aktinomisin D, kolşisin, retinoik asit ve metotreksatın etkisi araştırıldı. Bu ajanların pik konsantrasyonları yaklaşık 10^{-4} mol/L idi. Aktinomisin ile tedavi edilen göz 4 hafta içinde fizik hale geldi. Kolşisin kullanılan gözde santral kapsül saydam kaldı, ancak VEP'te geçici anormallikler dikakat çekti. Retinoik asit uygulanan gözde de arka kapsül saydam kaldı. Metotraksat ile tedavi edilen 5 gözün dördünde arka kapsül saydam kaldı. Retinoik asit veya metotreksat ile elektrofizyolojik anormallikler tespit edilmedi. Antimitotik tedavinin 2.5 yıllık sonuçları verilirken retinoik asit ve metotreksatın kornea, retina ve optik sinir gibi oküler dokulara zarar vermeden AKB'ni önlemede etkili oldukları bildirilmiştir (89).

Metotreksat bir folat antagonisti olup in vitro yapılan başka bir çalışmada 1.2 mg/ml dozunda lens epitel hücreleri üzerinde minimal anti-proliferatif ve anti-mitotik etki göstermiştir (89).

5-FU epitelyal tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılan potent bir antimitotik ilaçtır. Yapılan çalışmalar 5-FU'in AKB'ni önlemede etkili olduğunu göstermektedir (84-86). Wals ve ark. (87) ilacı subkonjunktival vererek AKB üzerindeki

et-kisini araştırmışlardır. Bu şekilde ilaç verilen göz-lerde endotel toksisitesi gözlenmeksizin posterior kapsül buruşukluğu, Elschnig inci oluşumu posterior sineşi oluşumunun daha az görüldüğünü bildirmişlerdir.

Kolşisin farklı Colchium türlerinden (özellikle *C. autumnale*) ekstrakte edilen mitoz durdurucu bir fenantrendir (89). Kolşisinin lens epitel hücrelerinin proliferasyonla beraber migrasyonunu da inhibe ettiği gösterilmiştir (83,89). Gut tedavisinde kullanılan kolşisin tubulin moleküllerine bağlanarak etki gösterir. Mitozu metafazda durdurur ve üreyen hücreleri parçalar (83). Kornea endoteli, iris, korpus siliyare ve retina gibi çok hızlı replike olamayan hücreler ilaca daha az hassastır. Lens epiteli hariç ön ve arka kamara ile teması olan tüm dokular postmitotiktir. Siklüs bağımlı mitotik inhibitörler sadece aktif olarak bölünen lens epitel hücrelerinin migrasyonunu önler (83). Tavşanlarda yapılan bir çalışmada 12.4 mg, 35.7mg, 73.2 mg şeklinde üç ayrı doz intraoperatif kapsül cebi içine yerleştirilen bir cihazdan yavaş salınımlı olarak 2 haftada salınacak şekilde uygulanmış ve tüm dozlarda lens epitel migrasyonunun inhibe olduğu gösterilmiştir (83).

Retinoik asit, Vitamin A'nın (retinol) doğal olarak meydana gelen oksidatif bir ürünüdür. Retinoik asit deneysel tavşan PVR modelinde intravitreal olarak verilmiş ve insan gözünde antiproliferatif bir ajan olarak faydalı olabileceği sonucuna varılmıştır (95). Retinoik asidin TGF-beta'nın stimüle ettiği hücre proliferasyonunu antagonize ettiği ve TGF-beta üretiminin retinoik asit tarafından azaltıldığı bulunmuştur (95). Birçok hücre sisteminde hücre proliferasyonu ve kollajen üretiminin TGF-beta ile ilişkili olabildiğini gösteren çalışma verileri olduğu için RA'in etki mekanizması TGF-beta birikimi üzerindeki etkisine bağlı olabilir (95).

Mitomisin, *Streptomyces caespitosus* tarafından üretilen bir antineoplastik antibiyotiktir (84). Serbest radikallerin üretimi ile enzimatik azalmayla in vivo aktivasyon sonrası alkilleyici bir ajan olarak davranır (84). Mitomisin bu yüzden toksiktir, çünkü oksijen radikalleri aracılığıyla lipid peroksidasyonunu uyarır. Dolayısıyla hücre siklüsü nonspesifik ajanıdır ancak hücre siklüsünün geç G1(gap) ve erken S (sentez) fazında daha aktiftir. Mitomisinin sitotoksitesisi, AKB'nin önlenmesinde farmakolojik ajan olarak kullanımında onu çekici

yaparken diğer oküler dokuların güvenliği açısından bazı problemlere de sahiptir. Hayvanlarda direkt intrakameral verildiğinde oküler dokulara toksik olduğu bildirilmiştir (96).

Daunomisin AKB'ni önlemede etkinliği gösterilmiş diğer bir ajandır. İn vitro domuz lens epitel hücreleri üzerinde 2.5 mg/l dozunda kısa süreli tek bir doz ile mitotik aktiviteyi baskılamıştır (92). Yine insan lens epitel hücreleri üzerinde in vitro yapılan bir çalışmada daunomisinin lens epitel hücrelerini tahrip ettiği gösterilmiş ancak AKB'ni önlemek için gerekli doz ve protokol tespit edilememiştir (90). Daunomisin aynı zamanda insanlarda AKB'nin farmakolojik inhibisyonu için klinik olarak uygulanmış tek ilaçtır (91). Sonuçların özellikle AKB insidansı yüksek olan genç hastalarda kullanımı açısından ümit verici olduğu belirtilmiştir. Daunomisinin intraoküler kullanımı yüksek retinotoksiste, mutajenik aktivite ve teratojenik-karsinojenik aktivitesiyle sınırlı kalmaktadır (97). Daunomisinin klinik olarak insanlarda EKKE sırasında kullanılması ve etkinliğinin gösterilmesi, nontoksik dozlarda farmakolojik ajanların katarakt cerrahisinde yaygın olarak kullanılabilmesi açısından ümit vericidir.

Daunomycine benzer bir antrasiklin antibiyotik olan ancak non-teratojenik ve non-mutajenik olan aclacinomycinin lens epitel hücreleri üzerinde gösterilmiş olan antiproliferatif etkisi nedeniyle daunomycine alternatif olarak kullanılabilirliği öne sürülmüştür. Kornea endoteli ve diğer ön segment dokuları üzerindeki muhtemel toksik etkileri açısından ileri çalışmalar önerilmiştir (97).

EDTA ve RGD: Adezyon molekülleri sinyal transdüseri olmaları yanında adezyon reseptörleri olarak iş görürler. İnsan katarakt LEH'nin in situ olarak beta integrin, intrasellüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve CD44 gibi belli adezyon molekülleri saldıkları bildirilmiştir. Adezyon molekülleri, reseptörler gibi veya hücreden hücreye ve hücreden ekstrasellüler matrikse olan etkileşimlerde biyolojik sinyal taşıyıcı gibi davranır. İntegrinlerin ligandları kollajen, laminin veya fibronektindir. Kollajen ve laminin lens kapsülünün intrinsik komponentleridir, dolayısıyla LEH'nin altındaki lens kapsülüne tutunmasında integrinlerin rol oynadıkları bilinmektedir (98,99). İntegrinlerin kendi ligandlarına bağlanması matriks proteinlerine bağlanmaya katkıda bulunan ve nonkovalent olarak ilişkili olan iki transmembran glikoprotein subunitinden biri olan alfa zincirindeki ekstrasellüler divalent katyonlarına (Ca^{++} veya Mg^{++}) bağlıdır (98). Ethylenediaminetetraacetic

acid (EDTA) Ca^{++} 'u şelatlayarak bu etkileşimleri bozabilir ve postoperatif arka kapsül üzerine LEH migrasyon veya proliferasyonunu inhibe edebilir (98). İntegrindeki beta zinciri ise arginin-glisin-aspartik asit peptidini (RGD) tanıyan alan içerir. RGD ekstra-sellüler matris yüzeyinde mevcuttur. Sentetik RGD beta zincirine kompetitif bağlanarak integrinleri inhibe edebilir (99).

Diklofenak sodyum gözdamlası şeklinde günde üç defa bir yıl boyunca, PEKKE +AK GİL uygulanan gözlerle damlatıldığında AKB sıklığında önemli bir azalma gözlenmiştir (100). Kültür ortamına diklofenak eklendiğinde LEH'leri tarafından PGE_2 sentezinin inhibe olduğu bildirilmiştir (101). Yine in vitro kültür çalışmalarında diklofenak $65 \mu M$ 'ün üzerindeki dozlarda lens epitel hücre proliferasyonunu inhibe etmiştir (100).

NSAİİ'lerin PGE_2 sentezi üzerindeki etkilerinden dolayı tavşanlarda indometasin ile kaplanmış GİL implante edildiğinde AKB'nın suprese olduğu, indometasin ile kaplanmamış GİL implante edilen tavşanlarda ise rejenere lens kitlesi geliştiği gözlemlenmiştir (102).

İndometasin devamlı ilaç salınım sisteminde de kullanılmış ve indometasin içeren polilaktik asit diskini kapsül cebi içine implante edip üstüne GİL konulmuş, kontrol grubuna ise indometasin içermeyen disk ve GİL implante edildiğinde her iki grupta GİL ile arka kapsül arasında beyazımsı opak bir rejenere lens kitlesi oluşmuş, indometasin LEH proliferasyonunu inhibe etmemiştir (103).

Deksametazon da diklofenak sodyum gibi PGE_2 ve sitokinleri inhibe ederek postoperatif inflamasyonu azaltır ve AKB'ni önlemede belli bir etkisi olabilir. PVR'da antiproliferatif amaçla intravitreal uygulanması deksametazonun lens hücre proliferasyonunun inhibisyonunda da kullanılabileceğini düşündürmektedir (104). Deksametazon PVR'da $400 \mu g$ dozunda verilmektedir. İntraoküler uygulanabilen bir ilaç olması deksametazonu AKB'ni önlemede diğer ilaçlara üstün kılabilir. İn vitro bir çalışmada deksametazon $1 mg/ml$ dozunda lens epitel hücrelerinin migrasyonunu %20 inhibe ettiği, $100 \mu g$ dozunda ise antiproliferatif aktivite gösterdiği bulunmuştur (89).

Günümüzde artık hastanın akomodasyonunu kaybetmeyeceği bir cerrahi yöntem araştırılmak-

tadır. Şu an düşünülen metod küçük bir kapsülotomy deliğinden lensin boşaltılıp yerinin bir madde ile tekrar doldurulması şeklindedir (105). Böyle bir cerrahide arka kapsülün saydam kalması için farmakolojik ajan kullanımı daha fazla önem kazanacaktır.

AKB'nin farmakolojik yollarla inhibisyonunda önemli olan, etkili ajanların bulunması ile birlikte bu ajanların hangi yollarla ve hangi dozlarda verileceğidir. Çünkü bu ajanların toksik yan etkileri klinik uygulama şansını azaltmaktadır.

Damla formunda veya subkonjonktival enjeksiyon tarzında uygulama (85), şimdiye kadar çalışılmış olan antimitotik antiproliferatif ajanlarla mümkün görünmemekle beraber lens epitel hücrelerine spesifik antikor ajanlar bu şekilde uygulanabilir. İlaçlar lipozomlar veya sferler şeklinde enkapsüle edilip cerrahi sırasında kapsül cebine yerleştirilerek etki etmeleri sağlanabilir (80). İlacın intraoperatif tek doz uygulanabilmesi pratik uygulama açısından avantaj sağlar (91).

Sürekli salınımlı bir sistemle ilaç intraoküler olarak uygulanabilir. Bu sistemler glokom filtrasyon cerrahisinde, CMV retiniti gibi vitreoretinal bozukluklarda ve deneysel olarak LEH proliferasyonunun inhibisyonunda kullanılmaktadır (103). İlaçları salmak için polimerler, kollajen, lipozomlar ve polilaktik asit gibi değişik materyaller kullanılmaktadır (103). Bu araçların hem opasiteleri hem de GİL'den ağır olmaları nedeniyle cerrahi sırasında kapsül içine yerleştirilmesi klinik güçlükler oluşturmaktadır. Bu güçlükleri yenecek yeni sürekli salınım teknolojileri ile bu sistem AKB'nin farmakolojik inhibisyonunda kullanılabilir. GİL optiği veya kapsüler bir halkaya kaplanmış bu ajanlardan birisinin uzun sürede yavaş salınımlı olarak uygulanması ilacın toksisitesini azaltıp etkisini artırabilir.

AKB'ne birçok farklı faktör sebep olduğu için aslında problemin çözümü de multifaktöryel bir yaklaşımı gerektirir. Cerrahiyi minimal travma ile minimal sürede yapmak, maksimal kortikal materyal ve LEH temizliği sağlamak, kapsülü cılamak, AKB'ni azaltacak özel dizayna ve materyale sahip GİL ve kapsül halkası implante etmek ve etkili bir farmakolojik ajan kullanımı, modern katarakt cerrahisinin en sık görülen komplikasyonu sayılan AKB'ni önlemede çözümün birer parçası olmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Champion R, Green W. Intraocular lenses: A histopathologic study of eyes, ocular tissues, and intraocular lenses obtained surgically. *Ophthalmology* 1985; 92:1628-45.
2. Wolter J. Cytopathology of intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 1985; 92:135-42.
3. Wolter J, Lichter P. Fibroblast-like cells on intraocular lens implants: Phagocytosing erythrocytes. *Br J Ophthalmol* 1983; 67:641-5.
4. 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.
5. 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.
6. Zaturinsky B, Naveh N, Saks D, et al. Prevention of posterior capsule opacification by cyrolysis and the use of heparinized irrigating solution during extracapsular lens extraction in rabbits. *Ophthalmic Surg* 1990; 21:431-4.
7. 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.
8. Gwon A, Enomoto H, Hoewowitz J, Garner M. Induction of de novo synthesis of crystalline lenses in aphakic rabbits. *Exp Eye Res* 1989; 49:913-26.
9. Gwon A, Gruber L, Mundwiler K. A histologic study of lens regeneration in aphakic rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:540-7.
10. Quinlan M, Wormstone IM, Duncan G, Davies PD. Phacoemulsification versus extracapsular cataract extraction: a comparative study of cell survival and growth on human capsular bag in vitro. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:907-10.
11. Dangel ME, Kirkham SM, Phipps MJ. Posterior capsule opacification in extracapsular cataract extraction and triple procedure: A comparative study. *Ophthalmic Surg* 1994; 25:82-7.
12. Apple D, Lim E, Morgan R, et al. Preparation and study of human eyes obtained postmortem with the Miyake posterior photographic technique. *Ophthalmology* 1990; 97:810-6.
13. Gunning FP, Greve EL. Intercapsular cataract extraction with implantation of the Galand disc lens: A retrospective analysis in patients with and without glaucoma. *Ophthalmic Surg* 1991; 22:531-8.
14. Nishi O, Nishi K. Intercapsular cataract surgery with lens epithelial cell removal Part III: Long-term follow-up of posterior capsular opacification. *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:218-20.
15. Gimbel H, Neuhann T: Development, advantages and methods of the continuous circular capsulorhexis technique. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16:31-7.
16. Streeten B, Eshaghian J: Human Posterior subcapsular cataract. A gross and flat preparation Study. *Arch Ophthalmol* 1987; 96:1653-8.
17. Assia E, Apple D, Side-view analysis of the lens. Part I: The crystalline lens and the evacuated bag. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:89-93.
18. Assia E, Apple D, Side-view analysis of the lens. Part II: Positioning of intraocular lenses. *Arch Ophthalmol* 1992; 110:94-7.
19. Mathey CF, Kohnen TB, Ensikat HJ, Koch HR. Polishing methods for the lens capsule: Histology and scanning electron microscopy. *J Cataract Refract Surg* 1994; 20:64-9.
20. Isakov I, Madjarov B, Bartov E. Safe method for cleaning the posterior lens capsule. *J Cataract Refract Surg* 1995; 21:371-2.
21. Khalifa M A. Polishing the posterior capsule after extracapsular extraction of senile cataract. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:170-3.
22. Hanuch O E, Agrawal VB, Papernov S, del Cerro M, Aquavella JV. Posterior capsule polishing with the neodymium:YLF picosecond laser: Model eye study. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:1561-71.
23. 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.
24. Ravalico G, Tognetto D, Palomba MA, Busatto P, Baccara F. Capsulorhexis size and posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:98-103.
25. McDonnell P, Stark W, Green W. Posterior capsule opacification :A specular microscopic study. *Ophthalmology* 1984; 91:853-6.
26. Gimbel HV, DeBroff BM. Posterior capsulorhexis with optic capture: maintaining a clear visual axis after pediatric cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1994; 20:658-64.
27. Cauwenberge FV, Rakic JM, Galand A. Complicated posterior capsulorhexis: aetiology, management, and outcome. *Br J Ophthalmol* 1997; 81:195-8.
28. Tassignon MJ, DeGroot V, Verweken F, Tenten Yv. Secondary closure of posterior continuous curvilinear capsulorhexis in normal eyes and eyes at risk for postoperative inflammation. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1333-8.
29. Wasserman D, Apple D, Castaneda V, et al. Anterior capsular tears and loop fixation of posterior chamber intraocular lenses. *Ophthalmology* 1991; 98:425-31.
30. Assia E, Apple D, Barden A, et al. An experimental study comparing various anterior capsulectomy techniques. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:642-7.
31. Assia E, Apple D, Tsaj J, Morgan R. Mechanism of radial tear formation and anterior capsulectomy techniques. *Ophthalmology* 1991; 98:432-7.
32. Assia E, Apple D, Tsaj J, Lim E. The elastic properties of the lens capsule in capsulorhexis. *Am J Ophthalmol* 1991; 111:628-32.
33. 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.
34. Akkın C, Kayıkcıoğlu Ö, Köse S, Erbakan G. Effect of intraocular lens malposition on posterior capsular opacification. *Exp. Ophthalmol* 1993; 19/2:17-22.
35. Apple D, Mammalis N, Lofffield K, et al: Complications of intraocular lenses. A historical and histopathological review. *Surv Ophthalmol* 1984; 29:1-54.

36. Ohmi S, Takagishi C, Hashizume N, Saika S. In-the bag hyphema after intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:755-8.
37. Solomon K, O'Morckoe D, Gwin T, et al. Protective effect of the anterior lens capsule during extracapsular cataract extraction. Part I: Experimental animal study. *Ophthalmology* 1989; 96:591-7.
38. Linnola RJ. Sandwich theory: Bioactivity-based explanation for posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:1539-42.
39. Sterling S, Wood T. Effect of intraocular lens convexity on postreior capsule opacification. *J cataract Refract Surg* 1986; 12:655-7.
40. Born C, Ryan D. Effect of intraocular lens optic design on posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1990; 16:188-92.
41. Santos B, DelMonte M, Pastora R, et al. Comparative study of the effect of optic design on lens epithelium in vitro. *J Cataract Refract Surg* 1987; 13:127-30.
42. Sellman T, Lindstrom R. Effect of plano-convex posterior chamber lens on posterior capsule opacification from Elschnig pearl formation. *J Cataract Refract Surg* 1988; 14:68-72.
43. Galand A, Delmelle M. Preliminary report on the rigid disc lens. *J Cataract Refract Surg* 1986; 12:394-7.
44. Barrett G, Constable I, Steward A. Clinical results of hydrogel lens implantation. *J Cataract Refract Surg* 1986; 12:623-31.
45. Maltzman B, Haupt E, Cucci P. Effect of laser ridge on posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1989; 15:644-6.
46. Westling AK, Calissendorff BM. Factors influencing the formation of posterior capsule opacities after extracapsular cataract extraction with posterior chamber lens implant. *Acta Ophthalmologica* 1991; 69:315-20.
47. Frezzotti R, Caporossi A. Pathogenesis of posterior capsule opacification. Part I. Epidemiological and clinicostatistical data. *J cataract Refract Surg* 1990; 16:347-52.
48. Martin RG, Sander DR, Soucek J, et al. Effect of posterior chamber IOL design and surgical placement upon postoperative outcome. *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:333-41.
49. 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.
50. Nagamoto T, Eguchi G. Effect of intraocular lens design on migration of lens epithelial cells onto the posterior capsule. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:866-72.
51. Tan DTH, Chee SP. Early central posterior capsular fibrosis in sulcus-fixed biconvex intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19:471-80.
52. Nishi O, Nishi K, Sakanishi K, Yamada Y. Explantation of endocapsular posterior chamber lens after spontaneous posterior dislocation. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:272-5.
53. Apple DJ. Intraocular lens biocompatibility (Guest editorial). *J Cataract Refract Surg* 1992; 18:217-8.
54. Nishi O, Nishi K, Mano C, Ichihara M, Honda T. The Inhibition of lens epithelial cell migration by a discontinuous capsular bend created by a band-shaped circular loop or a capsule-bending ring. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29:119-25.
55. Nishi o, Nishi K, SAKBa Y, Sakuraba T, Maeda S. Intercapsular cataract surgery with lens epithelial cell removal PartIV: Capsular fibrosis induced by poly(methyl methacrylate). *J Cataract Refract Surg* 1991; 17:471-7.
56. Umezawa S, Shimizu K. Biocompatibility of surface-modified intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19:371-4.
57. Olson RJ, Crandall AS. Silicon versus polymethylmethacrylate intraocular lenses with regard to capsular opacification 1998; 29:55-8.
58. Chehade M, Elder MJ. Intraocular lens materials and styles: A review. *Aust New Zealand J Ophthalmol* 1997; 25:255-63.
59. Nishi O, Nishi K, Sakanishi K. Inhibition of migrating lens epithelial cells at the capsular bend created by the rectangular optic edge of a posterior chamber intraocular lens. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29:587-94.
60. Weidle E, Lisch W, Thiel H-J. Management of opacified posterior lens capsule: An excision technique for membranous changes. *Ophthalmic Surg* 1986; 17:635-40.
61. Baller R. Opacification of the posterior capsule- an alternative to discission. *Ophthalmic Surg* 1977; 8:48-50.
62. Hutchinson AK, Wilson E, Saunders RA. Outcomes and ocular growth rates after intraocular lens implantation in the first 2 years of life. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:846-52.
63. Atkinson CS, Hiles DA. Treatment of secondary posterior capsular membranes with the Nd:YAG laser in a pediatric population. *Am J Ophthalmol* 1994; 118:496-501.
64. Gimbel HV. Posterior continuous curvilinear capsulorhexis and optic capture of the intraocular lens to prevent secondary opacification in pediatric cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:652-6.
65. Stark W, Worthen D, Holladay J, Murray G. Neodymium: YAG lasers; an FDA report. *Ophthalmology* 1985; 92:209-12.
66. Terry A, Stark W, Maumenee A, Fagadau W. Neodymium: YAG laser for posterior capsulotomy. *Am J Ophthalmol* 1983; 96:716-20.
67. Weiblinger R. Review of the clinical literature on the use of the Nd: YAG laser for posterior capsulotomy. *J Cataract Refract Surg* 1986; 12:162-9.
68. Pollack I, Brown R, Crandall A. Prevention of the rise in intraocular pressure following Nd: YAG posterior capsulotomy using topical 1% apraclonidine. *Arch Ophthalmol* 1988; 106:754-7.
69. Kozobolis V, Detorakis ET, Vlachonikolis IG, Pallikaris IG. Endothelial Corneal damage after neodymium:YAG laser treatment: Pupillary membranectomies, iridotomies, capsulotomies. *Ophthalmic Surg Lasers* 1998; 29:793-802.
70. Kato K, Kurosaka D, Bissen-Miyajima H, Negishi K, Hara E, Nagamoto T. Elschnig pearl formation along the posterior capsulotomy margin after neodymium:YAG capsulotomy. *J Cataract Refract Surg* 1998; 23:1556-60.
71. Caballero A, Salinas M, Marin JM. Spontaneous disappearance of Elschnig pearls after neodymium:YAG laser posterior capsulotomy. *J Cataract Refract Surg* 1998; 23:1590-4.
72. Fakaya Y, Hara T, Iwato S. Effects of freezing on lens epithelial cell growth. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14:309-11. *J Cataract Refract Surg* 1998; 23:1431.
73. Tarsio J, Emery P, Kelleher P. Cytotoxic effects of a monoclonal antibody-ricin an immunotoxin on human lens epithelial cells in culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:105.

74. Tarsio JF, Kellher PJ, Tarsio M, et al. Inhibition of cell proliferation on lens capsules by 4197X-ricin A immuno-conjugate. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:260-6.
75. Goins KM, Ortiz JR, Fulcher SFA, et al. Inhibition of proliferating lens epithelium with antitransferrin receptor immunotoxin. *J Cataract Refract Surg* 1994; 20:513-6.
76. Clark DS, Emery JM, Munsell MF. Inhibition of posterior capsule opacification with an immunotoxin specific for lens epithelial cells: 24 month clinical results. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1614-20.
77. Hepşen IF, Bayramlar H, Gültek A, Özen S, Tilgen F, Evereklioglu C. Caffeic acid phenethyl ester to inhibit posterior capsule opacification in rabbits. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:1572-6.
78. Haas A, Boscoboinik D, Mojon D, Böhnke M, Azzi A. Vitamin E inhibits proliferation of human tenon's capsule fibroblasts in vitro. *Ophthalmic Res* 1996; 28:171-6.
79. Holger M, Cheves-Barríos P, Liebermen MW, Gross R, Bassinger SF. Decorin and suramin inhibit ocular fibroblast collagen production. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:399-403.
80. Cortina P, Lechon MJG, Navea A, Menezo JL, Terencio MC, Liopis MD. Diclofenac sodium and cyclosporin A inhibit human lens epithelial cell proliferation in culture. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:180-5.
81. Saika S, Kawashima Y, Miyamoto T et al. Immunolocalization of prolyl 4-hydroxylase in rabbit lens epithelial cells. *J Cataract Refract Surg* 1998; 24:1261-5.
82. Behar-Cohen FF, David T, D'Hermies F et al. In vivo inhibition of lens regrowth by fibroblast growth factor 2-saporin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36:2434-48.
83. Legler UFC, Apple DJ, Assia EI, Blustein EC, Castaneda VE, Mowbray SL. Inhibition of posterior capsule opacification: The effect of colchicine in a sustained drug delivery system. *J Cataract Refract Surg* 1993; 19:46270.
84. Haus CM, Galand AL. Mitomycin against posterior capsular opacification: an experimental study in rabbits. *Br J Ophthalmol* 1996; 80:1087-91.
85. Ruiz JM, Medrano M, Alio JL. Inhibition of posterior capsule opacification by 5-Fluorouracil in rabbits. *Ophthalmic Res* 1990; 22:201-8.
86. İsmail MM, Alio JL, Ruiz JM. Prevention of secondary cataract by antimetabolic drugs: Experimental study. *Ophthalmic Res* 1996; 28:64-9.
87. Walsh PM, Stark WJ, Johnson MA, D'Anna S. Use of 5-fluorouracil to prevent posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26(suppl):19.
88. Pearson PA, Solomon KD, Van Meter WS, Ashton P. Pharmacologic inhibition of posterior capsule opacification. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32:1235-7.
89. Mc Donnell PJ, Krause W, Glaser BM. In vitro inhibition of lens epithelial cell proliferation and migration. *Ophthalmic Surgery* 1988; 19:25-30.
90. Sourdille PH, Ducournau Y. Action de la daunomycine sur les cellules épithéliales du cristallin: Etude expérimentale et clinique. (Daunomycin and lens epithelial cells. Experimental and clinical study.) *Ophthalmologie* 1990; 4:107-8.
91. Hartman C, Wiedeman P, Gothe K, Weller M, Heimann K. Prévention de la cataracte secondaire par application endocapsulaire de l'antimitotique daunomycine. (Clinical prevention of capsular opacification by means of endocapsular application of daunomycin during ECCE) *Ophthalmologie* 1990; 4:102-6.
92. Weller M, Wiedeman P, Fischbach R, Hartman C, Heimann K. Evaluation of daunomycin toxicity on lens epithelium in vitro. *Int Ophthalmol* 1988; 12:127-30.
93. Schmidt JF, Meyer JH, Fluegel B, Hansen LL, Loeffler KU. Effect of Aclacinomycin A on vitro cultures of porcine lens epithelial cells. *Exp Eye Res* 1998; 6:43-7.
94. Mastropasqua L, Lobefalo L, Ciancaglini M, Ballone E, Gallenga PE. Heparin eyedrops to prevent posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:440-6.
95. Takahashi M, Refojo MF, Nakagawa M, Veloso A, Leong F-A. Antiproliferative effect of retinoic acid in %1 sodium hyaluronate in an animal model of PVR. *Current Eye Research* 1997; 16:703-9.
96. Derick RJ, Pasquale L, Quigley HA, Jamped H. Potential toxicity of mitomycin C. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:1635-7.
97. Schmidt JF, Meyer JH, Fluegel B, Hansen LL, Loeffler KU. Effect of Aclacinomycin A on vitro cultures of porcine lens epithelial cells. *Exp Eye Res* 1998; 6:43-7.
98. Nishi O, Nishi K, Mano C, Ichihara M, Honda T, Saitoh I. Inhibition of migrating lens epithelial cells by blocking the adhesion molecule integrin: A preliminary report. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:860-5.
99. Nishi O, Nishi K, Saitoh I, Sakanishi K. Inhibition of migrating lens epithelial cells by sustained release of ethylenediaminetetraacetic acid. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:863-8.
100. Nishi O, Nishi K, Fujiwara T, Shirasawa E. Effects of diclofenac sodium and indomethacin on proliferation and collagen synthesis of lens epithelial cells in vitro. *J Cataract Refract Surg* 1995; 21:4615.
101. Nishi O, Nishi K, Imanishi M. Synthesis of interleukin-1 and prostaglandin E2 by lens epithelial cells of human cataracts. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:338-41.
102. Nishi O, Nishi K, Yamada Y, Mizumoto Y. Effect of indomethacin-coated posterior chamber intraocular lenses on postoperative inflammation and posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1995; 21:574-8.
103. Nishi O, Nishi K, Morita T, Tada Y, Shirasawa E, Sakanishi K. Effect of intraocular sustained release of indomethacin on postoperative inflammation and posterior capsule opacification. *J Cataract Refract Surg* 1996; 22:806-10.
104. Tano Y, Chandler D, Machemer R. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:810-6.
105. Nishi O, Nakai Y, Mizumoto Y, Yamada Y. Capsule opacification after refilling the capsule with an inflatable endocapsular balloon. *J Cataract Refract Surg* 1997; 23:1548-55.