



ΘΟΛΩΣΗ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΩΝ ΦΑΚΩΝ
ΛΟΓΩ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

Εισηγητής
Σ. Γαρταγάνης

ΘΛΩΣΗ ΕΝΔΟΦΘΑΛΜΙΩΝ ΦΑΚΩΝ ΛΟΓΩ ΑΣΒΕΣΤΟΠΟΙΗΣΗΣ

I. Μελά, Γ. Μπλάτσιος, Β. Τζίμης, Σ. Γαρταγάνης

Οφθαλμολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών

Η αντικατάσταση του καταρρακτικού φακού με τεχνητό ενδοφθάλμιο φακό (ΕΦ) αποτελεί την πιο συχνή επέμβαση στην καθημερινή χειρουργική οφθαλμολογική πρακτική. Από τις αρχές της δεκαετίας του '60 έχουν τοποθετηθεί πολλές εκατοντάδες χιλιάδες ΕΦ. Αρχικά οι φακοί ήταν κατασκευασμένοι από πλαστικό που περιείχε πολυ-μεθυλ-μεθακρυλικό (PMMA) ή σιλκόνη. Μερικοί από τους νεότερους ΕΦ κατασκευάζονται από υδρογέλες (HEMA). Το υδροξυ-εθυλ-μεθακρυλικό (ή HEMA) είναι υδρόφιλο υλικό που έχει χρησιμοποιηθεί εδώ και πολλά χρόνια για την κατασκευή μαλακών φακών επαφής.

Από τις αρχές της δεκαετίας του '80, δοκιμάστηκε και για την κατασκευή ενδοφθάλμιων φακών. Θεωρείται ότι πλεονεκτεί έναντι του πολυ-μεθυλ-μεθακρυλικού (ή PMMA) γιατί: είναι μαλακό και αναδιπλώνεται εύκολα ώστε να εμφυτευθεί μέσα από μικρή τομή, είναι υδρόφιλο και επομένως λιγότερο τραυματικό για το ενδοθήλιο του κερατοειδούς, έχει μεγαλύτερη ανθεκτικότητα, μεγαλύτερο δείκτη διάθλασης, μεγαλύτερη ικανότητα απορρόφησης των υπεριωδών ακτίνων και καλύτερη βιοσυμβατότητα. Λόγω της ενδογενούς τους βιοσυμβατότητας, οι ΕΦ υδρογέλης θεωρούνται ότι εμποδίζουν την προσκόλληση πρωτεϊνών, βακτηριδίων και κυττάρων στην επιφάνειά τους και ότι μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης θλώσης του οπίσθιου περιφακίου.

Όμως, παρ' ότι μειώθηκαν σημαντικά οι τοπικές και συστηματικές επιπλοκές της εγχείρησης του καταρράκτη, παρατηρήθηκαν προβλήματα που σχετίζονται με θλώση του ίδιου του ΕΦ, λόγω εναπόθεσης κρυσταλλικού υλικού. Το υλικό αυτό, στις περισσότερες μελέτες, έχει αποδειχτεί ότι αποτελείται από υδροξυαπατίτη, ένα φωσφορικό άλας του ασβεστίου $[Ca_5(PO_4)_3OH]$.

Κλινικές παρατηρήσεις για θλώση ΕΦ υδρογέλης ανακοινώθηκαν για πρώτη φορά το 1987.¹ Ακολούθησαν πολλές ακόμα αναφορές που αφορούσαν θλώση ΕΦ, τόσο διεγχειρητικά και άμεσα μετεγχειρητικά, όσο και όψιμα, δηλαδή πολλούς μήνες ή χρόνια μετά την ένθεση.

Άμεση θλώση ενδοφθάλμιων φακών

Το 1994 οι Jensen και συν.,² περιέγραψαν για πρώτη φορά το σχηματισμό κρυσταλλικών εναποθέσεων στην επιφάνεια ΕΦ από PMMA και σιλκόνη, στη διάρκεια εγχείρησης καταρράκτη, σε 11 ασθενείς. Το κοινό στοιχείο σε όλες τις περιπτώσεις ήταν η χρήση του ιξωδοελαστικού υλικού Healon GV (Pharmacia-Upjohn Ophthalmics, Kalamazoo, MI) και του διαλύματος έκπλυσης BSS ή BSS Plus (Alcon Surgical Inc, Fort Worth, TX). Οι σοβαρότερες περιπτώσεις αφορούσαν ΕΦ σιλκόνης. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι τα φωσφορικά ιόντα που περιέχει το ιξωδοελαστικό υλικό αντέδρασαν με το ασβέστιο που περιέχουν τα διαλύματα έκπλυσης ή

το υδατοειδές υγρό των ασθενών, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό αλάτων που καθίζησαν. Όμως, δεν έγινε ανάλυση των εναποθέσεων.

Το 1998, η ίδια ομάδα,³ ανακοίνωσε 22 επιπλέον περιπτώσεις διεγχειρητικής κρυσταλλοποίησης ΕΦ, που και πάλι σχετιζόταν κυρίως με ΕΦ σιλκόνης, αλλά είχαν χρησιμοποιηθεί και άλλες ιξωδοελαστικές ουσίες, εκτός του Healon GV. Η εξέταση με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης έδειξε ότι οι εναποθέσεις περιείχαν κυρίως ασβέστιο.

Κρυσταλλικές εναποθέσεις στην επιφάνεια υδρόφιλων ΕΦ υδρογέλης (των Iogel 1103, Alcon Laboratories, Fort Worth, TX) περιέγραψαν για πρώτη φορά οι Amon και Menapace, το 1992,⁴ όμως, δεν έγινε ανάλυση των εναποθέσεων.

Το 1995, οι Bucher και συν. 5 ανέφεραν μία περίπτωση ασθενούς, που την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα εμφάνισε θλώση του υδρόφιλου ακρυλικού φακού Iogel 1103 που είχε εμφυτευθεί, καθώς και κοκκώδεις εναποθέσεις στο οπίσθιο περιφακίο και στο σημείο παρακέντησης του προσθίου θαλάμου. Ο ΕΦ και το οπίσθιο περιφακίο αφαιρέθηκαν, γιατί προκάλυψαν σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας. Από την εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης βρέθηκε ότι η θλώση οφειλόταν σε εναποθέσεις κρυστάλλων υδροξυαπατίτη. Οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το ασβέστιο προήλθε από τις φακικές μάζες που είχαν παραμείνει και ο φωσφόρος από το διάλυμα φωσφορικής θυμοξαμίνης που είχε χρησιμοποιηθεί διεγχειρητικά στον π.θ. για την πρόκληση μύσης.

Όψιμη θλώση ενδοφθάλμιων φακών

Δημοσιεύσεις για όψιμη (περισσότερο από 1 χρόνο) μετεγχειρητική θλώση ενδοφακών εμφανίστηκαν για πρώτη φορά το 2000 και αφορούσαν υδρόφιλους ακρυλικούς (HEMA) φακούς. Οι ΕΦ προκάλυψαν σημαντική μείωση της οπτικής οξύτητας και αντικαταστάθηκαν.

Οι τύποι ενδοφακών που κυρίως περιλαμβάνονται στις δημοσιεύσεις αυτές είναι:

- Hydroview (Bausch & Lomb surgical, Rochester, New York, USA)⁶⁻¹⁴
- Memory Lens (CibaVision, Duluth, Georgia, USA)¹⁵⁻¹⁷
- SC60B-OUV (Medical Developmental Research, Clearwater, Florida, USA)^{15, 18-20}
- Aqua-Sense (Ophthalmic Innovations International, Ontario, California, USA)⁵

Σε όλες τις περιπτώσεις, η θλώση βρέθηκε να οφείλεται σε εναποθέση κυρίως υδροξυαπατίτη. Οι εναποθέσεις άλλωστε βρέθηκαν στην επιφάνεια (Hydroview, MemoryLens) και άλλωτε στο εσωτερικό των ενδοφακών (SC60B-OUV, Aqua-Sense).

Μηχανισμός αβεστοποίησης

Η δημιουργία των εναποθέσεων που προκαλεί τη θόλωση των υδρόφιλων φακών έχει αποδωθεί:

- Σε ρωγμές που δημιουργούνται στο φακό από τις λαβίδες αναδίπλωσης και ένθεσης⁸
- Σε διάχυση ή προσρόφηση πρωτεϊνών ή άλλων στοιχείων από το υδατοειδές υγρό^{16, 17}
- Σε μετουσίωση του αναστολέα των υπεριωδών ακτίνων¹⁸
- Σε συστηματική νόσο του ασθενούς^{16, 19, 20}
- Σε παράγοντες σχετιζόμενους με το υλικό συσκευασίας του ΕΦ^{10, 16, 17}

Η έρευνα των κατασκευαστών έδειξαν:

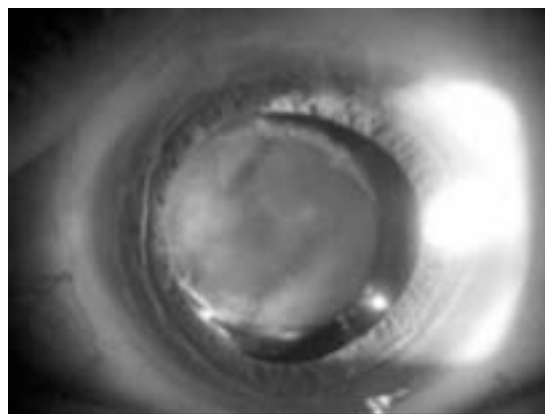
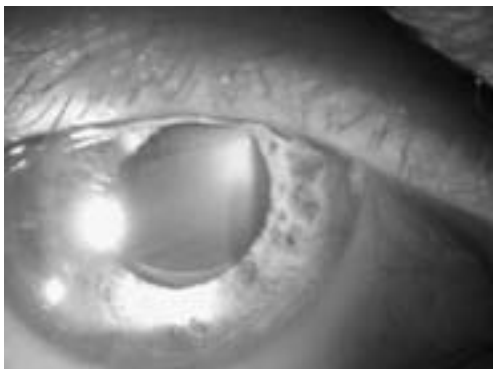
Στην περίπτωση αβεστοποίησης των φακών Hydronview, οι έρευνες που έγιναν από τον κατασκευαστή έδειξαν ότι οι εναποθέσεις αβεστίου σχηματίστηκαν γύρω από έναν πυρήνα σιλικόνης, που προήλθε από το πώμα της συσκευασίας του φακού.¹⁰ Το Μάρτιο του 2001, η B&L αφαίρεσε τη σιλικόνη από τη συσκευασία, και δεν υπήρξαν έκτοτε αναφορές για θόλωση των φακών αυτών.

Όμως, σε πρόσφατη μελέτη¹⁵ των αβεστοποιημένων μοντέλων MemoryLens, SC60B-OUV και Aqua-Sense ανιχνεύθηκε επίσης σιλικόνη, που όμως δεν αποτελούσε μέρος της συσκευασίας των φακών. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι η σιλικόνη μπορεί να συμμετέχει στην αβεστοποίηση και άλλων υδρόφιλων ακρυλικών φακών, εκτός των Hydronview.

Στην περίπτωση αβεστοποίησης των φακών MemoryLens, ο κατασκευαστής απέδωσε τη θόλωση στην αλλαγή που έγινε το 1999 στη διαδικασία γυαλίσματος του φακού (CIBA Vision Corporate Statement 2002-02-05), και που επέτρεπε το σχηματισμό βιοφίλμ στην επιφάνεια του φακού. Οι φακοί αποσύρθηκαν τον Απρίλιο 2000, τροποποιήθηκε η διαδικασία γυαλίσματος και επανακυκλοφόρησαν τον Οκτώβριο 2000. Εκτοτε δεν υπήρξαν αναφορές για αβεστοποίηση των φακών αυτών. Όμως, μερικοί αβεστοποιημένοι φακοί MemoryLens είχαν εμφυτευθεί και πριν το 1999.¹⁶ Επομένως, πιθανόν και άλλοι παράγοντες συμμετέχουν στη θόλωση των φακών αυτών.

Η θόλωση των ΕΦ SC60B-OUV που κατασκευάστηκαν το 2000 από υλικό που προήλθε από την εταιρεία Vista Optics αποδόθηκε από τον κατασκευαστή σε μετουσίωση του αναστολέα των υπεριωδών ακτίνων που κάλυπτε τον ΕΦ.¹⁸ Η εταιρεία απέσυρε τους φακούς αυτούς και στο εξής τους κατασκευάζει από υλικό που προέρχεται από άλλη πηγή (Benz Research).

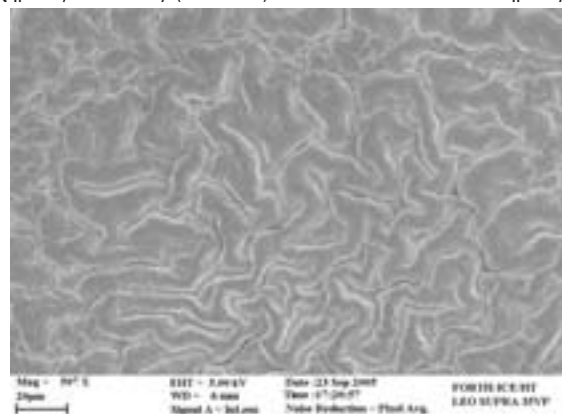
Η Οφθαλμολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Πατρών (Διευθυντής: Καθηγητής Σ.Π. Γαρταγάνης), σε συνεργασία με το Τμήμα Χημικών Μηχανικών, Εργαστήριο Ανόργανης και Αναλυτικής Χημείας, του Πανεπιστημίου Πατρών (Διευθυντής: Καθηγητής Π. Γ. Κουτσούκος) μελέτησε 25 ακρυλικούς υδρόφιλους ΕΦ υδρογέλης, που αντικαταστάθηκαν λόγω θόλωσης, 1-7 χρόνια μετά την ένθεσή τους (Εικόνες 1 και 2).²¹



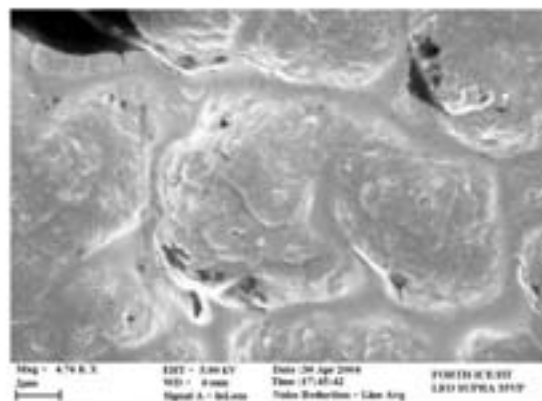
Εικόνα 1 & 2. Κλινική εικόνα των αβεστοποιημένων ενδοφακών με σοβαρή μείωση της οπτικής οξύτητας

Οι φακοί εξετάστηκαν μορφολογικά με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης εφοδιασμένο με μονάδα μικροανάλυσης και με ομοεστιακό μικροσκόπιο, ενώ έγινε φασματοσκοπία υπεριώθρων ακτίνων και περιθλάση κρυστάλλων με ακτίνες Χ.

Στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, παρατηρήθηκε ότι οι εναποθέσεις σχηματίζουν έλικες (Εικόνα 3) που αποτελούνται από ήβους που



Εικόνα 3. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης: οι εναποθέσεις σχηματίζουν έλικες (507X)

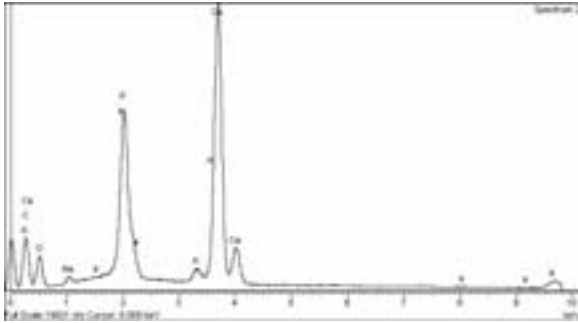


Εικόνα 4. Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο σάρωσης: οι έλικες αποτελούνται από ύβους που περιέχουν άλατα (4.76K X)

περιέχουν άλατα (Εικόνα 4).

Η φασματογραφία με ακτίνες Χ έδειξε την παρουσία κυρίως αβεστίου και φωσφόρου. Η αναλογία των αντίστοιχων επαρμάτων

έμοιαζε με αυτή του υδροξυαπατίτη, που είναι η θερμοδυναμικά σταθερή μορφή του φωσφορικού ασβεστίου στα βιολογικά συστήματα (Εικόνα 5).



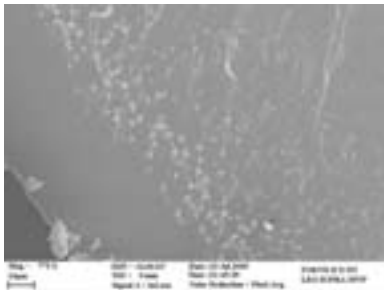
Εικόνα 5. Η φασματογραφία με ακτίνες Χ έδειξε την παρουσία κυρίως ασβεστίου και φωσφόρου. Η αναλογία των αντίστοιχων επαρμάτων έμοιαζε με αυτή του υδροξυαπατίτη, που είναι η θερμοδυναμικά σταθερή μορφή του φωσφορικού ασβεστίου στα βιολογικά συστήματα

Η ύπαρξη υδροξυαπατίτη επιβεβαιώθηκε με την φασματοσκοπία υπεριώθρων ακτίνων και με την περίθλαση των κρυστάλλων με ακτίνες Χ.

Σε έναν μόνο ενδοφακό βρέθηκαν άλατα φωσφορικού οκτασβεστίου που αποτελεί μία πρόδρομη ασταθή φάση του υδροξυαπατίτη.

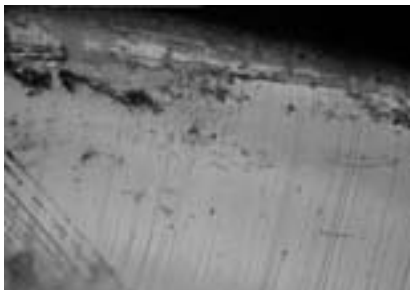
Η θόλωση αφορούσε μόνο το τμήμα του φακού που ήταν κατασκευασμένο από υδρογέλη, ενώ τα τμήματα από PMMA παρέμειναν ανεπηρέαστα.

Οι εναποθέσεις αλάτων βρέθηκαν κυρίως στο εσωτερικό των φακών, όπου σχηματίζουν μέτωπο καθίζησης, σε απόσταση περίπου 30μ από την επιφάνεια (Εικόνα 6).



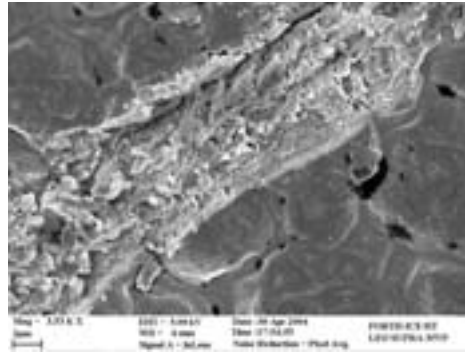
Εικόνα 6. Οι εναποθέσεις αλάτων βρέθηκαν κυρίως στο εσωτερικό των φακών, όπου σχηματίζουν μέτωπο καθίζησης, σε απόσταση περίπου 30μ από την επιφάνεια (773X).

Η εξέταση των φακών με το ομοεστιακό μικροσκόπιο επιβεβαίωσε την παρουσία κρυστάλλων στο εσωτερικό του φακού (Εικόνα 7).



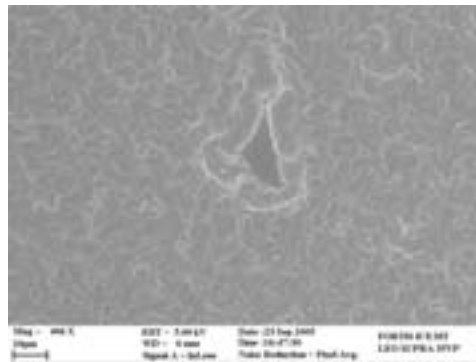
Εικόνα 7. Ομοεστιακό μικροσκόπιο: επιβεβαιώνεται ότι οι κρύσταλλοι βρίσκονται και στο εσωτερικό του φακού.

Όμως, σε μερικές περιπτώσεις παρατηρήθηκε εναπόθεση αλάτων και στην επιφάνεια του φακού, κυρίως κοντά σε ρωγμές που προκλήθηκαν από την αναδίπλωση του φακού (Εικόνα 8) ή από την



Εικόνα 8. Σε μερικές περιπτώσεις παρατηρήθηκε εναπόθεση αλάτων και στην επιφάνεια του φακού, κυρίως κοντά σε ρωγμές που προκλήθηκαν κατά την αναδίπλωση του ενδοφακού (3.53K X).

προσπάθεια οπίσθιας καψουλοτομής με YAG-laser (Εικόνα 9).



Εικόνα 9. Στο φακό αυτό έγινε προσπάθεια αφαίρεσης της θόλωσης με YAG-laser. Παρατηρούμε τη μεγαλύτερη εναπόθεση αλάτων γύρω από τη ρήξη που προκάλεσε το laser (406X).

Μία πιθανή εξήγηση για την εναπόθεση υδροξυαπατίτη στους υδρόφιλους ακρυλικούς ενδοφακούς είναι η ακόλουθη:

Επειδή κατά κανόνα, το υδατοειδές υγρό είναι υπερκορεσμένο ως προς άλατα φωσφορικού ασβεστίου και τα πολυμερή ακρυλικά φέρουν επιφανειακά ανιόντα υδροξυλίου και καρβοξυλίου, σχηματίζονται επιφανειακά σύμπλοκα που αποτελούν τα αρχικά κέντρα ανάπτυξης πυρήνων αλάτων. Τα άλατα διαχέονται στο εσωτερικό του φακού όπου τελικά καθιζάνουν.

Περαιτέρω μελέτες πιθανόν θα διευκρινήσουν τον ακριβή παθογενετικό μηχανισμό της θόλωσης των φακών αυτών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yalon M. Calcium phosphate deposits seen on hydrogel lenses. *Ocular surgery news* 1987;15:13.
2. Jensen MK, Grandall AS, Mamalis N, Olson RS. Crystallization on intraocular lens surface associated with the use of Healon GV. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1037-42.
3. Olson RJ, Caldwell KD, Crandall AS, Jensen MK, Huang SC. Intraoperative crystallization on the intraocular lens surface. *Am J Ophthalmol* 1998;126: 177-84
4. Amon M, Menapace R. In vivo observation of surface precipitates of 200 consecutive hydrogel intraocular lenses.

- Ophthalmologica* 1992;204:13-8.
5. Bucher PJ, Buchi ER, Daicker BC. Dystrophic calcification of an implanted hydroxyethylmethacrylate intraocular lens. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1431-5.
 6. Werner L, Apple D, Escobar-Gomez M, Öhrström A, Crayford BB, Bianchi R, Pandey SK. Postoperative deposition of calcium on the surfaces of a hydrogel intraocular lens. *Ophthalmology* 2000;107:2179-84.
 7. Apple DJ, Werner L, Escobar-Gomez M, Pandey SK. Deposits on the optical surfaces of Hydroview intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2000;26:796-7.
 8. Yu AKF, Kwan KYW, Chan DHY. Clinical features of 46 eyes with calcified hydrogel intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1596-606.
 9. Yu AKF, Ng ASY. Complications and clinical outcomes of intraocular lens exchange in patients with calcified hydrogel lenses. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:1217-22.
 10. Dorey MW, Brownstein S, Hill VE, Mathew B, Botton G, Kertes PJ, El-Defrawy S. Proposed pathogenesis for the delayed postoperative opacification of the Hydroview hydrogel intraocular lens. *Am J Ophthalmol* 2003;135:591-8.
 11. Hatou S, Inoue M, Kurosaka D, Hida YR, Shinoda K, Oguchi Y. Evaluation of calcification of a hydrogel intraocular lens by optical coherence tomography. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:1590-2.
 12. Yong JLC, Lertsumitkul S, Killingsworth MC, Filipic M. Calcification of intraocular hydrogel lens: evidence of dystrophic calcification. *Clin Experiment Ophthalmol* 2004;32:492-500.
 13. Lin SY, Chen KH, Li MJ, Cheng WT, Wang SL. Evidence of octacalcium phosphate and type-B carbonated apatites deposited on the surface of explanted acrylic hydrogel intraocular lens. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004;70:203-8.
 14. Delayed surface opacification of a hydroview intraocular lens. *Clin Exp Optom* 2006;89:386-9.
 15. Werner L, Hunter B, Stevens S, Chew JLL, Mamalis N. Role of silicon contamination on calcification of hydrophilic acrylic intraocular lenses. *Am J Ophthalmol* 2006;14:35-43.
 16. Neuhann IM, Werner L, Izak AM, Pandey SK, Kleinmann G, Mamalis N, Neuhann TF, Apple DJ. Late postoperative opacification of a hydrophilic acrylic (hydrogel) intraocular lens. *Ophthalmology* 2004;111:2094-101.
 17. Tehrani M, Mamalis N, Wallin T, Dick B, Stoffelns BM, Olson R, Fry LL, Clifford WS. Late postoperative opacification of MemoryLens Hydrophilic acrylic intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg* 2004;30:115-122.
 18. Frohn A, Dick B, Augustin AJ, Grus FH. Late opacification of the foldable hydrophilic acrylic lens SC60B-OUV. *Ophthalmology* 2001;108:1999-24.
 19. Pandey SK, Werner L, Apple D, Kaskaloglu M. Hydrophilic acrylic intraocular lens optic and haptics opacification in a diabetic patient. *Ophthalmology* 2002;109:2042-2051.
 20. Werner L, Apple DJ, Kaskaloglu M, Pandey SK. Dense opacification of the optical component of a hydrophilic acrylic intraocular lens. *J Cataract Refract Surg* 2001;27:1485-92.
 21. Mela EK, Kanellopoulou D, Makris N, Blatsios G, Koutsoukos PG, Gartaganis SP. Late postoperative hydrophilic acrylic intraocular lens calcification. Poster presentation at the XXIII Congress of the ESCRS, Lisbon, Portugal, 10-14 September 2005 (στην εργασία απονεμήθηκε το 1ο βραβείο poster).