

Univerzita Karlova v Praze
Lékařská fakulta v Hradci Králové



Biokompatibilita implantátů používaných při mikrochirurgii oka

Andrea Čižmárová Izáková

Autoreferát dizertační práce

Doktorský studijní program Oční lékařství

Hradec Králové

2014

Dizertačná práca bola vypracovaná v rámci kombinovaného štúdia doktorského štúdiijného programu Očné lekárstvo na katedra oftalmológie Lekárskej fakulty UK v Hradci Králové.

Autor: MUDr. Andrea Čižmárová Izáková
IzakVisionCenter s.r.o.
Banská Bystrica

Školiteľ: Prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc, FEBO
Očná klinika LF UK a FN Hradec Králové

Oponenti: Doc. MUDr. Jiří Pašta, CSc, FEBO
Očná klinika 1. LF UK a ÚVN Praha

Prof. MUDr. Pavel Těšínský, DrSc
Očná klinika LF UK Plzeň

Obhajoba dizertačnej práce sa uskutoční pred Komisiou pre obhajoby dizertačných prác DSP Očné lekárstvo dňa 26.3.2014.

S dizertačnou prácou je možné sa zoznámiť na štúdiijnom oddelení dekanátu Lekárskej fakulty v Hradci Králové, Univerzity Karlovej v Prahe, Šimkova 870, 500 38, Hradec Králové (tel. 495 816 131).

Prof. MUDr. Pavel Rozsival, CSc, FEBO
Predseda komisie pre obhajoby dizertačných prác
V doktorskom štúdiijnom programe Očné lekárstvo

OBSAH

1. Súhrn	4
2. Summary	5
3. Zoznam použitých skratiek	6
4. Úvod	7
5. Cieľ dizertačnej práce	8
6. Materiál a metodika	8
6.1. Analýzy vykonané v USA	8
6.2. Použité metódy na analýzu	11
6.3. Analýzy vykonane na Slovensku	17
7. Výsledky	18
8. Diskusia	26
9. Závery	28
10. Literatúra	30
11. Prehľad publikačnej činnosti autorky	32
11.1. Kapitoly v monografiách	32
11.2. Pôvodné články	35
11.3. Prehľadové články a kazuistiky	38
11.4. Prednášky na odborných fórach	39

1. Súhrn

V rokoch 2000 až 2003 som pracovala v USA na dvoch pracoviskách. Počas môjho fellowship v Center for Research on Ocular Therapeutics and Biodevices, Storm Eye Institute, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina a v John A. Moran Eye Center, University of Utah, Salt Lake City, Utah som ako člen Apple Korps tímu pracovala na analýze štyroch typov hydrofilných akrylátových umelých vnútroočných šošoviek (Hydroview H60M, SC60B-OUV, Aqua Sense a MemoryLens), ktoré boli do našich centier zaslané z oftalmologických pracovísk celého sveta po explantácii pre ich opacifikáciu.

Po návrate z USA som od roku 2005 ako sekundárny lekár Očnej kliniky Slovenskej zdravotníckej univerzity FNsP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici pokračovala v analýze explantovaných umelých vnútroočných šošoviek v spolupráci s horeuvedenými americkými pracoviskami ako aj s novovzniknutým európskym pracoviskom BERI v Berlíne. V Banskej Bystrici bola vykonaná analýza 7 opacifikovaných umelých vnútroočných šošoviek (3 MemoryLens, 1 Aqua Sense, 1 Sofcryn, 1 Oculentis a 1 Acrysof).

Pomocou komplexu vyšetrovacích metód (Gross makroskopická a mikroskopická analýza, histochemické farbenia alizarínovou červeňou a metódou von Kossa, elektrónova rastrovacia mikroskopia – SEM a RTG spektroskopická analýza – EDS) sme dokázali, že hlavným obsahom opacifikácie umelých VOŠ sú uložené vápnika a fosfátov.

2. Summary

Biocompatibility of implants used in mikrosurgery of the eye

Over the years of 2000 through 2003 I had worked at two Centers of Ophthalmology in USA. During my fellowship at Center for Research on Ocular Therapeutics and Biodevices, Storm Eye Institute, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina and at John A. Moran Eye Center University of Utah, Salt Lake City, Utah, I had worked as a member of Apple Korps team on the analyses of four various hydrophilic acrylic intraocular lenses (Hydroview H60M, SC60B-OUV, Aqua Sense a MemoryLens). These explanted IOLs were sent to our Centers from the Ophthalmology Clinics from all over the world due to their opacification. Since the year 2005, after my return from the USA, as an ophthalmologist of Eye Clinic F.D. Roosevelt Hospital, Postgraduate Medical School in Banska Bystrica, I continued working on the analyses of explanted IOLs in close cooperation with above specified US Centers as well as with at the time freshly established European Center BERI in Berlin. Analyses of 7 opacified IOLs (3 MemoryLens, 1 Aqua Sense, 1 Sofcryn, 1 Oculentis and 1 Acrysof) was performed at the Eye Clinic in Banska Bystrica.

Using examination methods (such as gross macroscopic and microscopic analyses, histochemical staining using Alizarin red and von Kossa method, Scanning electron microscopy –SEM and Electron dispersive spectroscopy - EDS) we have proved, that the opacification of analyzed IOLs was caused by deposits of calcium and phosphates.

3. Zoznam použitých skratiek:

CCC	Continuous Curvilinear Capsulorhexis
DMS	dimetylsiloxan
DMDPS	dimetyldifenylsiloxan
DSAEK	Descemet's Stripping Automated Endothelial Keratoplasty
DSEK	Descemet's Stripping Endothelial Keratoplasty
DMEK	Descemet's Membrane Endothelial Keratoplasty
EDS	energy-dispersive X-ray spectroscop (RTG spektroskopická analýza)
FDA	Food and Drug Administration
GMC	Giant Multinucleated Cells
HAP	hydroxyapatit
HEMA	2-hydroxyetyl-metakrylát
HOB	hematookulárna bariéra
HOHEXMA	6-hydroxyhexyl-metakrylát
LPC	laserová prietoková cytometria
MMA	metyl-metakrylát
NKZO	najlepšie korigovaná zraková ostrosť
NZO	nekorigovaná zraková ostrosť
OCP	octacalcium fosfát
OCT	optická koherentná tomografia
OZP	opacifikácia zadného púzdra
PMMA	poly-metyl-metakrylát
Poly HEMA	poly-hydroxyetyl-metakrylát
PPV	pars plana vitrektómia
SEM	scanning electron microscopy (rastovací elektrónový mikroskop)
SO	silikónový olej
SZU	Slovenská zdravotnícka univerzita
TCK	test citlivosti na kontrast
VEM	viskoelastický materiál
VOŠ	vnútroočná šošovka
VRTS	vitreoretinálny trakčný syndróm
ZP	zadné púzdro

4. Úvod

V oslavných prácach na adresu pioniera implantácií umelých vnútroočných šošoviek angličana HAROLDA RIDLEYho zaznieva vďaka, že „zmenil miliónom ľudí na celom svete kvalitu života.“⁴ Áno, pred RIDLEYm sa po operácii katarakty museli nosiť silné, ťažké a neestetické afakické okuliare, ktoré hlavne z funkčného hľadiska neposkytovali plnohodnotné videnie.

V priebehu II. Svetovej vojny pri ošetrovaní vojenských letcov, ktorí utrpeli penetračné poranenie oka črepinkami z kokpitu lietadiel RIDLEY zaznamenal, že materiál kokpitu - perspex nevyvoláva v oku takmer žiadnu zápalovú reakciu. S pomocou firmy Rayner zhotovil umelú vnútroočnú šošovku z tohto materiálu (polymetylmetakrylát) a dňa 29.11.1949 ju po prvýkrát implantoval do ľudského oka po extrakapsulárnej extrakcii katarakty. Polymetylmetakrylát (PMMA) sa takto stal prvým, a po dlhé roky jediným materiálom pre výrobu umelých vnútroočných šošoviek.^{4,5} Okrem šošoviek sa ešte i dnes z neho vyrábajú ďalšie implantáty akými su intrastromálne prstence pre korekciu keratokonu, keratoprotézy a pod.

S rozvojom mikrochirurgie katarakty a hlavne po nástupe fakoemulzifikácie sa začali hľadať nové materiály i nové dizajny pre umelé vnútroočné šošovky (VOŠ). Snahou bolo umelé VOŠ zhotovené z mäkkých materiálov foldovať a implantovať ich cez malý rez. Prvú umelú VOŠ zhotovenú zo silikónu implantoval v roku 1984 Thomas MAZZOCCO.¹⁵ O zavedenie hydrogélom do implantológie sa postarali MEHTA, BLUMENTHAL, BARRET a ďalší.^{6,7,8,9} Akrylátové polyméry môžu byť hydrofilné s obsahom vody 18-38% a hydrofóbne s obsahom vody 3%. Oba materiály majú v implantológii svoje výhody i nevýhody. Hydrofilné termoplastické materiály sa uchovávajú pri nízkych teplotách zrolované a po implantácii a nadobudnutí telesnej teploty sa otvárajú.

Tak ako každá nová metóda neprináša vždy len prospech a pozitíva, aj táto môže byť sledovaná aj nepredvídanými problémami a komplikáciami. Takouto novou komplikáciou je aj opacifikácia umelých VOŠ, ktorá bola po prvýkrát popísaná v roku 1991 AMONom a MENAPEACEm^{1,2,3}, v roku 1994 JENSENom a kol.¹³, v roku 1995 OLSONom a kol.^{17,18} a v roku 1995 BUCHERom a kol.¹⁰

Táto komplikácia dala podnet k novým výskumom zameraným na reakcie príjemcov na rôzne materiály, z ktorých sa umelé vnútročné šošovky vyrábajú, ako aj na fyzikálne-chemické zmeny, ktoré v materiáloch implantátov prebiehajú.

5. Cieľ dizertačnej práce

1. Analyzovať 4 typy umelých VOŠ, ktoré boli explantované pre opacifikáciu v rôznych oftalmologických centrách sveta a zaslané do :
 - a) Center for Research on Ocular Therapeutics and Biodevices, Storm Eye Institute, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina, USA
 - b) John A. Moran Eye Center, University of Utah, Salt Lake City, Utah, USA
2. Analyzovať výskyt, intenzitu a typ opacifikácie 6 typov VOŠ, ktoré boli explantované na Očnej klinike Slovenskej zdravotníckej univerzity, FNŠP F. D. Roosevelta v Banskej Bystrici.
3. Zistiť pravdepodobné príčiny opacifikácie jednotlivých typov VOŠ.
4. Závery pre prax.
5. Poukázať na možnú realizáciu preventívnych opatrení proti opacifikácii materiálov VOŠ.

6. Materiál a metodika

6.1. ANALÝZY VYKONANÉ V USA

Prvá časť práce sa zaoberá analýzami vykonanými v USA

V úvode sú uvedené:

1. Charakteristiky materiálu jednotlivých typov explantovaných umelých VOŠ
2. Súbor pacientov
3. Biomikroskopické nálezy opacifikovaných VOŠ

Ad. 1. Išlo o vnútročné šošovky:

- a/ Hydroview™ (H60M) firmy Bausch and Lomb Surgical
- b/ SC60B-OUV™ firmy Medical Development Research
- c/ Aqua-Sense™ firmy Ophthalmic Innovations International
- d/ MemoryLens firmy Ciba Vision

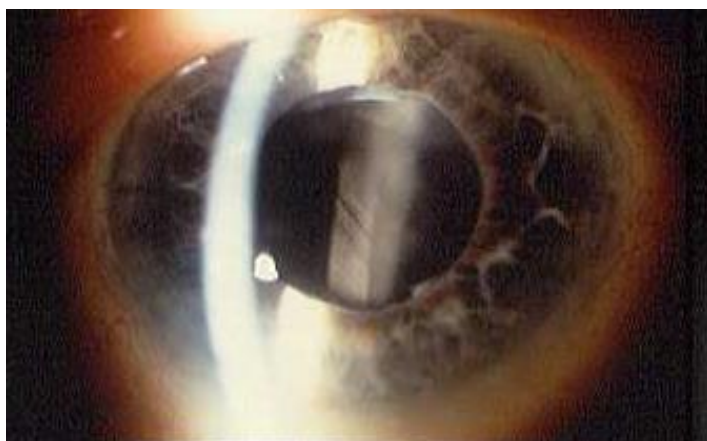
Optická časť všetkých týchto VOŠ bola vyrobená z hydrofilného akrylátu. Rozdielny bol obsah vody a refrakčný index. Haptické časti VOŠ Hydroview boli z PMMA, polymericky priečne previazané s optikou pomocou siete poprepájaných polymerov. Haptiky VOŠ SC60B-OUV ako aj Aqua-Sense boli vyrobené z rovnakého materiálu ako optika, zatiaľ čo haptiky MemoryLens boli vyrobené z polypropylenu.

Ad. 2. Súbor pacientov dokumentuje tabuľka 1.

VOŠ model	Výrobca	No. explantovaných a analyzovaných VOŠ
Hydroview (H60M)	Bausch & Lomb	25
SC60B-OUV	Medical Developmental Research (MDR)	54
Aqua-Sense	Ophthalmic Innovations International (OII)	8
MemoryLens	CIBA Vision	106
Spolu		193

Tbl. 1.

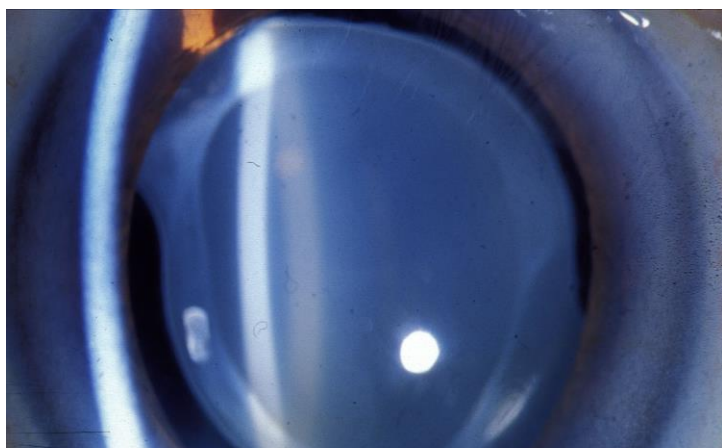
Ad. 3. Biomikroskopické nálezy opacifikovaných umelých VOŠ (foto boli získané od odosielajúcich chirurgov).



a/ Hydroview™ (H60M)



b/ SC60-OUV™



c/ Aqua-Sense™



d/ MemoryLens

6.2. Použité metódy na analýzu:

Po prijatí explantovaných šošoviek do našich centier sme ich okamžite vložili do 4% roztoku formaldehydu v 0,1M fosfátovom pufré (tlmiacom roztoku), pri pH 7,4. V oblasti optiky VOŠ sme sa snažili vyhnúť manipulácii pinzetou alebo inými nástrojmi. Niektoré šošovky boli pri explantácii rozpolené a my sme mali k dispozícii iba ich polovicu.

Prvým vyšetrením bola gross (makroskopická) analýza explantovaných VOŠ, ktorú sme robili pod operačným mikroskopom (Leica/Wild MZ-8 Zoom Stereomikroskop, Varshaw Scientific, Inc., Norcross, GA, USA). Súčasťou tejto analýzy boli gross (makroskopické) fotografie pomocou fotoaparátu (Nikon N905 AF, Nikon Corporation, Tokio, Japonsko) upevneného na tento operačný mikroskop. Nezafarbené šošovky boli následne mikroskopicky vyšetrené a tiež vyfotografované pod svetelným mikroskopom (Olympus, Optical Co., Ltd, Japonsko). Potom boli šošovky opláchnuté v destilovanej vode a na 2 minúty ponorené do 1% roztoku alizarínovej červene, ktorá je špeciálnym farbivom na vápnik. Ďalej boli VOŠ znovu premyté destilovanou vodou a znovu vyšetrené pod svetelným mikroskopom.^{14,11,19}

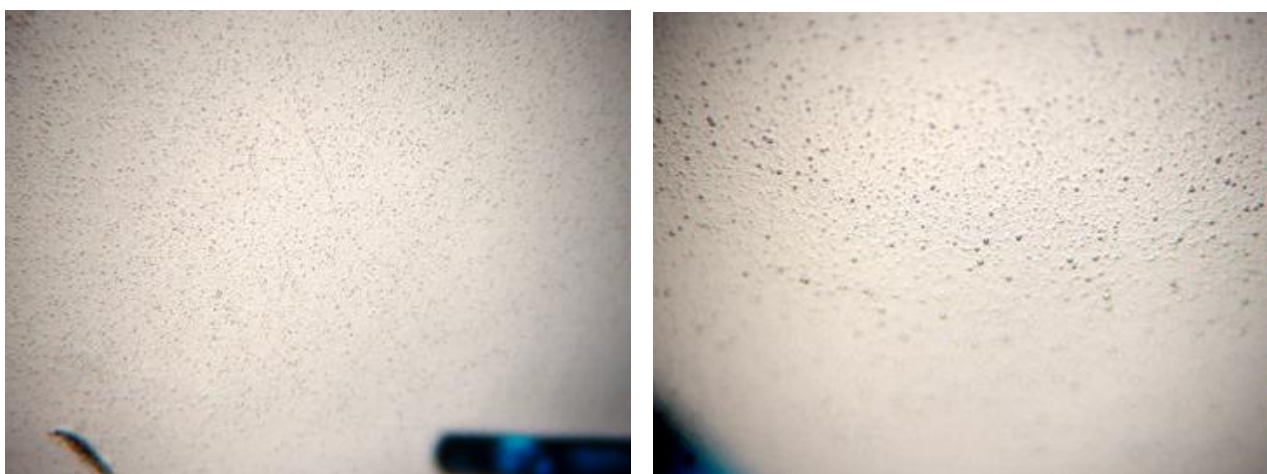
Potom sme cez celú hrúbku optiky explantovaných šošoviek urobili niekoľko rezov, čím sme získali jej cylindrické časti. Niektoré z nich boli priamo zafarbené 1% roztokom alizarínovej červene. Ostatné boli vysušené a zapustené do parafínu. Z týchto blokov boli urobené sagitálne rezy a zafarbené metódou von Kossa na vápnik (ide o farbenie roztokom dusičnanov po dobu 60 minút s následným ožiareníím zo zdroja o intenzite 100 W, po opláchnutí destilovanou vodou nasleduje reakcia v roztoku tiosulfátu sodného po dobu 2 minút, po opakovanom opláchnutí destilovanou vodou sa urobí napustenie kontrastnou farbou v Kernechtrotovom roztoku po dobu 5 minút.) Touto metódou sa vápenaté soli zafarbia na tmavohnedo.^{14,11,19}

Niektoré šošovky z každej skupiny boli 7 dní sušené vzduchom pri teplote miestnosti, povrch bol postriekaný hliníkom a analyzované boli pod rastrovacím elektrónovým mikroskopom (JEOL JSM 5410LV). Pre túto metódu sa v anglickom

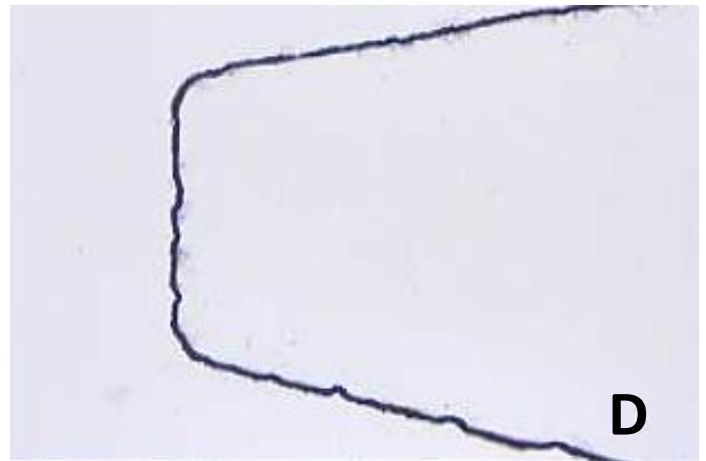
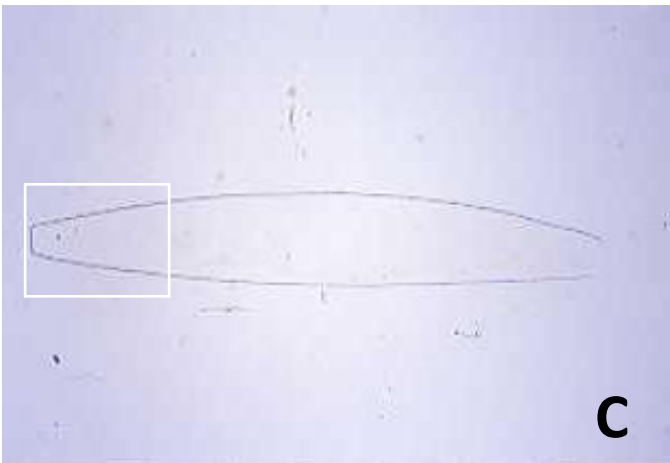
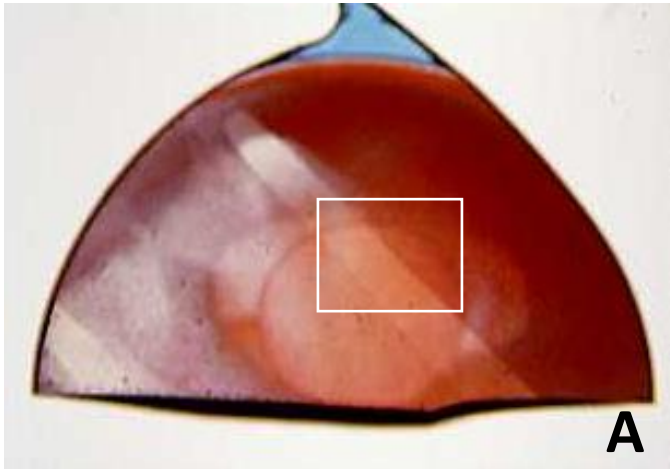
jazyku používa skratka SEM (scanning electron microscopy). Ďalšou následnou analýzou bola energy-dispersive X-ray spectroscopic analyses (EDS), ktorú vykonávali dvaja špecialisti. Pre toto vyšetrenie boli vzorky zasielané do Electron Microscopy Center of the University of South California, Columbia, SC, USA, kde sa na EDS používal rastrovací elektrónový mikroskop Hitachi 2500 Delta vybavený Kevex detektorom röntgenových lúčov s možnosťou použitia slnečného svetla pre RTG spektroskopickú analýzu (EDS). Na analýzu EDS bol u niektorých vzoriek tiež použitý rastrovací elektrónový mikroskop (FEI Quanta 2000 ESEM, Hillsboro, OR).



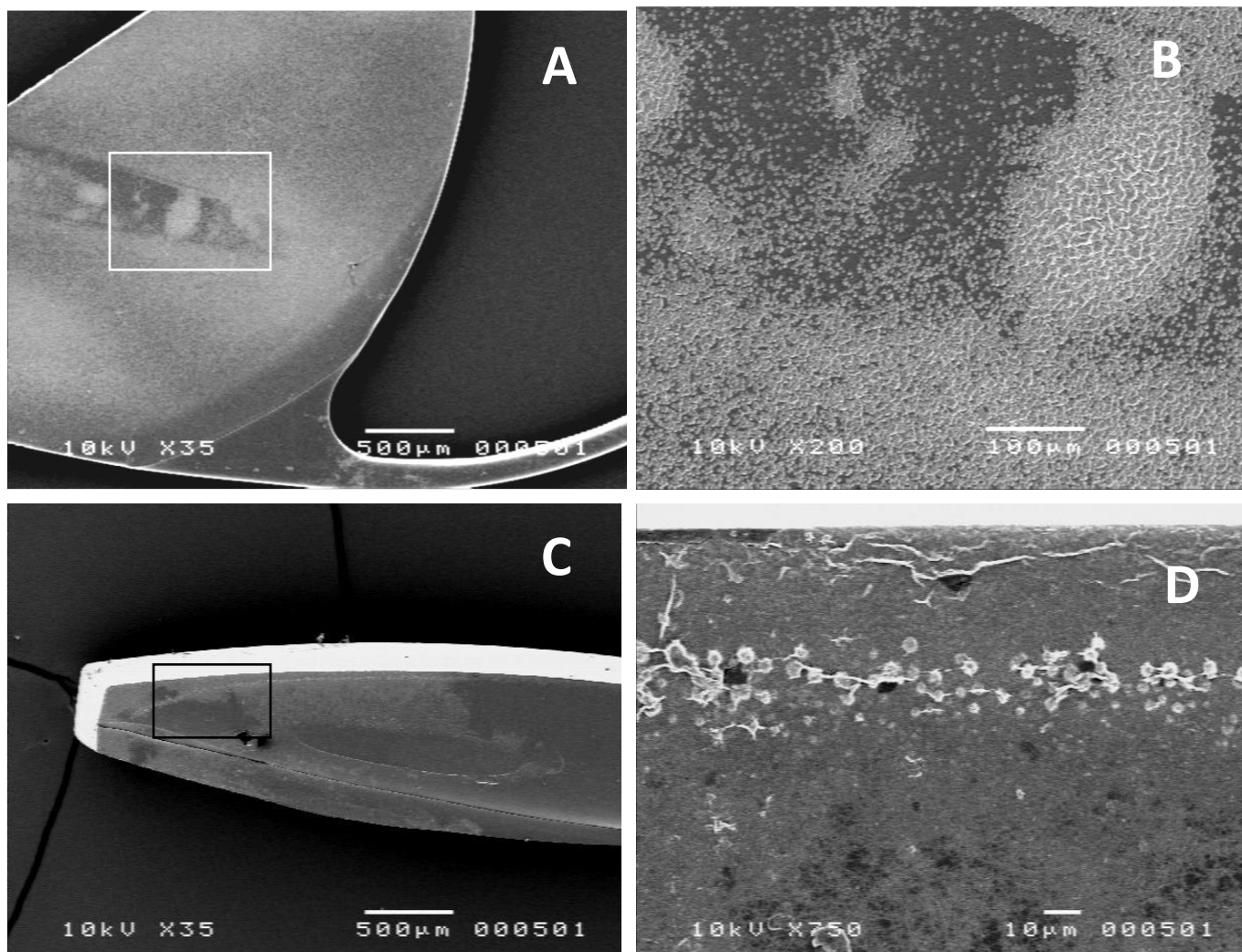
Gross makroskopický nález opacifikovanej SC60B-OUV™ VOŠ. Rôzne stupne opacifikácie optiky, ktorá prechádza do rôznej vzdialenosti haptikov.



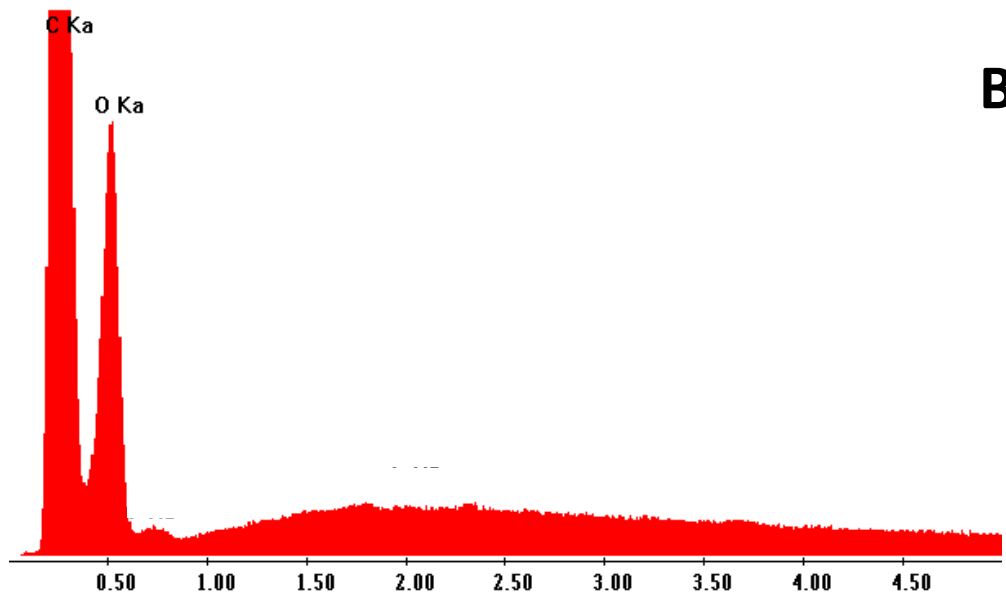
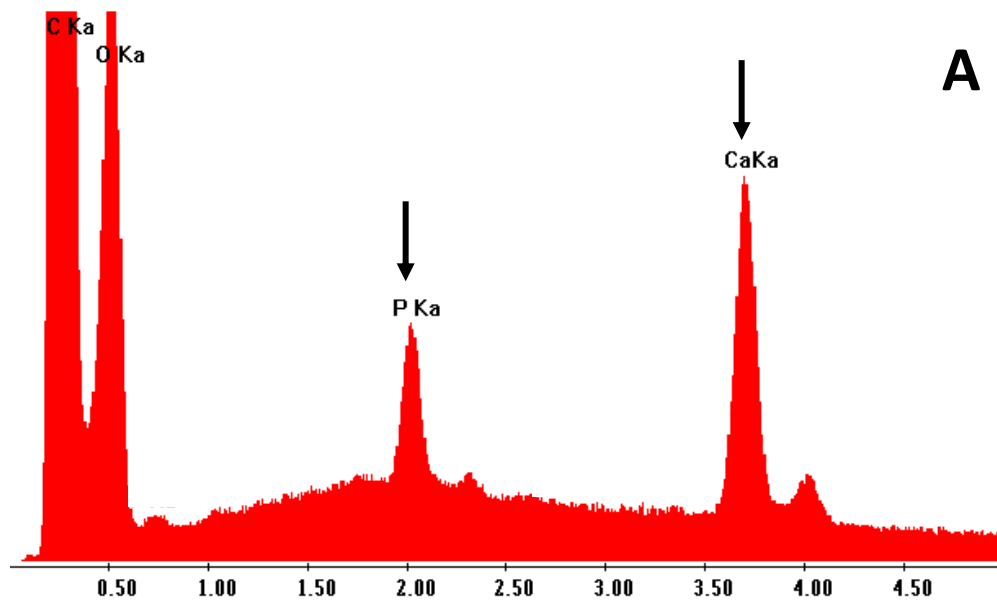
Mikroskopický nález opacifikovanej MemoryLens VOŠ. Hustý súvislý nános drobných granúl pokrývajúci oba povrchy optiky VOŠ, zväčšenie x100 a x200.



Histo-chemická analýza explantovaných VOŠ typu Hydroview™. (A, B) Farbenie alizarínovou červeňou; zväčšenie x 40 a x 200. Nánosy farbiacich sa granúl na povrchu VOŠ. (C, D) Farbenie metódou von Kossa; zväčšenie x 40 a x 200. Súvislá vrstva tmavohnedých granúl na povrchoch VOŠ.



Rastrovacia elektrónová mikroskopická analýza. (A, B) Depozity granúl na prednom povrchu VOŠ Hydroview™ v niektorých oblastiach roztrúsené a v iných súvislé. (C, D) Granuly v intermediálnej oblasti pod predným a zadným povrchom v materiáli optiky VOŠ SC60B-OUV™.



RTG spektroskopická analýza sagitálnych rezov optiky VOŠ Aqua-SenseTM. (A) Spektrum získané z depozít granúl v materiáli šošovky. Vrcholy dokumentujú prítomnosť vápnika a fosfátu. (B) Spektrum získané z centrálnej časti optiky bez granúl. Vrcholy dokumentujú prítomnosť uhlíka a kyslíka.

6.3. ANALÝZY VYKONANÉ NA SLOVENSKU

V druhej časti práce sú uvedené analýzy vykonané na Slovensku.

Na Očnej klinike SZU FNŠP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici bolo explantovaných 7 opacifikovaných umelých VOŠ. Pred explantáciami boli zhotovené biomikroskopické fotodokumentácie a vzorky boli zaslané na vpredu uvedené pracoviská v USA ako aj do novovzniknutého európskeho centra BERI v Berlíne.

Typ VOŠ	No. opacif. VOŠ impl. v B.B.	No. opacif. VOŠ impl. na iných prac. v SR	No. expl. opacif. VOŠ v B.B.
SilikonLinse 90D (ADATOMED)	20	0	0
MemoryLens	1	3	3
Aqua Sense	2	0	1
Sofcryl	1	0	1
Oculentis	0	1	1
AcrySof	1	1	1
S P O L U	25	5	7

Tbl. 2. Počet opacifikovaných a explantovaných VOŠ na Očnej klinike SZU FNŠP F.D.Roosevelta v Banskej Bystrici

7. Výsledky

Pomocou komplexu vyšetrovacích metód (Gross makroskopická a mikroskopická analýza, histo-chemické farbenia alizarínovou červeňou a metóou von Kossa, elektrónovou rastrovacou mikroskopiou-SEM a RTG spektroskopickou analýzou-EDS) zavedených Apple Korpsom v USA sa nám podarilo dokázať, že hlavným obsahom opacifikácie umelých VOŠ sú uloženiny vápnika a fosfátov, ktoré sú lokalizované vo VOŠ:

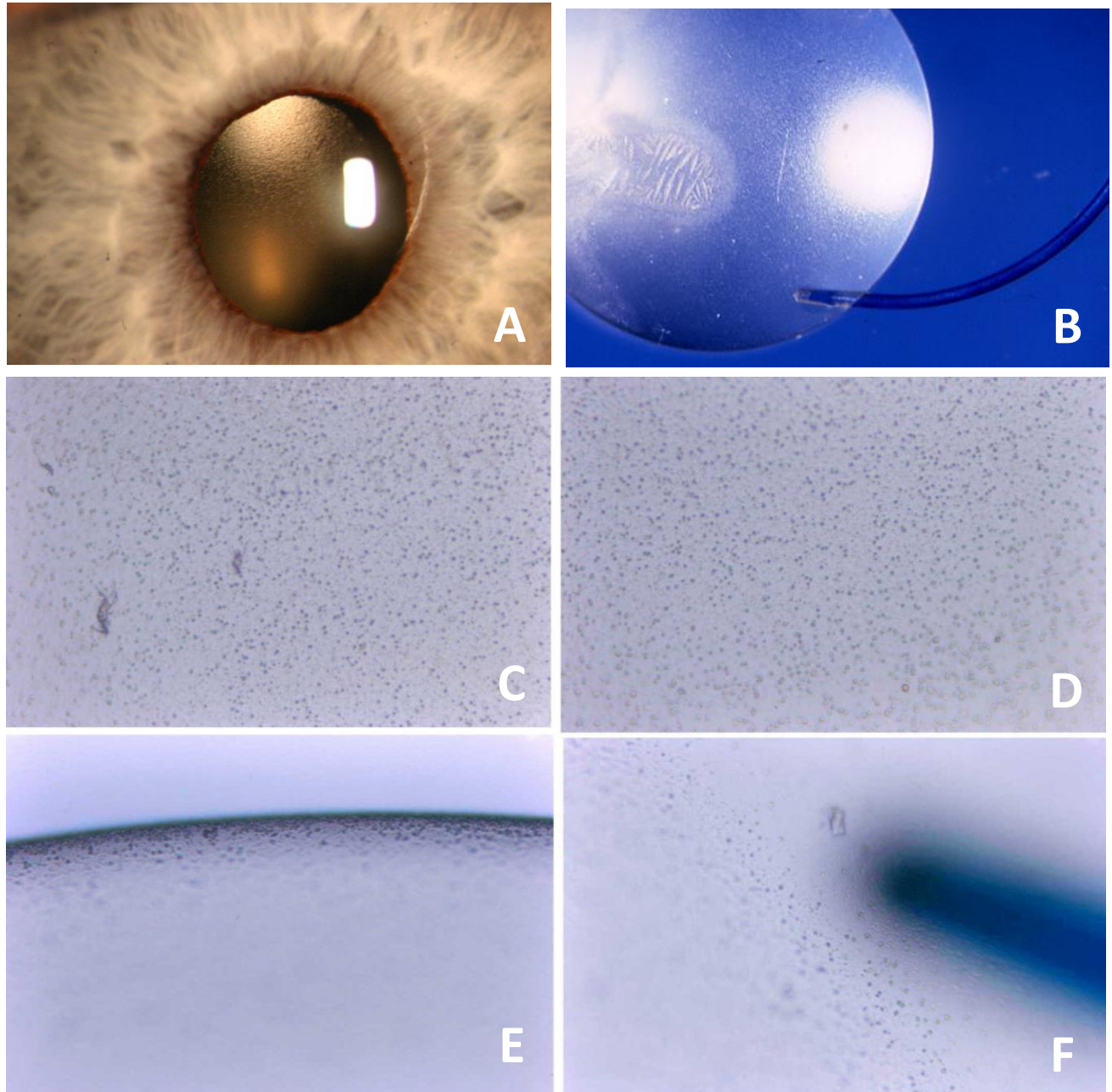
a/ Hydroview™ – na ich povrchu

b/ SC60B-OUV™ – v intermediálnej oblasti optiky

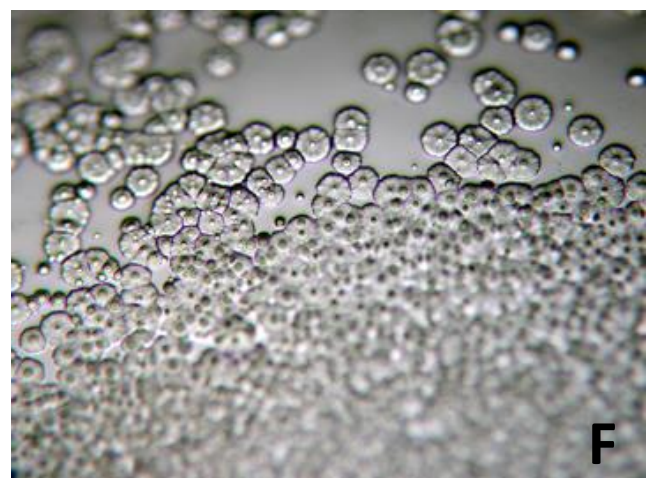
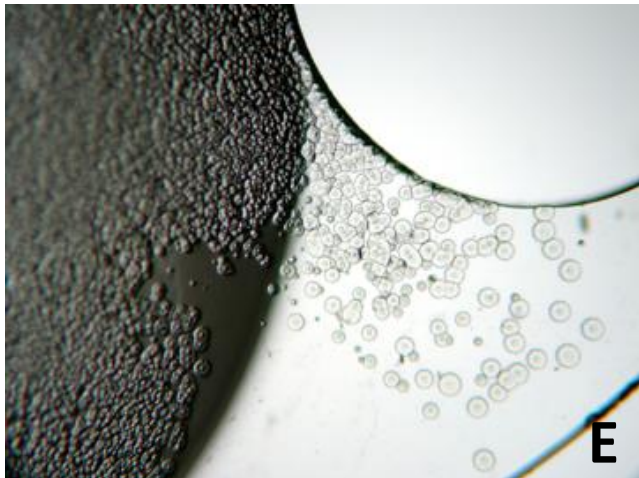
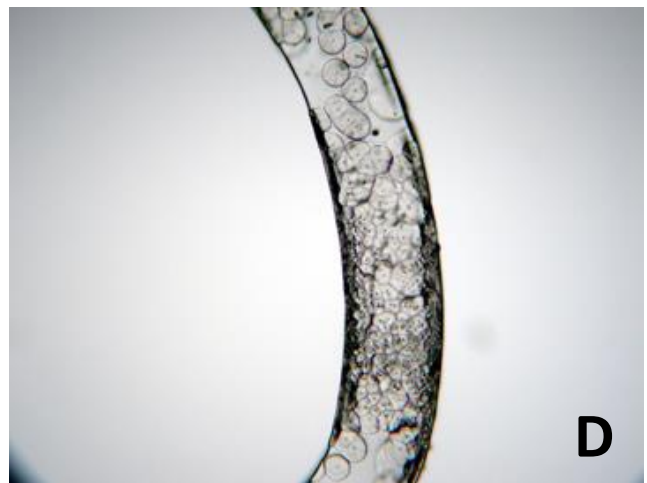
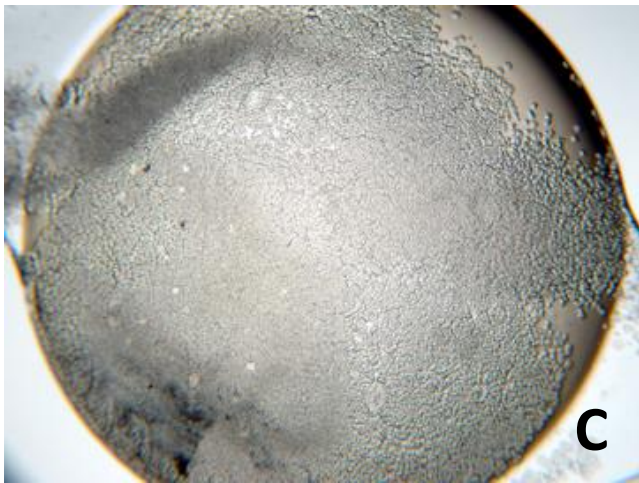
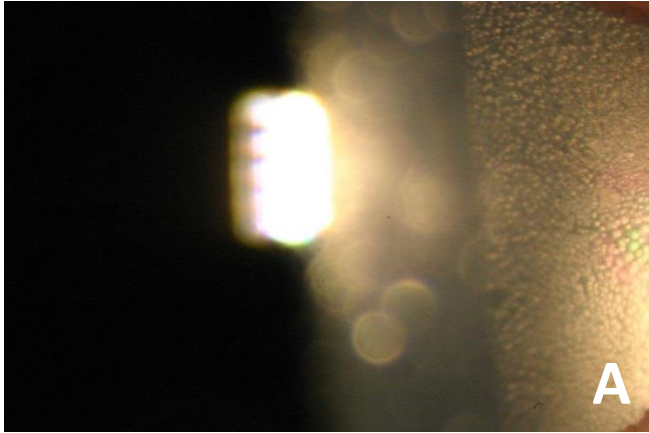
c/ Aqua-Sense™ – ako na povrchu, tak aj v intermediálnej oblasti optiky

d/ MemoryLens- po celom povrchu optiky. VOŠ implantované pred rokom 1999 mali husté zákaly hlavne v centrálnej oblasti predného povrchu, VOŠ implantované medzi rokom 1999 a 2000 mali zákaly difúznejšie po prednom a zadnom povrchu optiky. Tento rozdiel súvisí s technológiou ich výroby.

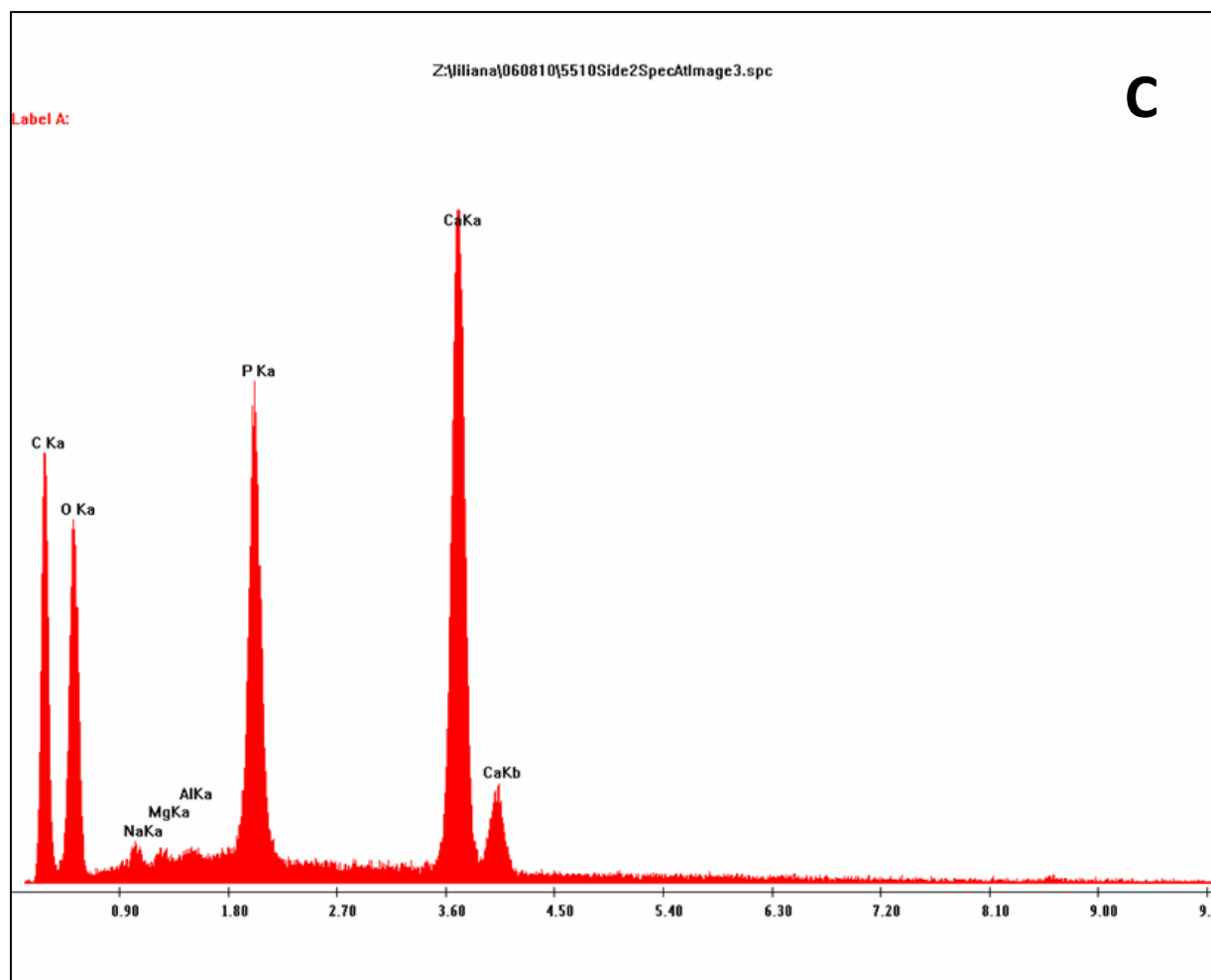
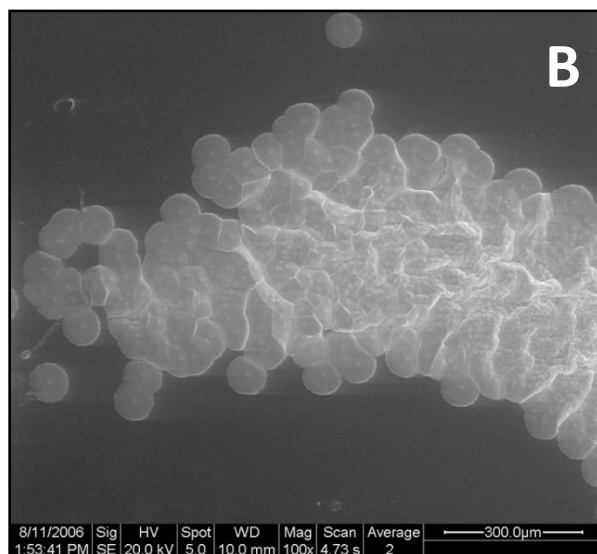
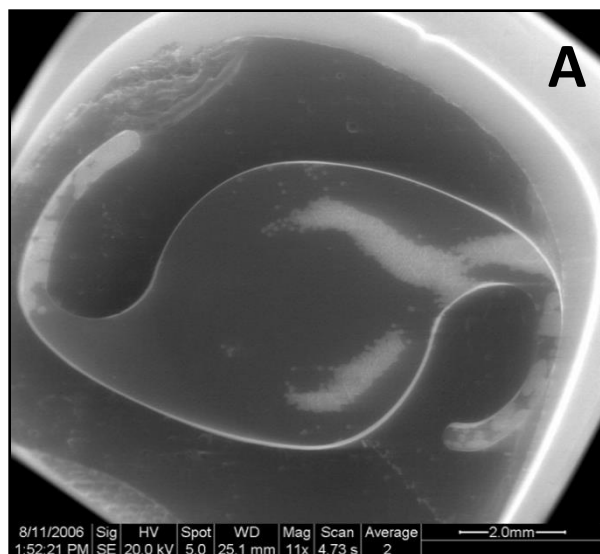
Nálezy na explantovaných VOŠ na Očnej klinike SZU FNsP F.D. Roosevelta v Banskej Bystrici (3 MemoryLens a 1 Aqua-Sense™) boli identické s popísanými nálezmi súborov v USA.



MemoryLens: A. Biomikroskopický nález, B. Gross makroskopia, C-F. Mikrofotografia. Súvislý nános granúl na povrchu optiky VOŠ, zväčšenie x200.

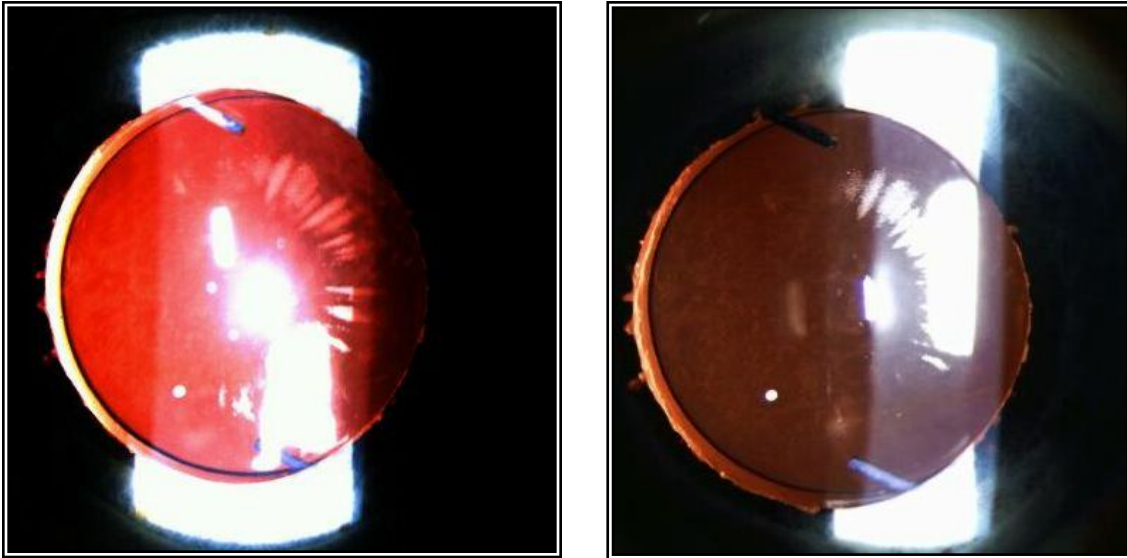


Aqua-Sense: A. Biomikroskopický nález, B. Gross makroskopia, C-F. Mikrofotografia. Predný aj zadný povrch optiky, ako aj haptikov je pokrytý hustými granulami; zväčšenie x 20, x 100 a x 400.



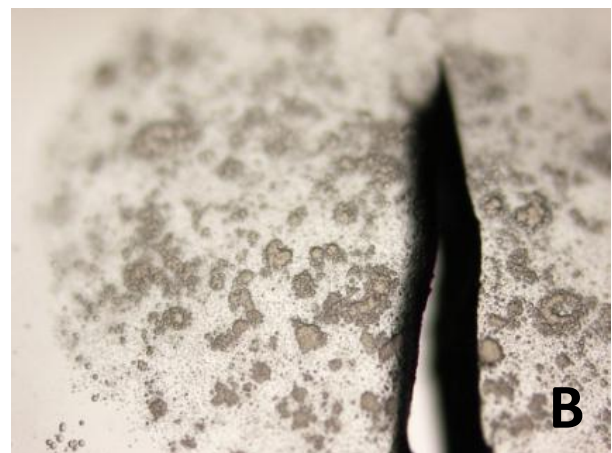
Aqua-Sense: A,B. Elektrónová rastrovacia mikroskopia, C. RTG spektroskopická analýza. Hore: hustý nános granúl na povrchu optiky aj haptikov. Dole: dôkaz prítomnosti vápnika a fosfátov na nánosoch granúl.

V jednom prípade klinický nález zákalov v intermediálnej zóne optiky MemoryLens kontrastuje s nálezmi analýz získaných v USA (Táto VOŠ nebola explantovaná).

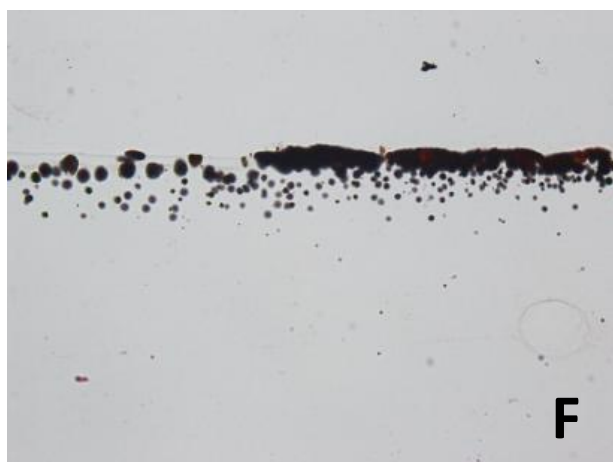
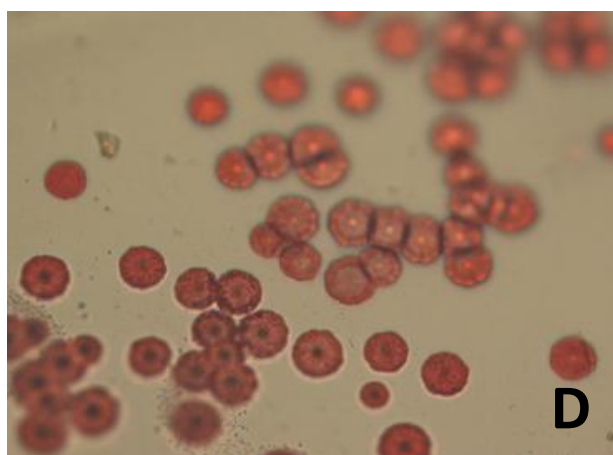
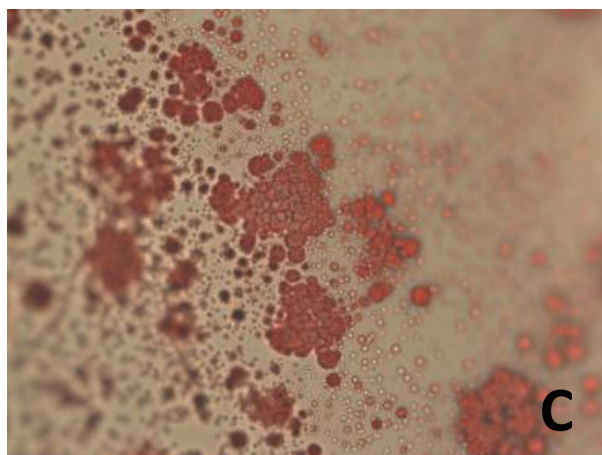
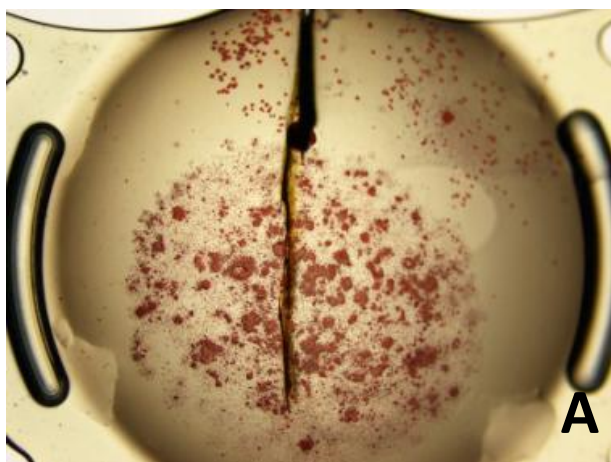


Radiálne zákaly v hĺbke optiky MemoryLens, ktorá nebola explantovaná.

V jednom prípade explantovanej VOŠ Sofcryn boli zákaly lokalizované ako na povrchu, tak aj pod povrchom optiky a redšie zákaly i v „plate“ haptikoch.

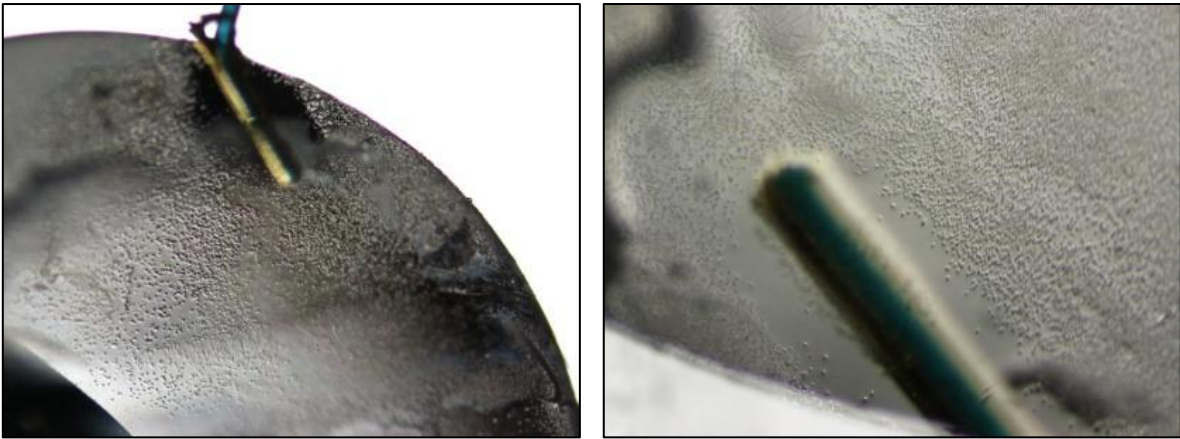


Explantovaná Sofcryn VOŠ: A. Gross makroskopia, B. Mikrofotografia.

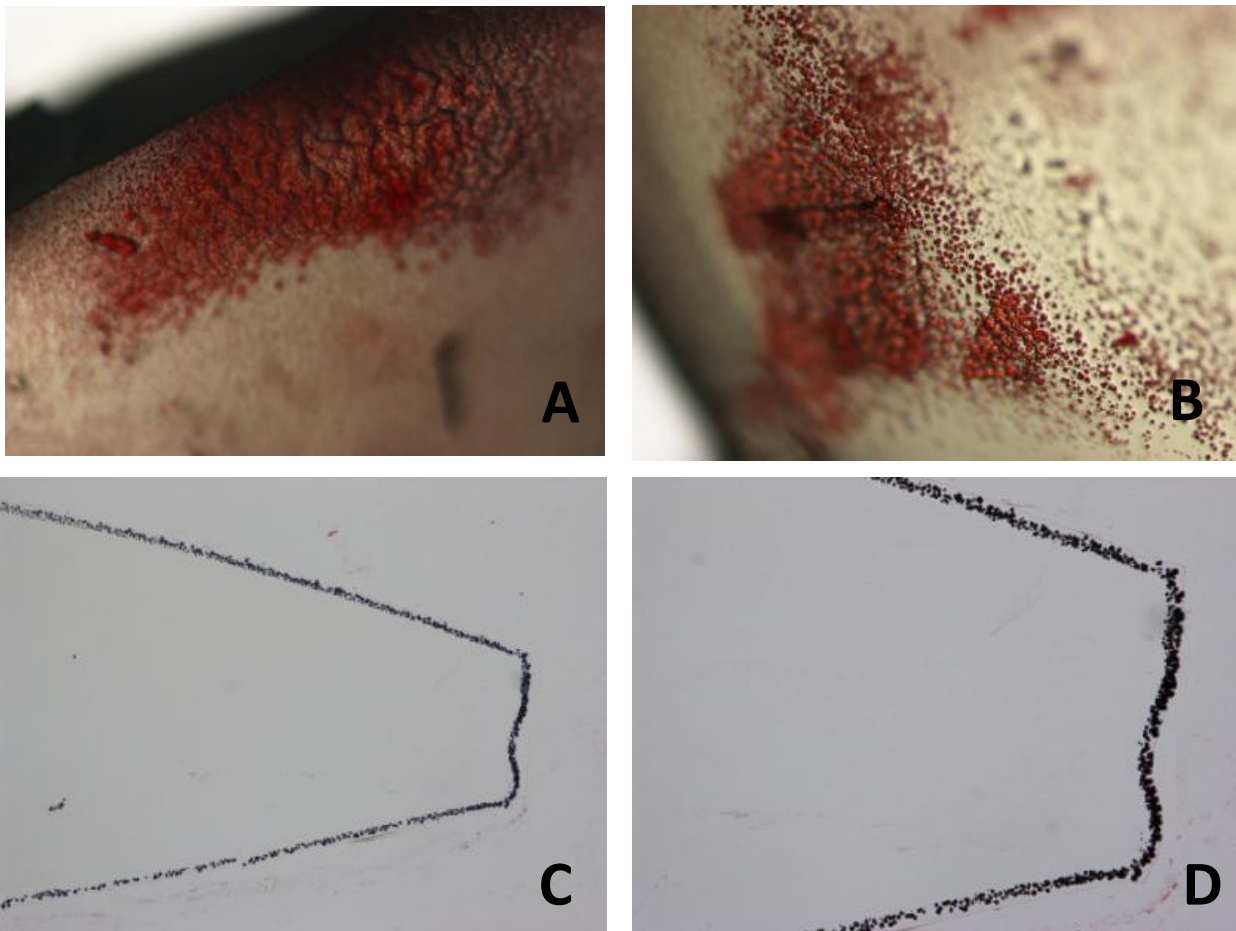


Histochemická analýza Sofcryn VOŠ: A-D. Farbenie alizarínovou červeňou. Granuly na povrchu sa intenzívne farbja. Pod nimi presvitajú hlbšie uložené menšie granuly, ktoré sa farbja menej intenzívne; zväčšenie x 20, x 40, x 200 a x 400. E,F. Farbenie metódou von Kossa. Husté splývavé uloženiny granúl na povrchu a redšie menšie granuly pod povrchom; zväčšenie x 200 a x 400.

V jednom prípade VOŠ Oculentis sme zaznamenali v optike podobné charakteristiky zákalov ako v prípade VOŠ Sofcryl.

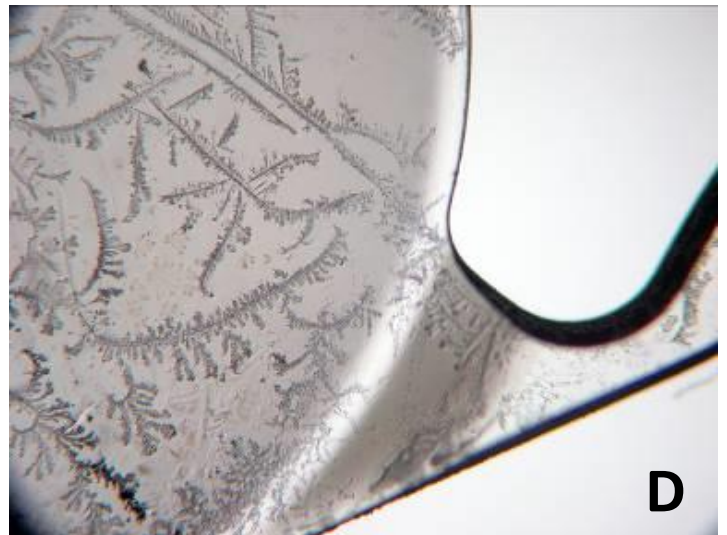
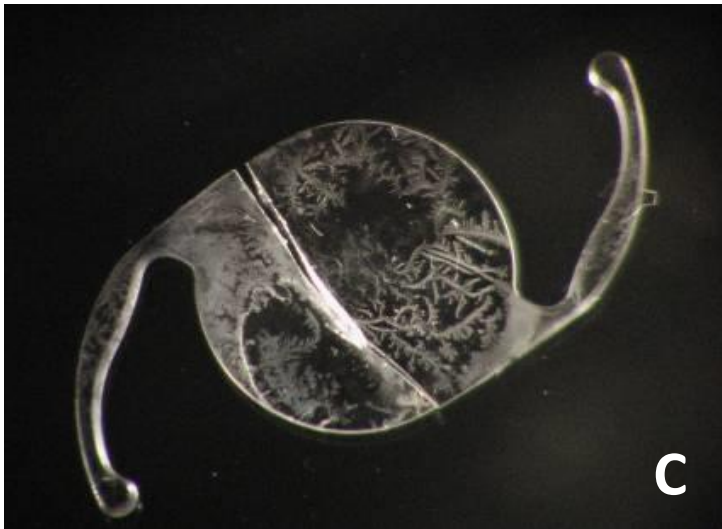
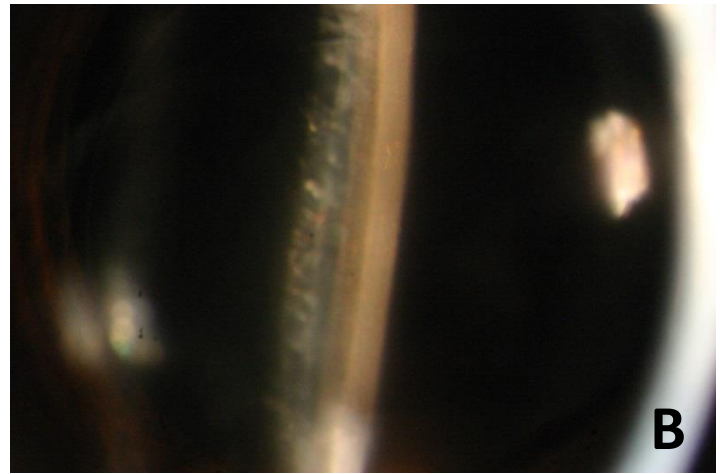
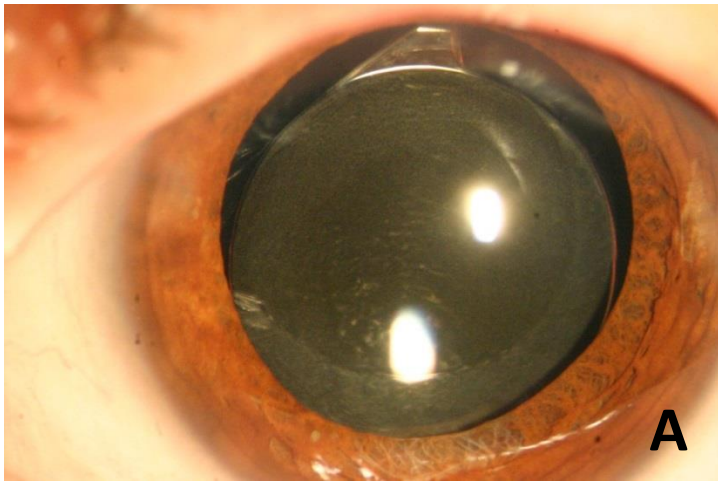


Mikrofotografia explantovanej VOŠ Oculentis, zväčšenie x 40 a x 100.



Histochemická analýza VOŠ Oculentis: A,B. Farbenie alizarínovou červeňou, zväčšenie x 40 a x 200. C,D. Farbenie metódou von Kossa, zväčšenie x 100 a x 200.

Pri klinicky manifestných zákaloch vo VOŠ AcrySof sa žiadnou z používaných metód analýzy uloženy vápnika ani fosfátov nepodarilo dokázať.



*Explantovaná VOŠ AcrySof:
A,B. Biomikroskopický nález.
C. Gross Makroskopia.
D,E. Mikrofotografie. Aboriformné
obrazce vykryštalizovaného
viskoelastického materiálu a BSS na
povrchoch VOŠ; zväčšenie x 100 a x 200.*



Hypotézu „predčasného zostarnutia UV absorbéra“ naše nálezy nepotvrdili.

Častejší výskyt opacifikácie VOŠ u pacientov s diabetes mellitus, ťažkou hypertonickou chorobou, pri hypercholesterolémii, možno i pri ďalších metabolických chorobách súvisí pravdepodobne s poruchou hemato-okulárnej bariéry.

To isté platí aj o lokálnych ochoreniach oka: pri uveitídach, glaukóme, po traumách, či iatrogénnych vplyvoch, pri ktorých je tiež porušená hemato-okulárna bariéra.

Nálezy opacifikovaných VOŠ explantovaných v Banskej Bystrici (AquaSense, Sofcryn, Oculentis) potvrdili, že priamy kontakt materiálov VOŠ s použitým vzduchom, plynom a silikónovým olejom pravdepodobne pri spoluúčasti narušenej HOB je príčinou opacifikácie VOŠ.

Za príčinu opacifikácie VOŠ sa považuje aj priamy kontakt asteroidnej hyalózy s materiálom VOŠ, ďalej interakcia s niektorými VEM (Viscoat), antimetabolitmi (Mitomycin C) atď. Tu vidíme veľký priestor na ďalšie experimentálne práce.

Taktiež vplyv chladu, či zmien teploty na materiál VOŠ nie je celkom objasnený a bude vyžadovať ďalší výskum.

Väčšiu pozornosť treba taktiež venovať uskladneniu VOŠ z hľadiska možnej kontaminácie s čistiacimi prostriedkami pri očistení skladovacích priestorov.

8. Diskusia

Fenomén nálezu kryštalických nánosov na optike umelej VOŠ je možné rozdeliť do dvoch časových úsekov: peroperačne alebo krátko po operácii *versus* neskôr po operácii (niekoľko mesiacov až rokov).

V roku 1994 popísali JENSEN a kol.¹³ tvorbu kryštalických nánosov na povrchu VOŠ už počas operácie sivého zákalu po prvýkrát, u 11 pacientov. Ak sa nánosy vyskytli na zadnej ploche VOŠ a boli uzavreté zadným púzdrom, pretrvávali

dlho (6 mesiacov a viac) a mali významný vplyv na zníženie vízu (20/40 a horšie). Vo všetkých týchto prípadoch bol použitý Healon GV[®] (hyaluronát sodný s vysokou molekulárnou hmotnosťou), ďalej BSS[®] alebo BSS Plus[®]. Autori predpokladali, že fosfátové zložky použité na pufrovanie roztoku pri príprave viskoelastického materiálu mohli reagovať s vápnikom v irigačných roztokoch alebo s komorovým mokom pacientov a zrážať sa. Nebola však urobená žiadna analýza nánosov. Nánosy boli zaznamenané častejšie na silikónových VOŠ, v niekoľkých prípadoch však aj na PMMA VOŠ. Neskôr horeuvedení autori popísali 22 ďalších prípadov peroperačnej kryštalizácie na povrchoch VOŠ.^{17,18} Všetky prípady s intenzívnejšími nánosmi a výraznejším znížením vízu sa vyskytli na silikónových VOŠ. V tomto súbore sa však používali aj iné viskoelastické látky ako Healon GV[®]. Analýza týchto explantovaných šošoviek bola robená rastrovacím elektrónovým mikroskopom aj RTG fotoelektrónovou spektroskopiou. Už vtedy sa zistilo, že hlavným kationom v nánosoch je vápnik.

V novšej literatúre nachádzame popis včasnej opacifikácie hydrofilných akrylátových VOŠ v práci GUTTIERREZa a kol. (2013).¹² Autori zaznamenali 2 hodiny po operácii hustú belavú opacifikáciu VOŠ, ktorá do 24 hodín po operácii úplne vymizla. Za príčinu opacifikácie považujú kondenzáciu v dôsledku zmeny teploty v sklade VOŠ a v komorovom moku. Varujú pred včasnou explantáciou VOŠ a odporúčajú neskladovať šošovky v chladných priestoroch.

Kryštalické zrážanie na povrchu hydrogélových šošoviek s vyšším obsahom vody (logel 1103, Alcon Lab.,) po prvýkrát popísali AMON a MENAPACE v roku 1991.^{1,2} *In vivo* hodnotili povrchy série 200 VOŠ 1,5 roka po implantácii. V 7% popísali prítomnosť bielych prachových zrazenín na povrchu VOŠ neznámeho pôvodu. Neuviedli však žiadne zistenia ohľadom času výskytu a vývoja nánosov.

V roku 1995 BUCHER a kol.²⁶ zistili dystrofickú kalcifikáciu hydrogélovej VOŠ u 80 ročnej ženy s chronickou lymfatickou leukémiou. Pre zníženie vízu bola umelá VOŠ explantovaná. Špeciálne farbenie a analýza povrchu odhalili, že v materiáli sa nachádza hydroxyapatit vápnika. V tomto prípade sa ako vnútroočné roztoky počas operácie použili laktátový Ringerov roztok s epinefrínom, viskoelastická látka hyaluronát sodný a na dosiahnutie miózy fosfátový pufer – tymoxamín. Autori predpokladali, že spolu reagovalo prebytočné množstvo vápnika zo

zvyškového materiálu šošovky a fosfáty z roztoku tymoxamínu, čím sa vytvárali nánosy.

Zdá sa, že všetky predchádzajúce správy o vytváraní kryštalických nánosov na povrchoch umelých VOŠ najmä v období krátko po operácii súvisia s reakciou vápnik-fosfát a s tvorbou vápenatých solí.^{13,16,17,1,3,10}

Apple Korps v Storm Eye Institute, MUSC v Charlestone sa rozhodol začať testovanie explantovaných opacifikovaných VOŠ použitím metódy farbenia alizarínovou červeňou, testom von Kossa, rastrovacím elektrónovým mikroskopom (SEM) a RTG spektroskopiou (EDS). Pomocou týchto metód sme odhalili, že nánosy tvoria vápnik a fosfáty. Metóda farbenia alizarínovou červeňou je veľmi jednoduchá a najšpecifickejšia. Prítomnosť vápnika v tomto antrachinónovom deriváte farbiva závisí od procesu chelácie s farbivom.^{14,11} Von Kossa test striebra dokazuje prítomnosť vápnika pomocou substitúcie kovov.¹⁸ Tento test potvrdil naše nálezy urobené pomocou testu s alizarínovou červeňou. Analýza rastrovacím elektrónovým mikroskopom (SEM) a RTG spektroskopia (EDS) významne doplnili horeuvedené dva testy.

9. Závery

V roku 2008 NEUHANN, APPLE a kol.⁹² rozdeľujú kalcifikáciu VOŠ na primárnu, sekundárnu a falošne pozitívnu, ktorú nazývajú aj pseudokalcifikáciou. Primárna kalcifikácia priamo súvisí s materiálom, technológiou výroby, či s balením VOŠ. Primárna opacifikácia sa objavuje v inak normálnych očiach bez preexistencie akéhokoľvek iného ochorenia. Sekundárna kalcifikácia vzniká pri určitej zmene prostredia obklopujúceho implantovanú VOŠ (zmeny zloženia komorového moku, zmeny pH, použitie VEM, plynov, či iných roztokov). Príčinou sekundárnej kalcifikácie sú aj sprievodné lokálne ochorenia, či systémové ochorenia, ktoré zapríčiňujú poruchu hemato-okulárnej bariéry. Za pseudokalcifikáciu sa považuje každá iná patológia chybné považovaná za kalcifikáciu alebo falošne pozitívne farbenie na kalcium. WERNER a kol. považujú OCT predného segmentu oka za veľmi užitočnú pri diferenciálnej diagnóze kalcifikácie, či pseudokalcifikácie.

Pomocou OCT možno presne určiť prítomnosť, lokalizáciu a hustotu zákalov vo VOŠ alebo v okolitých tkanivách.¹⁴⁰

1. Pri primárnej opacifikácii VOŠ prevencia zo strany nás lekárov neexistuje. Všetko závisí od technológie výroby, úpravy povrchov a balenia kvalitných kopolymérov.

2. Vyhnúť sa sekundárnej opacifikácii VOŠ znamená:

U rizikových pacientov (endotelová dystrofia rohovky, uveitídy, glaukóm, pourazové stavy, metabolické choroby)

- operovať maximálne šetrne a atraumaticky

- vyhnúť sa použitiu rizikových médií pre kontakt s VOŠ (vzduch, plyn, SO, neoverené roztoky a VEM)

- pri poruchách HOB a pri predpoklade, že sa horeuvedené médiá pri súčasnej operácii alebo v budúcnosti budú musieť použiť, implantovať VOŠ s hydrofóbnym povrchom (aj keď Apple tvrdí, že žiadna hydrofilná ani hydrofóbná VOŠ nie je proti sekundárnej opacifikácii/kalcifikácii imúnna).

3. Dôsledným vyšetrením pod štrbinovou lampou a za pomoci OCT predného segmentu naučiť sa presne lokalizovať zákaly: predné púzdro-predný povrch VOŠ-tesne pod povrchom-intermediálna zóna-„lens inside the lens“-zadný povrch VOŠ-zadné púzdro, a tak sa vyhnúť misdiagnostike .

4. Pri primárnej opacifikácii/kalcifikácii VOŠ so signifikantným poklesom vízu alebo poklesom TCK je indikovaná výmena VOŠ. Pri MemoryLens, ktorá sa po implantácii stáva tvrdou treba urobiť 6 mm incíziu, cez ktorú je možné reimplantovať aj tvrdé PMMA VOŠ. Pri ostatných mäkkých materiáloch stačí pre explantáciu rez 2.5-3.0 mm. Optiku skalenej VOŠ možno v prednej komore rozstrihnúť na dve polovice alebo len nastrihnúť a cez malý rez vyrotovať. Reimplantovať VOŠ možno väčšinou do púzdra, pri väčších defektoch púzdra zvažiť fixáciu v sulkus ciliaris alebo sa rozhodnúť pre ARTISAN/ARTIFLEX fixovaný na dúhovku.

5. Pri náleze pseudoopacifikácie/pseudokalcifikácie je treba správne indikovať rekonštrukčnú operáciu v okolí VOŠ: otvorenie fimózy prednej kapsulorexy,

aspiráciu Elschmigových perál, YAG laserovú kapsulotómiu, kapsulotómiu via pars plana, či pars plana vitrektómiu.

6. Rizikovní pacienti so závažnými chorobami kardiovaskulárneho aparátu a metabolickými chorobami ako aj s lokálnymi chorobami (uveitída, glaukóm, poúrazové stavy) pri pseudofakii by mali byť dlhodobo sledovaní z hľadiska možnosti vzniku neskorej opacifikácie/kalcifikácie VOŠ.

10. Literatúra:

1. AMON, M. – MENAPACE, R. Cellular invasion on hydrogel and poly (methylmethacrylate) implants: An in vivo study. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 1991, roč. 17, č. 6, s. 774-779.
2. AMON, M. – MENAPACE, R. In vivo observation of surface precipitates of 200 consecutive hydrogel intraocular lenses. In *Ophthalmologica*. ISSN 0030-3755, 1992, roč. 204, č. 1, s. 13-18.
3. AMON, M. – MENAPACE, R. Long - term results and biocompatibility of heparin surface – modified intraocular lenses implanted in-the bag. In *Eur J Cataract Refract Surg*. 1993, roč.5, s.138-141.
4. APPLE, D.J. *Sir Harold Ridley and his fight for sight*. Thorofare NJ: Slack Incorporated. 2006. 316 s. ISBN 1-55642-786-7.
5. AZAR, D.T. *Intraocular Lenses in Cataract and Refractive Surgery*. Philadelphia, London, New York, St. Luis, Sydney, Toronto: W. B. Saunders Company, 2001. 344 s. ISBN 0-7216-8699-0.
6. BARRETT, G.D. – CONSTABLE, I.J. – STEWART, A.D. Clinical results of hydrogel lens implantation. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 1986, roč. 12 , č. 6, s. 623-631.
7. BLUMENTHAL, M. – YALON, M. Interaction of soft and hard intraocular lenses with cornea endothelium. In *Cornea*. ISSN 0277-3740, 1982, č.1, s. 129-132.

8. BLUMENTHAL, M. – CHEN, V. Soft Intraocular lenses : evolution and potential. In *PERCIVAL, P.P. Color Atlas of Lens implantation*. St. Luis: Mosby – Year Book, Inc. 1991. 317 s. ISBN 0-8151-8.
9. BLUMENTHAL, M. The use of high water content hydrogel as intraocular lenses. In MAZZOCO, T.R. – RAJACICH G.M. – EPSTEIN, E. *Soft Implant Lenses in Cataract Surgery*, (Eds), Thorofare NJ: Slack Incorporated, 1986. 186 s. ISBN 9780943432786.
10. BUCHER, P.J. – BÜCHI, E.R. - DAICKER, B.C. Dystrophic calcification of an implanted hydroxyethylmethacrylate intraocular lens. In *Arch Ophthalmol*. ISSN 0003-9950, 1995, roč. 113, č. 11, s. 1431-1435.
11. CARR, L.B. – RAMBO, O.N. – FEICHTMEIR, T.V. A method of demonstrating calcium in tissue sections using chloranilic acid. In *J Histochem Cytochem*. ISSN 0022-1554, 1961, roč. 9, s. 415-417.
12. GUTIERREZ, L. – RODRIGUEZ, P. – GARCIA, D.A. Intraoperative Opacification of a hydrophilic acrylic with hydrophobic surface IOL with spontaneous resolution in 24 hours. In *J Refract Surg*. ISSN 1081-597X, 2013, roč. 29, č. 5, s. 360-362.
13. JENSEN, M.K. – CRANDALL, A.S. – MAMALIS, N. – OLSON, R.J. Crystallization on intraocular lens surfaces associated with the use of Healon GV. In *Arch Ophthalmol*. ISSN 0003-9950, 1994, roč. 112, č. 8, s. 1037-1042.
14. McGEE-RUSSELL, S.M. Histochemical methods for calcium. In *J Histochem Cytochem*. ISSN 0022-1554, 1958, roč. 6, č. 1, s. 22-42.
15. MAZZOCCO, T.R. – RAJACICH, G.M. – EPSTEIN, E. *Soft Implant Lenses in Cataract Surgery*. Thorofare NJ: Slack, 1986. 150 s. ISBN 0-943432-78-2.
16. NEUHANN, I.M. – NEUHANN, T.F. – SZURMAN, P. et al. Clinicopathological correlation of 3 patterns of calcification in a hydrophilic acrylic intraocular lens. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2009, roč. 35, č. 3, s. 593-597.
17. OLSON, R.J. New cases of crystalline deposits on intraocular lenses not related to any specific viscoelastic (letter). In *Arch Ophthalmol*. ISSN 0003-9950, 1995, roč. 113, č. 10, s. 1229.
18. OLSON, R.J. – CALDWELL, K.D. – CRANDALL, A.S. et al. Intraoperative crystallization on the intraocular lens surface. In *Am J Ophthalmol*. ISSN 0002-9394, 1998, roč. 126, č. 2, s. 177-184.

19. PIZZOLATO, P. Histochemical recognition of calcium oxalate. In *J Histochem Cytochem*. ISSN 0022-1554, 1964, roč. 12, s. 333-336.
20. WERNER, L. Causes of intraocular lens opacification or discoloration. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2007, roč. 33, č. 4, s. 713-726.

11. Prehľad publikačnej činnosti autorky:

11.1. Kapitoly v monografiách:

1. Macky TA, Pandey SK, Werner L, Trivedi RH, **Izak AM**, Apple DJ. Anterior capsule opacification. In: Werner L, Apple DJ, eds., Update and Complications of Aphakic and Refractive Rigid and Foldable Intraocular Lenses. In *International Ophthalmology Clinics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. ISSN 0020-8167, 2001, roč. 41, č. 3, s. 17-31.
2. Trivedi RH, **Izak AM**, Werner L, Macky TA, Pandey SK, Apple DJ. Interlenticular opacification of piggyback intraocular lenses. In: Werner L, Apple DJ, eds., Update and Complications of Aphakic and Refractive Rigid and Foldable Intraocular Lenses. In *International Ophthalmology Clinics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. ISSN 0020-8167, 2001, roč. 41, č. 3, s. 47-62.
3. **Izak AM**, Werner L, Pandey SK, Macky TA, Trivedi RH, Apple DJ. Calcification on the surface of the Bausch & Lomb Hydroview™ intraocular lens. In: Werner L, Apple DJ, eds., Update and Complications of Aphakic and Refractive Rigid and Foldable Intraocular Lenses. In *International Ophthalmology Clinics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. ISSN 0020-8167, 2001, roč. 41, č. 3, s. 63-77.
4. Macky TA, Trivedi RH, Werner L, Pandey SK, **Izak AM**, Apple DJ. Degeneration of ultraviolet absorber material and calcium deposits within the optic of a hydrophilic intraocular lens. In: Werner L, Apple DJ, eds., Update and Complications of Aphakic and Refractive Rigid and Foldable Intraocular Lenses. In *International Ophthalmology Clinics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. ISSN 0020-8167, 2001, roč. 41, č. 3, s. 79-90.
5. Werner L, Apple DJ, **Izak AM**, Pandey SK, Trivedi RH, Macky TA. Phakic anterior chamber intraocular lenses. In: Werner L, Apple DJ, eds., Update and Complications of Aphakic and Refractive Rigid and Foldable Intraocular Lenses.

In *International Ophthalmology Clinics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. ISSN 0020-8167, 2001, roč. 41, č. 3, s. 133-152.

6. Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Trivedi RH, **Izak AM**, Macky TA. Phakic posterior chamber intraocular lenses. In: Werner L, Apple DJ, eds., Update and Complications of Aphakic and Refractive Rigid and Foldable Intraocular Lenses. In *International Ophthalmology Clinics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. ISSN 0020-8167, 2001, roč. 41, č. 3, s. 153-174.

7. Pandey SK, Wilson ME, Trivedi RH, **Izak AM**, Macky TA, Werner L, Apple DJ. Pediatric cataract surgery and intraocular lens implantation: current techniques, complications, and management. In: Werner L, Apple DJ, eds., Update and Complications of Aphakic and Refractive Rigid and Foldable Intraocular Lenses. In *International Ophthalmology Clinics*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA. ISSN 0020-8167, 2001, roč. 41, č. 3, s. 175-196.

8. Trivedi RH, Werner L, Pandey SK, Peng Q, Arthur S, **Izak AM**, Macky TA, Apple DJ. Intraocular Lens (IOL) Related Opacifications – In Front Of, On, Within, Between And Behind The IOL. Steinert R, ed., (in press)

9. Pandey SK, Werner L, Apple DJ, Werner LP, **Izak AM**, Trivedi RH. Update on dye-enhanced cataract surgery. In: Chang DF, ed., *Hyperguide Online Textbook of Ophthalmology*, Thorofare NJ: Slack Inc. USA, 2001. (<http://www.opthalmic.hyperguide.com>)

10. Werner L, **Izak AM**, Isaac RT, Pandey SK, Apple DJ. Evolution and Pathology of Intraocular lens Implantation. In: Yanoff M, Ducker JS, eds, *Ophthalmology*. St Louis, Mosby-Yearbook, 2002, 1652 s. ISBN 0-323-01634-0.

11. Pandey SK, Thakur J, Werner L, Wilson ME, Werner LP, **Izak AM**, Apple DJ. The Human Crystalline Lens, Ciliary Body and Zonules: Their Relevance to Presbyopia. In: Agarwal A, ed., *Presbyopia: A Surgical Text*. Thorofare NJ: Slack Inc. USA, 2002. 2: 15-25. ISBN 1-55642-577-5.

12. Pandey SK, Thakur L, Werner L, **Izak AM**, Apple DJ. Classification, clinical applications and complications of ophthalmic viscosurgical devices: An update. In: Garg A, Pandey SK. *Textbook of Ocular Therapeutics*. Jaypee Brothers, New Delhi, India. (in press)

13. Pandey SK, Werner L, **Izak AM**, Apple DJ, Maloof A. Posterior capsule opacification: Etiopathogenesis, clinical manifestations, and management. In: Chang DF, ed., *Ophthalmic Hyperguide*, Thorofare NJ: Slack Inc. USA, 2002. (<http://www.opthalmic.hyperguide.com>)

14. Werner L, Apple DJ, **Izak AM**. Discoloration/Opacification of modern foldable hydrogel intraocular lens designs. In: Buratto L, Werner L, Zanini M, Apple DJ. *Phacoemulsification: Principles and Techniques*. Second Edition. Thorofare NJ: Slack Inc. USA, 2003. 45: 659-670. ISBN 1-55642-604-6.
15. Werner L, Apple DJ, **Izak AM**. Phakic intraocular lenses: current trends and complications. In: Buratto L, Brint S. *Custom Lasik: Surgical Techniques and Complications*. Thorofare NJ: Slack Inc. USA, 2003. 35: 759-776. ISBN 1-55642-606-2.
16. Pandey SK, Werner L, **Izak AM**, Apple DJ. Update on delayed postoperative opacification of rigid and foldable intraocular lenses: A Clinicopathological documentation. In: Garg A, Pandey SK, Sharma V, Apple DJ, eds. *Advances in Ophthalmology*. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, India, 2003, 245-260. ISBN 9788180610981.
17. Pandey SK, Werner L, Apple DJ, **Izak AM**, Sharma V, Agarwal A. Update on twenty first century, cataractintraocular lens surgery. In: Garg A, Pandey SK, Sharma V, Apple DJ, eds. *Advances in Ophthalmology*. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, India, 2003, 214-219. ISBN 9788180610981.
18. Pandey SK, Thakur J, Werner L, Sharma V, **Izak AM**, Apple DJ. Update on ophthalmic viscosurgical devices. In: Garg A, Pandey SK, Sharma V, Apple DJ, eds. *Advances in Ophthalmology*. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, India, 2003, 198-213. ISBN 9788180610981.
19. Izak MGJ, **Izak AM**. Inflammatory reaction associated to ARTISAN Phakic Refractive IOL implantation. In: Budo CJR. *The ARTISAN Lens*. El Dorado Panama, Highlights of Ophthalmology International. 2004, 264 s. ISBN No. 9962-613-31-0.
20. Trivedi RH, Wilson ME, Apple DJ, Pandey SK, **Izak AM**, Macky TA, Werner L. Contact lenses for children. In: Agarwal S, Agarwal A, Agarwal A, eds. *Textbook on Contact Lenses*. New Delhi, Jaypee Brothers Medical Publishers, India, 2005. 15: 207-225. ISBN 9788180614521.
21. Werner L, **Izak AM**, Isaacs RT, Pandey SK, Apple DJ. Evolution and pathology of intraocular lens implantation. In: Yanoff M, Ducker JS, eds. *Ophthalmology* (Third Edition). Philadelphia, Elsevier, 2008. 1652 s. ISBN 9780323057516.

11.2. Pôvodné články:

1. Schmidbauer JM, Vargas LG, Apple DJ, Peng Q, Arthur SN, Escobar-Gomez M, **Izak A**. Einfluss chirurgischer Faktoren auf die Kapsulotomierate dreistückiger Silikon-Intraocularlinsen- Analyse 457 pseudophaker Autopsieaugen. In *Klin Monatsbl Augenheilk.* ISSN 0023-2165, 2001, roč. 218, č. 8, s. 523-527. IF 0.51.
2. Schmidbauer JM, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, **Izak AM**, Trivedi RH, Macky MA, Auffarth GU, Peng Q, Arthur SN, Escobar-Gomez M, Ma L, Vargas LG. Postoperative opacification of posterior chamber intraocular lenses. In *Klin Monatsbl Augenheilk.* ISSN 0023-2165, 2001, roč. 218, č. 9, s. 586-594. IF 0.51.
3. **Izak AM**, Apple DJ, Werner L, Trivedi RH, Pandey SK, Macky TA, Schmidbauer J, Marsh P. Bipseudophakia: clinicopathological correlation of a “dropped lens”. In *J Cataract Refract Surg.* ISSN 0886-3350, 2002, roč. 28, č. 5, s. 874-882. IF 2.527.
4. Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Solomon KD, Snyder ME, Brint SF, Gayton JL, Shugar JK, Trivedi RH, **Izak AM**. Analysis of elements of interlenticular opacification. In *Am J Ophthalmology.* ISSN 0002-9394, 2002, roč. 133, č. 3, s. 320-326. IF 3.631.
5. Pandey SK, Cochener B, Apple DJ, Colin J, Werner L, Bougaran R, Trivedi RH, Macky TA, **Izak AM**. Intracapsular ring sustained 5-fluorouracil delivery system for the prevention of posterior capsule opacification in rabbits: a histological study. In *J Cataract Refract Surg.* ISSN 0886-3350, 2002, roč. 28, č. 1, s. 139-148. IF 2.527.
6. Schmidbauer JM, Vargas LG, Apple DJ, Escobar-Gomez M, **Izak A**, Arthur SN, Golescu A, Peng Q. Evaluation of neodymium: yttrium-aluminum-garnet capsulotomies in eyes implanted with AcrySof intraocular lenses. In *Ophthalmology.* ISSN 0161-6420, 2002, roč. 109, č. 8, s. 1421-1426. IF 5.563.
7. Trivedi RH, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, **Izak AM**. Post cataract-intraocular lens (IOL) surgery opacification. In *Eye.* ISSN 0950-222X, 2002, roč. 16, č. 3, s. 217-241. IF 1.818.
8. Werner L, **Izak AM**, Apple DJ, Pandey SK, Troskie W. Complete Calcification of Hydrogel Lens Design: Case Reports and Clinicopathological Correlation. In *Am J Ophthalmol* (submitted).

9. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Macky TA, Trivedi RH, Pandey SK. Loop memory of haptic materials in posterior chamber intraocular lenses. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2002, roč. 28, č. 7, s. 1229-1235. IF 2.527.
10. Pandey SK, Werner L, Wilson ME, **Izak AM**, Apple DJ. Anterior capsule staining. Techniques, recommendations and guidelines for surgeons. In *Indian J Ophthalmol*. ISSN 0301-4738, 2002, roč. 50, č. 2, s. 157-159. IF 1.019.
11. Trivedi RH, Apple DJ, Pandey SK, Werner L, **Izak AM**, Vasavada AR, Ram J. Sir Nicholas Harold Ridley. He changed the world, so that we might better see it. In *Indian J Ophthalmol*. ISSN 0301-4738, 2003, roč. 51, č. 3, s. 211-216. IF 1.019.
12. **Izak AM**, Werner L, Pandey SK, Apple DJ. Calcification of modern foldable hydrogel intraocular lens designs. In *Eye*. ISSN 0950-222X, 2003, roč. 17, č. 3, s. 393-406. IF 1.818.
13. Trivedi RH, Werner L, Apple DJ, **Izak AM**, Pandey SK, Macky TA. Viscoanesthesia Part I: toxicity to corneal endothelial cells in a rabbit model. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2003, roč. 29, č. 3, s. 550-555. IF 2.527.
14. Macky TA, Werner L, Apple DJ, **Izak AM**, Pandey SK, Trivedi RH. Viscoanesthesia Part II: toxicity to intraocular structures after phacoemulsification in a rabbit model. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2003, roč. 29, č. 3, s. 556-562. IF 2.527.
15. Pandey SK, Werner L, Apple DJ, **Izak AM**, Trivedi RH, Macky TA. Viscoanesthesia Part III: removal time of OVD/viscoanesthetic solutions from capsular bag of post-mortem human eyes. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2003, roč. 29, č. 3, s. 563-567. IF 2.527.
16. **Izak AM**, Werner L, Pandey SK, Apple DJ. Bipseudophakia. (Reply to the Letter to the Editor). In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2003, roč. 29, s. 4. IF 2.527.
17. Vargas LG, **Izak AM**, Apple DJ, Werner L, Pandey SK, Trivedi RH. Implantation of a single-piece, hydrophilic, acrylic, minus-power foldable posterior chamber intraocular lens in a rabbit model: clinicopathologic study of posterior capsule opacification. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2003, roč. 29, č. 8, s. 1613-1620. IF 2.527.
18. Escobar-Gomez M, Apple DJ, Vargas LG, Werner L, Arthur SN, Pandey SK, **Izak AM**, Schmidbauer JM. Scanning electron microscopic and histologic evaluation of the AcrySof SA30AL acrylic intraocular lens. Manufacturing quality and morphology in the capsular bag. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2003, roč. 29, č. 1, s. 164-169. IF 2.527.

19. **Izak AM**, Werner L, Pandey SK, Apple DJ. Pathological evaluation of postmortem human eyes implanted with a new single-piece hydrophobic acrylic lens. In *J Cataract Refract Surg*, ISSN 0161-6420, 2004, roč. 30, č. 7, s. 1537-1544. IF 2.527.
20. Pandey SK, Werner L, Wilson ME, **Izak AM**, Apple DJ. Evaluation of capsulorhexis ovaling and capsular bag stretch after rigid and foldable intraocular lens implantation: experimental study in pediatric human eyes. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2004, roč. 30, č. 10, s. 2183-2191. IF 2.527.
21. Werner L, **Izak AM**, Pandey SK, Apple DJ, Trivedi RH, Schmidbauer JM. Correlation between different measurements within the eye relative to phakic intraocular lens implantation. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2004, roč. 30, č. 9, s. 1982-1988. IF 2.527.
22. Werner L, Pandey SK, **Izak AM**, Vargas LG, Trivedi RH, Apple DJ, Mamalis N. Capsular bag opacification after experimental implantation of a new accommodating intraocular lens in rabbit eyes. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2004, roč. 30, č. 5, s. 1114-1123. IF 2.527.
23. 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: a clinicopathological analysis of 106 explants. In *Ophthalmology*. ISSN 0161-6420, 2004, roč. 111, č. 11, s. 2094-2101. IF 5.563.
24. **Izak AM**, Werner L, Pandey SK, Apple DJ, Izak MGJ. Analysis of the capsule edge after Fugo plasma blade capsulotomy, continuous curvilinear capsulorhexis, and can-opener capsulotomy. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2004, roč. 30, č. 12, s. 2606-2611. IF 2.527.
25. Werner L, Mamalis N, Pandey SK, **Izak AM**, Nilson CD, Davis BL, Weight C, Apple DJ. Posterior capsule opacification in rabbit eyes implanted with hydrophilic acrylic intraocular lenses with enhanced square edge. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2004, roč. 30, č. 11, s. 2403-2409. IF 2.527.
26. Werner L, Mamalis N, **Izak AM**, Pandey SK, Davis BL, Nilson CD, Weight C, Apple DJ. Posterior capsule opacification in rabbit eyes implanted with 1-piece and 3-piece hydrophobic acrylic intraocular lenses. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2005, roč. 31, č. 4, s. 805-811. IF 2.527.
27. Werner L, Pandey SK, **Izak AM**, Hickman MS, LeBoyer RM, Mamalis N. Evaluation of the cataractogenic effect of viscoanesthetic solutions on the rabbit crystalline lens. In *J Cataract Refract Surg*. ISSN 0886-3350, 2005, roč. 31, č. 7, s. 1414-1420. IF 2.527.

11.3. Prehľadové články a kazuistiky:

1. Krasnik V, Strmen P, Hasa J, **Izakova A**, Hrachovcova J. Surgical treatment of macular hole and maculopathy associated with optic disk pits. In *Cesk Slov Oftalmol.* ISSN 1211-9059, 1999, roč. 55, č. 5, s. 263-267. IF 0.63.
2. Werner L, Apple DJ, Crema AS, **Izak AM**, Pandey SK, Trivedi RH, Ma L. Permanent blude discoloration of a hydrogel intraocular lens by intraoperative trypan blue. In *J Cataract Refract Surg.* ISSN 0886-3350, 2002, roč. 28, č. 7, s. 1279-1286. IF 2.527.
3. **Izak AM**, Pandey SK, Werner L, Apple DJ, Trivedi RH. Bipseudophakia. Clinicopathological findings of a pseudophakic human globe obtained postmortem implanted with an anterior chamber and a posterior chamber intraocular lens. In *Indian J Ophthalmol.* ISSN 0301-4738, 2002, roč. 50, č. 1, s. 49-51. IF 1.019.
4. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Trivedi RH. Silicone plate-haptic posterior chamber intraocular lens implanted in the anterior chamber: report of a bilateral case and potential complications. In *Ophthalmic Surg Lasers.* ISSN 1542-8877, 2002, roč. 33, č. 6, s. 480-487. IF 1.464.
5. Werner L, Pandey SK, **Izak AM**, Apple DJ. Reducing posterior capsule opacification. In *J Cataract & Refract Surg Today* April 2002, s. 22-23. IF 2.527.
6. Werner L, Kaskaloglu M, Apple DJ, Pandey SK, Macky T, **Izak AM**, Trivedi RH, Heredia M, Morse SE. Aqueous infiltration into an implantable miniaturized telescope. In *Ophthalmic Surg Lasers.* ISSN 1542-8877, 2002, roč. 33, č. 4, s. 343-348. IF 1.464.
7. Izak MGJ, Werner L, **Izak AM**, Apple DJ. Management of bipseudophakia with implantation of an iris claw lens. In *J Cataract Refract Surg.* ISSN 0886-3350, 2003, roč. 29, č. 7, s. 1445-1447. IF 2.527.
8. Macky TA, Werner L, Soliman MM, Pandey SK, **Izak AM**, Apple DJ. Opacification of two hydrophilic acrylic intraocular lenses 3 months after implantation. In *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* ISSN 1542-8877, 2003, roč. 34, č. 3, s. 197-202. IF 1.464.
9. **Izak AM**, Werner L, Pandey SK, Apple DJ, Vargas LG, Davison JA. Single-piece hydrophobic acrylic intraocular lens explanted within the capsular bag: case report with clinicopathological correlation. In *J Cataract Refract Surg* 2004. ISSN 0886-3350, roč. 30, č. 6, s. 1356-1361. IF 2.527.

11.4. Prednášky na odborných fórach:

1. **Izak AM**, Apple DJ, Izak MGJ, Werner L, Trivedi RH, Pandey SK, Macky TA, Morse SE. Surgical Technique of Insertion of the Implantable Miniaturized Telescope. ASCRS Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, San Diego, CA, USA, 28. 4.-2. 5. 2001.
2. **Izak AM**, Apple DJ, Werner L, Trivedi R, Pandey SK, Macky TA, Schmidbauer J, Vargas L. Bipseudophakia: Pathological correlation. XIXth Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Amsterdam, 1.-5. 9. 2001.
3. **Izak AM**, Apple DJ, Izak MGJ, Werner L, Trivedi RH, Pandey SK, Macky TA, Morse SE. Surgical Technique of Insertion of the Implantable Miniaturized Telescope. XIXth Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Amsterdam, Holland, 1.-5. 9. 2001.
4. **Izak AM**, Apple DJ, Izak MGJ, Werner L, Trivedi RH, Pandey SK, Macky TA, Morse SE. Surgical Technique of Insertion of the Implantable Miniaturized Telescope. American Academy of Ophthalmology, New Orleans, LA, USA, 11.- 14. 11. 2001.
5. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Trivedi RH, Macky TA, Memmen JE. Evaluation of an Aqueous Shunt in Rabbit Eyes. VII international Congress, Sao Paulo, Brazil, 6. - 9. 4. 2002.
6. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Trivedi RH, Macky TA, Memmen JE. Evaluation of an Aqueous Shunt in Rabbit Eyes. 43rd Annual Association for Research in Vision and Ophthalmology (ARVO), Fort Lauderdale, FL, USA, 4.-10. 5. 2002.
7. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Macky AM, Trivedi RH, Pandey SK. Loop memory of different haptic materials used in the manufacture of posterior chamber intraocular lenses. ASCRS Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, Congress of the American Philadelphia, PA, USA, 1.-5. 6. 2002.
8. **Izak AM**, Izak MGJ, Apple DJ, Werner L, Macky TA, Trivedi RH, Pandey SK, Schmidbauer JM. Bipseudophakia: Surgical management. ASCRS Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, Philadelphia, PA, USA, 1.-5. 6. 2002.
9. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Trivedi RH, Macky TA. Evaluation of a New Aqueous Shunt in Rabbit Eyes. ASCRS Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, Philadelphia, PA, USA, 1.-5. 6. 2002.
10. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Macky AM, Trivedi RH, Pandey SK. Loop memory of different haptic materials used in the manufacture of posterior chamber intraocular lenses. XXth Congress of the European Society of Cataract and Refractive Surgeons, Nice, France, 7.-11. 9. 2002.

11. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Pandey SK, Escobar-Gomez M. Pathology of Single-Piece AcrySof Intraocular Lens in Human Eyes obtained Postmortem. 106th American Academy of Ophthalmology, Orlando, FL, USA, 20.-23. 10. 2002.
12. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Pandey SK. Update on Pathological Results of Human Eyes Obtained Post- Mortem Implanted with a Single-Piece Hydrophobic Acrylic IOL. ASCRS Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, San Francisco, CA, USA, 12.-16. 4. 2003.
13. **Izak AM**, Werner L, Apple DJ, Pandey SK. Evaluation of the Edges of Anterior Capsulotomies Performed Using Three Different Techniques in Porcine Eyes. ASCRS Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, San Francisco, CA, USA, 12.-16. 4. 2003.
14. **Izak AM**, Werner L, Pandey SK, Izak MGJ, Mamalis N, Crandall AS, Apple DJ. Anterior Capsulotomy Techniques: Overview and Pathological Lessons. ASCRS Symposium on Cataract, IOL, and Refractive Surgery, San Francisco, CA, USA, 12.-16. 4. 2003.
15. **Čižmárová Izáková A**, Izák MGJ, Oslanec J, Werner L. Opacifikácia akrylátových umelých vnútroočných šošoviek. 4. bilaterálne slovensko-české oftalmologické sympóziu, Banská Bystrica, 27.-29. 9. 2007.
16. **Čižmárová Izáková A**, Izák MGJ, Oslanec J, Gáfriková J, Bartoš M. „Recidíva katarakty“ alebo opacifikácia umelých VOŠ? XV. Vedecké pracovné dni SCIRS, Nitra, 19.-20. 10. 2007.
17. **Čižmárová Izáková A**, Izák MGJ, Oslanec J, Werner L, Bartoš M. Opacifikácia akrylátových umelých vnútroočných šošoviek (ďalšie laboratórne výsledky). XIV. Výročný Kongres SOS, Poprad, 23.-24. 5. 2008.
18. **Cizmarova Izakova A**, Izak MGJ. Artiflex Myopia PIOL Implantation. World Ophthalmology Congress (WOC), Hong Kong, 28. 6.-2. 7. 2008.
19. **Čižmárová Izáková A**, Izák MGJ. Implantation of Iris-Fixated Phakic IOL in Adolescent Patients. ASCRS, Boston, MA, USA, 9.-14. 4. 2010.
20. **Čižmárová Izáková A**, Izák MGJ. How to Implant Keratoprosthesis. ASCRS, Boston, MA, USA, 9.-14. 4. 2010.
21. **Čižmárová Izáková A**, Izák MGJ. Prosthetokeratoplasty. ESCRS, Paris, 4.-8. 9. 2010.
22. **Cizmarova Izakova A**, Izak MGJ, Bartos M. PCO Prevention in Pediatric Cataract Surgery. ASCRS Meeting, Chicago, IL, USA, 20.-24. 4. 2012.
23. **Cizmarova Izakova A**, Izak MGJ, Bartos M. PCO Prevention in Pediatric Cataract Surgery. 9th Slovenian Congress of Ophthalmology with International Participation, 9th Congress of SEEOS, Portoroz, Slovenia, 28.-30. 6. 2012.