

Viscoelastics in Ophthalmic Surgery

นายแพทย์วรวิทย์ อังกูรีเสถียร

ผู้ช่วยศาสตราจารย์นายแพทย์ศักดิ์ชัย วงศกิตติรักษ์

ภาควิชาจักษุวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ปัจจุบันการผ่าตัดต้อกระจกเกือบทุกราย จำเป็นต้องใช้สาร *viscoelastics* ช่วยในการผ่าตัด ซึ่ง *viscoelastics* ในท้องตลาดมีมากมายหลายชนิด จักษุแพทย์จึงควรมีความรู้ถึงชนิด ข้อบ่งใช้ ราคา และคุณสมบัติของ *viscoelastics* แต่ละชนิด เพื่อสามารถตัดสินใจเลือกใช้ *viscoelastics* ได้อย่างเหมาะสม

Introduction :

Usefulness of viscoelastic materials

ในเวลาไม่นานมานี้ ได้มีการนำ viscoelastic materials มาใช้กันอย่างแพร่หลาย ในการผ่าตัดทางจักษุวิทยา เพราะได้ทำให้การผ่าตัดที่ยุ่งยาก และมีภาวะแทรกซ้อนสูงในอดีต เช่น การผ่าตัดต้อกระจก สามารถทำได้ง่ายมากขึ้น ประกอบกับการพัฒนาทางเทคโนโลยีที่มีเครื่องมือการผ่าตัดสมัยใหม่ เช่น การใช้เทคนิค phacoemulsification, topical anesthesia, small sutureless incision และ foldable intraocular lens (IOLs) ซึ่งการพัฒนาเหล่านี้ ทำให้ผลการผ่าตัดต้อกระจกประสบความสำเร็จสูงขึ้นมาก และมีภาวะแทรกซ้อนน้อยลง และลดเวลา ระยะพักฟื้นหลังการผ่าตัดได้อย่างชัดเจน

ในปัจจุบัน การผ่าตัดต้อกระจกสมัยใหม่ จำเป็นต้องใช้ viscoelastic materials เสมอ เพราะนอกจากช่วยป้องกันอันตรายต่อเนื้อเยื่อภายในตาแล้ว ยังเป็นวัสดุเอนกประสงค์ ที่ทำให้การผ่าตัดเป็นไปได้อย่างสะดวกยิ่งขึ้น เช่น การทำให้มี intraocular space ที่เสถียร ซึ่งมีประโยชน์ ทำให้ง่ายต่อการทำ capsulorhexis, phacoemulsification, irrigation and

aspiration, capsular bag stretching และ IOL implantation

เนื่องจากประโยชน์ของ viscoelastic materials มีหลายประการจึงทำให้จำเป็นต้องเข้าใจในตัว of viscoelastic materials ในหลายด้าน ซึ่งประกอบไปด้วย

- ลักษณะโดยทั่วไป เช่น transparency, purity, nontoxicity และ immobility นอกจากนั้นยังมีเรื่อง biocompatibility และความปลอดภัย เมื่อฉีด viscoelastic materials เข้าไปใน anterior chamber ของตา
- ลักษณะทางกายภาพ และเคมี รวมถึงโครงสร้างโมเลกุล ซึ่งกำหนดคุณสมบัติทาง viscosity, elasticity, pseudoplasticity
- ไม่มี viscoelastic materials สองชนิด ที่มีคุณสมบัติเหมือนกันโดยสิ้นเชิง และไม่มี ideal viscoelastic material การตัดสินใจใช้ viscoelastic materials ชนิดใดขึ้นอยู่กับ จักษุแพทย์ผู้ผ่าตัดต้องการคุณสมบัติที่สำคัญของ viscoelastic materials ชนิดนั้น เพื่อให้ได้วัตถุประสงค์ที่ต้องการของจักษุ

แพทย์ผู้ผ่าตัดในอดีตมีการใช้ viscoelastic materials ชนิดเดียวในการทำผ่าตัดแต่ละครั้ง แต่ปัจจุบัน สามารถใช้ viscoelastic materials มากกว่า 1 ชนิดในการผ่าตัดแต่ละครั้ง เพื่อให้ได้ผลการผ่าตัดที่ดีที่สุด

History

การใช้ viscoelastic materials ในการผ่าตัดทางจักษุวิทยา ได้มีขึ้นมานานหลายปี โดยในปี 1934 Meyer และ Palmer ได้แยก hyaluronic acid จาก vitreous cortex เป็นผลสำเร็จ ต่อมาปี 1958 Balazs ได้เริ่มวางแผนการใช้ hyaluronic acid มาแทนที่ vitreous ในการผ่าตัด retina detachment และเขาได้ฉีด hyaluronic acid เข้าไปใน vitreous cavity เป็นผลสำเร็จครั้งแรกในปี 1972 และในปี 1979 ระหว่างประชุม Ocular surgery symposium ที่เมืองคานส์ ประเทศฝรั่งเศส เขาได้คาดการณ์ความเป็นไปได้ในการนำ purified hyaluronic acid (Healon®) มาใช้ในการผ่าตัดต้อกระจก โดยในปี 1977 Miller ได้ทดลองผ่าตัด IOL implantation ในตากระต่าย โดยใช้ sodium hyaluronate ในการผ่าตัด และในปีเดียวกันนั้น Fechner ได้ประสบความสำเร็จในการนำ 1% methylcellulose มาใช้ในการ maintain space ใน anterior chamber

Rheologic & physical properties

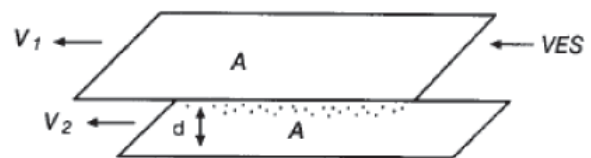
Rheology คือ ศาสตร์การไหล มีรากศัพท์มาจากภาษากรีก โดย rheo หมายถึง to flow ส่วน logos หมายถึง ศาสตร์ความรู้ ซึ่งใช้อธิบายการไหลของของเหลว

ในส่วน of viscoelastic materials มีปัจจัยทางกายภาพที่น่าสนใจ อันประกอบไปด้วย

- ◆ Viscosity
- ◆ Pseudoplasticity
- ◆ Viscoelasticity
- ◆ Cohesiveness
- ◆ Coatability

Viscosity

ความหนืด คือ ความต้านทานต่อการไหลของสารที่เป็นของเหลว ซึ่งมีหน่วยวัดที่นิยมคือ poise (เป็นเกียรติแก่ Poiseuille นักวิทยาศาสตร์ชาวฝรั่งเศส) อาจเข้าใจได้โดยพิจารณาตาม รูปที่ 1



รูปที่ 1 Viscosity. แผ่น plate 2 แผ่นที่มีพื้นที่เท่ากัน (A) ซึ่งอยู่ห่างกันเป็นระยะ d เมื่อเคลื่อนไปในทิศทางเดียวกัน แต่มีความเร็วต่างกัน (V1 และ V2) โดยความเร็วที่แตกต่างกันนี้เรียกว่า velocity gradient หรือ shear rate ส่วนแรงที่ทำให้แผ่น plate เคลื่อนที่เรียกว่า shear stress

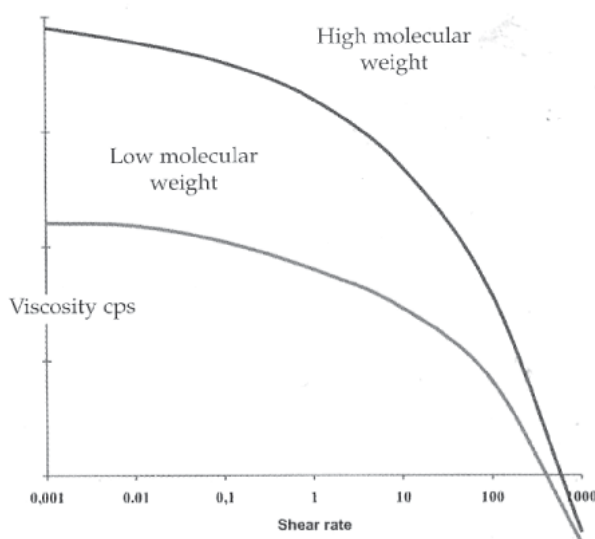
ถ้าของเหลวมีความหนืดที่สูงขึ้น ก็ต้องใช้ shear stress ที่สูงมากขึ้นเพื่อให้ได้ค่า rate of shear ที่เท่าเดิม ดังนั้น rate of shear จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับ shear stress ซึ่งจะได้ว่า

$$\text{Viscosity (poise)} = \frac{\text{shear stress}}{\text{shear rate}}$$

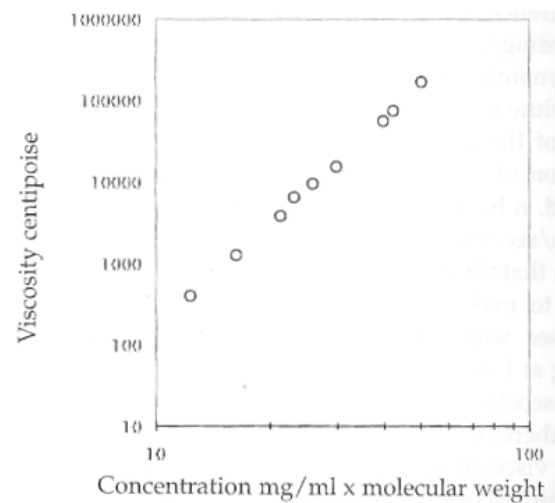
ความหนืดเป็นคุณสมบัติที่สำคัญมากของ viscoelastic materials โดย viscoelasticities ที่มีความหนืดสูง จะนำออกจาก anterior chamber ก่อนข้างยาก

ความหนืดของของเหลวที่มีลักษณะโครงสร้างทางโมเลกุลแบบโพลีเมอร์ random-coil จะขึ้นอยู่กับมวลโมเลกุล และความเข้มข้น รวมถึงอุณหภูมิ และตัวทำละลายที่ใช้ โดยในห้องปฏิบัติการความหนืดสามารถวัดได้ด้วย Brookfield rotational viscometer

Viscoelastic materials ที่มีมวลโมเลกุลสูง จะมีความหนืดสูงกว่า โดยเฉพาะที่ค่า zero shear rate ดังรูปที่ 3 ด้วยคุณสมบัติข้อนี้ ทำให้จักษุแพทย์ใช้ viscoelastic materials มา maintain space ใน anterior chamber ในทางกลับกันจะมีความหนืดต่ำสุดเมื่อมี shear rate สูง ซึ่งพบคุณสมบัตินี้ได้ใน viscoelastic materials เมื่อพยายามฉีดให้ไหลเข้าไปใน anterior chamber โดยความหนืดขณะมี shear rate ที่สูงจะขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ viscoelastic materials นั้น โดยมวลโมเลกุลจะไม่ได้เป็นตัวกำหนดความหนืด เหมือนในภาวะ zero shear rate ดังรูปที่ 4



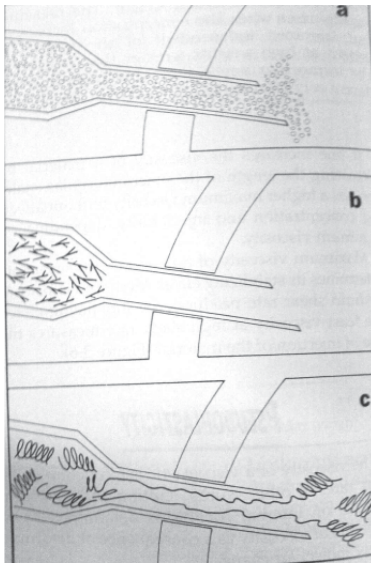
รูปที่ 2 กราฟแสดงความสัมพันธ์ของ viscoelastic materials 2 ชนิดที่มีความเข้มข้นเท่ากันแต่ มีมวลโมเลกุลต่างกัน โดยเปรียบเทียบกันในด้านความหนืดที่มี shear rate ต่างๆ กัน



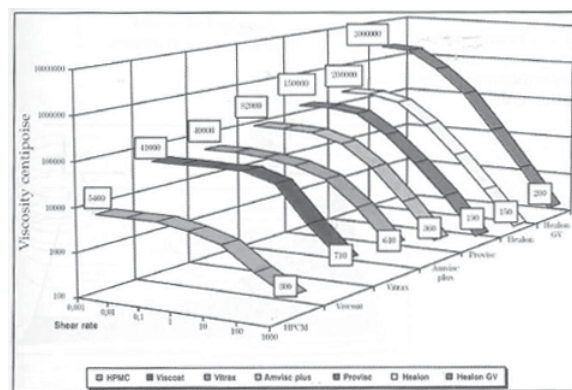
รูปที่ 3 แสดงความหนืดของ hyaluronic acid ที่ค่า 0 shear rate ในแต่ละค่าความเข้มข้นต่างๆ

Pseudoplasticity

เป็นความสามารถในการปรับเปลี่ยนสภาพของ viscoelastic materials จากภาวะที่มีความหนืดสูงและค่อนข้างแข็งตัว มาสู่ภาวะที่สามารถฉีดไหลได้ในแบบสถานะของเหลว โดยจะมีค่าความหนืดต่ำ ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่ม flexible polysaccharide molecule เช่น sodium hyaluronate เพราะเกี่ยวข้องกับสภาพที่ไปใช้เมื่อต้องการ maintain anterior chamber space และต้องการฉีด viscoelastic material เข้าไปได้โดยง่าย โดยจะมีการแปลงสภาพภายในของ molecular chain ของ viscoelastic materials ดังรูปที่ 5 และเมื่อศึกษาคุณสมบัตินี้เพิ่มเติมพบว่าในสภาวะ 0 shear rate ค่าความหนืดจะขึ้นอยู่กับมวลโมเลกุล ความเข้มข้น และขนาดของ flexible random coils แต่เมื่อมีค่า shear rate สูงขึ้น ค่าความหนืดจะแปรผันตรงกับความเข้มข้นเป็นหลัก โดยมวลโมเลกุลมีผลน้อยมากต่อค่าความหนืด ทำให้อำนาจ viscoelastic materials ที่มีใช้ในปัจจุบัน มาเปรียบเทียบความสัมพันธ์การเปลี่ยนแปลงของความหนืด เมื่อค่า shear rate เปลี่ยนไป จึงได้แสดงไว้ในรูปที่ 6

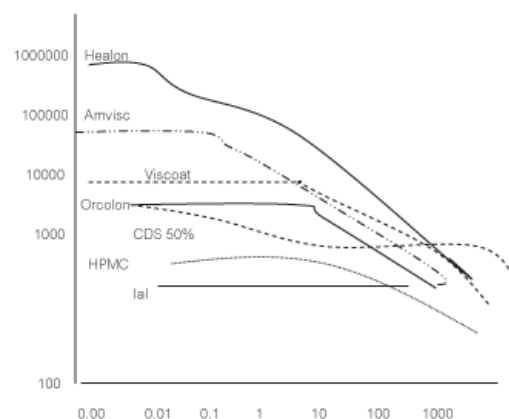


รูปที่ 4 (a) แสดงการผ่าน cannula ของของเหลวที่มีปริมาตรผ่านในเวลาเท่าเดิม จะทำให้มีความเร็วการผ่าน cannula สูงขึ้น (b) แสดงความสัมพันธ์ระหว่างความหนืดและขนาดของ cannula ที่ป้องกันไม่ให้เกิดการไหลของ viscoelastic material (c) เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างโมเลกุลของ viscoelastic material โดยคลายตัวมากขึ้นเมื่อผ่าน cannula และกลับสู่โครงสร้างเดิมเมื่อผ่านเข้าไปช่องว่างที่ใหญ่ขึ้น



รูปที่ 5 เปรียบเทียบ viscosity curve ของ viscoelastic material เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของค่า shear rate

ในการประเมินคุณสมบัติทาง Rheology ของ viscoelastic materials นอกจากจะต้องประเมินค่าความหนืดแล้ว จะต้องทราบถึงค่า shear rate อุณหภูมิ และ pseudoplasticity curve ดังรูปที่ 6



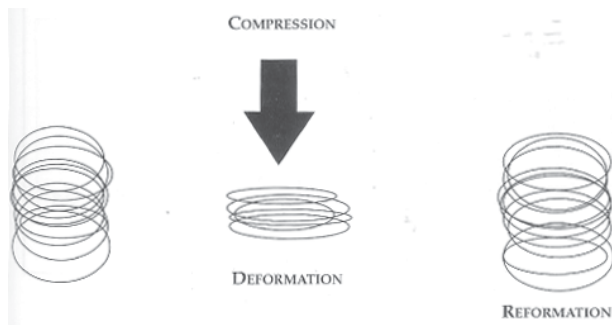
รูปที่ 6 แสดงค่าความหนืดของ viscoelastic materials แต่ละชนิด เมื่อมีค่า shear rate เปลี่ยนไปซึ่งได้ pseudoplasticity curve ดังรูป

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบค่าความหนืดและ pseudoplasticity ของ viscoelastic materials

Viscoelastics	Viscosity at 0 Shear Rate (V0)	Viscosity at 1000 Shear Rate 2/sec-25C °	Viscosity at 1000 Shear Rate (V1000)	Index of Pseudoplasticity (V0/V1000)
Healon®	>200,000	40,000-64,000	150	>1,333
Healon® GV	2,000,000	80,000	200	10,000
Amvisc®	100,000	40,000-42,000	150	909
Amvisc® Plus	102,000	55,000	250	410
Viscoat®	41,000	40,000	200	210
Occucoat® (HMPC)	5,400	4,000	240	23



เป็นความสามารถในกลับคืนสู่สภาพเดิมของ viscoelastic material เมื่อได้รับแรงกระทำทั้งที่เป็นการดึงขยาย หรือการกดทับ ดังรูปที่ 7



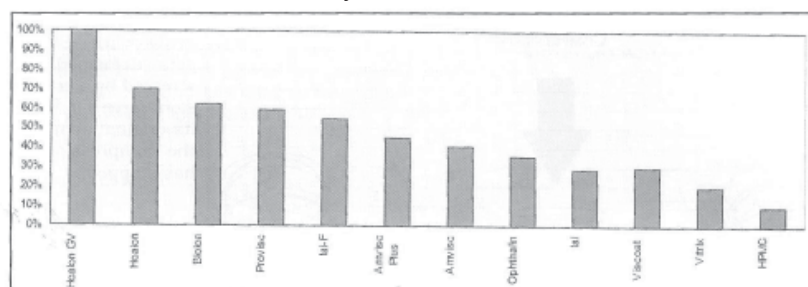
รูปที่ 7 แสดงความยืดหยุ่นของโครงสร้างทางโมเลกุลเมื่อได้รับแรงจากภายนอก

กลุ่ม viscoelastic materials ที่มีความยาวโมเลกุลค่อนข้างยาว เช่น Healon®, Healon® GV, Provisc® จะมีความยืดหยุ่นมากกว่ากลุ่มที่มีความยาวโมเลกุลสั้น

คุณสมบัติ viscoelasticity เป็นคุณสมบัติพื้นฐาน ที่ช่วยป้องกันแรงสั่นสะเทือนจากการทำ phacoemulsification และจากการ irrigation & aspiration แต่การมี viscoelasticity มากเกินไป จะทำให้มีปัญหาระหว่างการทำ capsulorhexis โดยมี anterior capsule flap ขึ้นมาได้

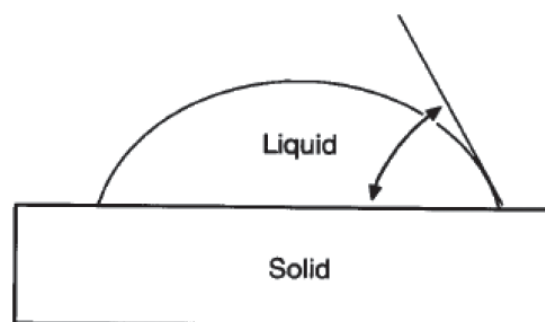
ในตารางที่ 2 จะแสดงค่าความยืดหยุ่นของ viscoelastic materials ชนิดต่างๆ ซึ่งพอสรุปได้ว่า ค่าความยืดหยุ่นจะขึ้นอยู่กับชนิดของโพลีเมอร์ และความยาวของโมเลกุล

ตารางที่ 2 Elasticity of the viscoelastic materials



Cohesiveness

เป็นความสามารถในการเกาะกลุ่มรวมตัวกันเองของ viscoelastic materials ซึ่งขึ้นอยู่กับมวลโมเลกุล และความยืดหยุ่น โดยยังมีมวลโมเลกุลมากจะทำให้ viscoelastic materials นั้นเกาะกันเหนียวแน่นมากตามไปด้วย



รูปที่ 8 Contact angle

Coatability

แรงดึงดูดผิวของ viscoelastic materials ที่มีต่อแรงดึงดูดผิวต่อเนื้อเยื่อ เครื่องมือผ่าตัด หรือเลนส์เทียมที่ใช้ในการผ่าตัด จะมีผลต่อการเคลือบผิวของเนื้อเยื่อต่างๆ ในตา (coating ability) นอกจากแรงดึงดูดผิวแล้ว ยังมีมุมสัมผัสระหว่างตัว viscoelastic materials กับสิ่งที่สัมผัสด้วย (contact angle) ที่มีผลต่อ coating ability ดังรูปที่ 9 โดยการมีแรงดึงดูดผิวที่ต่ำ และ contact angle ต่ำ จะเป็นเครื่องบ่งชี้ว่ามี coating ability ที่สูง

Sodium hyaluronate (Healon®) มี contact angle = 60° เมื่อเทียบกับ Viscoat® จะมี contact angle = 52° จึงมี coatability ที่สูงกว่า

นอกจากนี้ยังมีเรื่องของประจุไฟฟ้าโมเลกุลของ viscoelastic materials โดยยังมีประจุไฟฟ้าเป็นลบ เช่น Viscoat? จะยังสามารถจับ หรือเคลือบบนเนื้อเยื่อ หรือเครื่องมือผ่าตัดที่มีประจุเป็นบวก ได้ดี

ตารางที่ 3 แสดงการสรุปคุณสมบัติทางเคมี กายภาพ และทางโครงสร้าง ของ viscoelastic products

Physical, Chemical, and rheologic features of the same ves

Product	Volume (ml)	Viscosity*	Pseudoplasticity	Contact Angle***
Healon®	0.4/0.55/0.85	40,000	++++	78°
Healon® GV	0.55/0.85	60,000	+++++	80°
IAL®	2.0/5.0	8,000-10,000	++	75°
IAL-F®	1.1	20,000-22,000	+++	73°
Provisc®	0.4/0.55/0.85	25,000-28,000	+++	78°
Viscoat®	0.5	45,00000	+++	72°
Ophthalmic®	0.5	32,000-35,000	++++	78°

* Expressed in pps and measured at sec⁻¹ (shear rate) and 20 °C.

** At 35 °C under nitrogen on PMMA

Desirable and undesirable properties

ในระหว่างการผ่าตัด viscoelastic materials ถูกใช้เพื่อป้องกันเนื้อเยื่อ ไขเยื่อเนื้อเยื่อ เพื่อให้มี space ให้สามารถทำการผ่าตัดได้โดยง่าย ใช้เพื่อควบคุมการมีเลือดออกโดยทำให้มี capillary oozing เพื่อให้สามารถบรรลุวัตถุประสงค์ที่ต้องการในการใช้ viscoelastic materials จึงจำเป็นต้องมีคุณสมบัติที่ครบถ้วน เช่น มี biologically compatible กับเนื้อเยื่อทางตา มีมวลโมเลกุลสูง มีคุณสมบัติ pseudoplasticity, cohesive, transparent และ permeable นอกจากนี้ยังต้องสามารถนำออกจากตาได้โดยง่าย, ถูกขจัดออกได้อย่างรวดเร็ว ไม่มีภาวะแทรกซ้อน เช่น IOP สูงขึ้น และที่สำคัญคือต้องมีราคาไม่แพง โดยสามารถแบ่งสรุปได้เป็นหัวข้อดังนี้

- A. Maintain anterior chamber
- B. Manipulation of tissue
- C. Protection of the corneal endothelium
- D. Coating ability
- E. Facilitation of implant insertion
- F. Increased intraocular pressure

A. Maintain anterior chamber

จากคุณสมบัติทางโครงสร้างที่มีผลต่อ space maintenance คือ viscosity และ elasticity ซึ่งตามทฤษฎีแล้วความหนืดที่สูงเมื่อมีค่า shear rate = 0 จะทำให้ maintain anterior chamber ได้ดี อย่างไรก็ตามจากการทดลองของ Miyauchi และ Iwata⁽⁴⁾ พบว่าการ maintain anterior chamber จะขึ้นอยู่กับความยืดหยุ่นมากกว่าความหนืด เช่น hydroxypropylmethylcellulose (HMPC) จะมีค่าความยืดหยุ่นน้อยทำให้มีการ maintain anterior chamber ได้ไม่ค่อยดี ขณะที่ sodium hyaluronate ที่มีค่าความยืดหยุ่นสูง จะสามารถ maintain anterior

chamber ได้ดีกว่า ใน soft eye จะสามารถใช้ viscoelastic substance ได้ทุกชนิดเพื่อที่จะ maintain anterior chamber ได้โดยไม่ยาก^(5, 6, 7)

B. Manipulation of tissue

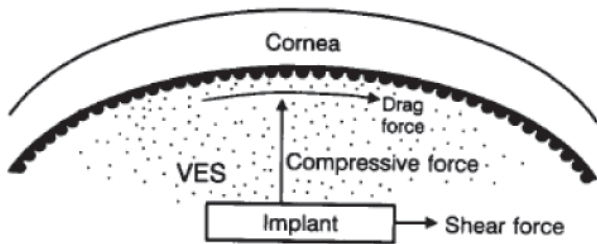
การใช้ viscoelastic materials ในการผ่าตัด anterior segment เพื่อที่จะขยับหรือดันเนื้อเยื่อภายใน anterior chamber ซึ่งจำเป็นต้องมีคุณสมบัติเช่นเดียวกับการที่จะ maintain anterior chamber คือ ความหนืด, ความยืดหยุ่น และ pseudoplasticity สูง

C. Protection of the corneal endothelium

Epithelial cells ของ cornea ได้รับการปกป้องจาก heavy layer ของ glycoprotein (mucous secretion) และสามารถเจริญขึ้นใหม่ถ้าถูกทำลาย แต่ endothelial cells จะไม่มีการปกป้อง และไม่สามารถเจริญขึ้นใหม่ได้ จึงทำให้มีการใช้ viscoelastic substance มาป้องกัน endothelium

Endothelium จะได้รับ compression force ผ่าน viscoelastic materials ตามรูปที่ 9 โดย viscoelastic materials ที่มีค่าความยืดหยุ่นสูงจะช่วยลด compressive force ที่จะมีผลต่อ endothelium ได้ดีกว่าอากาศ หรือ balanced salt solution ส่วน drag force ที่เกิดขึ้นกับ endothelium จากการขยับภายใน viscoelastic substance ในแนวเดียวหรือขนานกับ corneal plane โดยจะมีผลกระทบกระเทือนต่อ endothelium ได้มากในพวก viscoelastic materials ที่มีความหนืด ความยืดหยุ่น และ cohesiveness สูง แต่ใน balanced salt solution หรืออากาศ กลับไม่ได้ทำให้ drag force มีผลร้ายต่อ endothelium แต่อย่างไรก็ตามยังมี viscoelastic materials ที่มีความหนืด และความยืดหยุ่นสูงในภาวะ shear rate = 0 ซึ่งจะลดผลกระทบของแรงกดทับต่อ

endothelium และมี pseudoplasticity ที่สูง ซึ่งเมื่อการเคลื่อนไหวจะลดความหนืดได้อย่างรวดเร็วก็จะช่วยลดผลกระทบของ drag force ต่อ endothelium⁽⁸⁾



รูปที่ 9 Compression and drag force

จากการทดลองในห้องปฏิบัติการพบว่า การผ่าตัดต้อกระจกโดยวิธี phacoemulsification และอันตรายที่เกิดจากการใส่เลนส์เทียมต่อ endothelium จะพบได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่ใช้ balanced salt solution กับ Healon[®] มากกว่าในกลุ่มที่ใช้ Viscoat[®]⁽⁹⁾

Viscoelastic materials ที่มีค่าความหนืดปานกลาง เช่น 20% chondroitin sulfate, 0.17% sodium hyaluronate และ 1% HMPC จะช่วยป้องกัน endothelium ได้ค่อนข้างดีเมื่อใช้เพื่อเคลือบ endothelium ตรงกันข้ามกับการใช้ 1% sodium hyaluronate ที่จะป้องกันได้ไม่ดี เพราะไม่สามารถลดแรงเฉือนต่อ endothelium ลงได้⁽⁸⁾

นอกจากผลจากคุณสมบัติทางกายภาพแล้ว คุณสมบัติทางเคมีที่พบในห้องทดลอง พบว่า sodium hyaluronate, chondroitin sulfate และ HMPC จะสามารถป้องกันอันตรายต่อ endothelium

D. Coating ability

การมีแรงตึงผิว และมุมสัมผัส (contact angle) ที่สูง เป็นสิ่งทำให้บอกรู้ได้ว่ามีคุณสมบัติการเคลือบผิว (coating ability) ที่ไม่ดี เมื่อพิจารณา Viscoat[®] และ

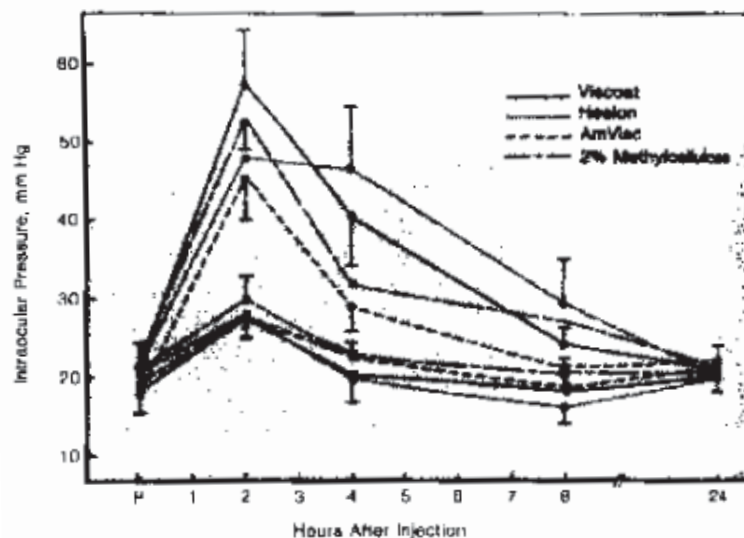
HMPC ที่มี contact angle และแรงตึงผิวที่ต่ำกว่า sodium hyaluronate จึงทำให้สามารถเคลือบป้องกันบนเครื่องมือผ่าตัด และเลนส์เทียมที่ใส่แทนเข้าไป แต่อาจไม่เสมอไป เช่น ในเวลาที่ viscoelastic materials ไปเคลือบกับ endothelium เมื่อมี drag force หรือขณะดูด viscoelastic materials ออกจาก anterior chamber จะทำให้เกิดความเสียหายต่อ endothelium ได้เช่นเดียวกัน

E. Facilitation of implant insertion

การใส่เครื่องมือช่วยผ่าตัด หรือเลนส์เทียมเข้าไปใน anterior chamber เมื่อมี viscoelastic materials จะพบว่ามี resistance อยู่บ้าง แต่ถือว่าเป็นผลเสียเล็กน้อยเมื่อเทียบกับผลดีที่ได้จากการใช้ viscoelastic materials เช่น การ maintain space หรือการป้องกันอันตรายต่อ endothelium

F. Increased intraocular pressure

เนื่องด้วย viscoelastic materials เมื่อเหลือค้างอยู่ใน anterior chamber จะถูกขับออกทาง trabecular meshwork โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างโมเลกุล ด้วยความที่มีขนาดของโมเลกุลที่ใหญ่ จึงทำให้การ diffusion exchange ของ trabecular meshwork เสียไป และเกิดการอุดตันซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อการอุดตันนี้ ได้แก่ ความหนืดขนาดของโมเลกุล และประจุไฟฟ้าโมเลกุล นอกจากปัจจัยของ viscoelastic materials ดังกล่าว ยังมีปัจจัยอื่น เช่น ปริมาณที่ใช้ ความเข้มข้น ปริมาณที่ยังเหลืออยู่ใน anterior chamber การอักเสบหลังการผ่าตัด และผลกระทบต่อ trabecular meshwork จากการผ่าตัด แต่อย่างไรก็ดี การอุดตันและทำให้ IOP สูงขึ้น (ขึ้นสู่ระดับสูงสุดประมาณ 4-7 ชั่วโมง) นั้น พบเพียงชั่วคราว โดย IOP จะลดกลับสู่ระดับปกติเมื่อเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง



รูปที่ 10 แสดงการเปลี่ยนแปลงของ Intraocular pressure ในแมวเมื่อได้รับ viscoelastic materials โดยกราฟ 4 เส้นบนแสดง IOP ก่อนและหลังผ่าตัดทันที โดยไม่ได้นำ viscoelastic materials ออก และกราฟ 4 เส้นล่างแสดง IOP ที่ได้นำ viscoelastic materials ออกจาก anterior chamber ไปประมาณ 30 นาที

Viscoelastic Substances

Sodium hyaluronate

เป็นโมเลกุล polysaccharide ของ sodium glycuronate และ N-acetyl glucosamine โดยในแต่ละ subunit จะมีประจุลบอยู่ ซึ่งจะจับกับประจุบวกบนผิวของ ocular tissue, instruments และ IOL โดยมีมวลโมเลกุลตั้งแต่ 500,000 – 6,000,000 ดาลตัน ซึ่งอาจประกอบไปด้วย disaccharide units ถึง 10,000 units

Sodium hyaluronate สามารถพบได้ในความเข้มข้นที่ค่อนข้างสูงใน synovial fluid และในตา เช่นที่ vitreous cortex หรือ trabeculum และอาจพบได้บ้างใน aqueous หรือบน corneal endothelium

ในช่วงปี 1970 หรือ 20 ปีหลังจากการค้นพบโครงสร้างทางโมเลกุล และระบบชีววิทยาของ polysaccharide ของ intercellular matrix Balazs ได้แนะนำการใช้ sodium hyaluronate ในการทดแทน vitreous ระหว่างการผ่าตัด retinal detachment⁽¹¹⁾ แต่กลับไม่ประสบผลสำเร็จ ต่อมา Miller และคณะ ได้

ใช้ช่วยในการใส่เลนส์เทียม ซึ่งนำไปสู่การนำเสนอในงาน International congress and First film festival on Intraocular Lens Implantation ที่เมือง Cannes ประเทศฝรั่งเศส เมื่อปี 1979

ได้มีหลายบริษัทที่พยายามผลิต sodium hyaluronate ออกมาใช้ ซึ่งขั้นตอนที่ยากคือการทำให้มีความบริสุทธิ์ โดยได้มีการสกัดจากวัสดุต่างๆ เช่น หงอนไก่ สายสะดือ และการสกัดจากเชื้อ streptococci

Sodium hyaluronate ตัวแรกที่ถูกผลิตออกมาเพื่อการพาณิชย์คือ Healon® ซึ่งถูกพัฒนาโดย Balazs แห่ง Biomatix ซึ่งได้ขายสิทธิ์ต่อให้ทางบริษัท Pharmacia ประเทศสวีเดน Healon® ได้เข้าสู่ตลาดเมื่อปี 1980 โดยนำไปใช้ในการรักษาข้อเท้าอักเสบของม้าแข่ง

Amvisc® เป็น sodium hyaluronate ที่ผลิตจากหงอนไก่ ในปี 1983 จากบริษัท MedChem Products ซึ่งปัจจุบันจัดจำหน่ายโดย IOlab Amvisc® จะมีความหนืดน้อยกว่า Healon® และยังมีผลข้างเคียง

เช่น ทำให้มีการอักเสบมากกว่า เกิด ocular hypertension และการเปลี่ยนแปลงของ cornea จึงมีการปรับปรุง และผลิต Amvisc Plus® (1.6% sodium hyaluronate) ซึ่งมีความหนืดมากกว่าเดิม คือมีค่าความหนืดเท่ากับ 55,000 cps เมื่อเทียบกับ Amvisc® ที่มีค่าความหนืดเท่ากับ 40,000 cps

IAL® เป็น sodium hyaluronate ที่มีมวลโมเลกุลต่ำ ซึ่งผลิตจากหงอนไก่เช่นเดียวกัน แต่ผลิตโดยบริษัทของอิตาลี คือ FIDIA Research Laboratories และยังมี Opegan® ที่เป็น sodium hyaluronate มวลโมเลกุลต่ำเช่นกัน และผลิตจากบริษัทของประเทศญี่ปุ่น

Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC)

ในปี 1977 Fechner ได้ใช้ 1% methylcellulose ซึ่งได้เปลี่ยนเป็น 2% ในเวลาต่อมา โดยในช่วงแรกได้ใช้เพื่อเป็น viscoadhesive เพื่อลดแรงตึงผิว และหล่อลื่นต่อวัสดุที่ต้องการ เช่นในการใช้เลนส์ตรวจวินิจฉัย สิ่งที่เป็น HPMC ต่างไปจาก hyaluronic acid คือ เป็นสิ่งที่ทำมาจากพืช มิใช่จากสัตว์ โดยมักจะนำมาจากฝ้ายหรือเนื้อไม้ โดยเป็น polymer ของ cellulose (methylcellulose) โดยมีโครงสร้างทางเคมีหลักเป็น D-glucose และเชื่อมต่อกันเป็น molecular chain ด้วยพันธะทางเคมีของ B-glycosidic เนื่องจากการมีโครงสร้างที่ไม่ยืดหยุ่น จึงทำให้ไม่สามารถดูดซับแรงกระแทกได้

2% HPMC ได้มีการผลิตโดยหลายบริษัท เช่น Occucoat® จากบริษัท Storz ophthalmicus ที่เป็นตัวแรกที่ผลิตได้ โดยถูกพัฒนาเพื่อลด contact angle และแรงตึงผิวกับ polymethylmethacrylate (PMMA) แต่มีข้อเสียคือ มวลโมเลกุลต่ำเพียง 86,000 d และค่าความหนืดเท่ากับ 4,000 cps จึงแทบไม่มี pseudoplasticity นอกจากนี้ยังมี 2.2% HPMC (Cellugel®) ที่เป็นของบริษัท Vision Biology

Chondroitin sulfate

เป็นส่วนหนึ่งของ extracellular matrix ของมนุษย์ โดยมากพบใน cartilage ส่วนที่เป็นส่วนประกอบของโครงสร้างในตาที่มีค่อนข้างมากคือ cornea แต่ที่นำมาผลิตเพื่อใช้จะนำมาจาก shark fin cartilage และมีมวลโมเลกุลเท่ากับ 20,000 d และมีความยาวของ molecular chain เท่ากับ 50 nm เมื่อเทียบกับ sodium hyaluronate ที่มีความยาวถึง 10,000 nm

CDS-1 (20% chondroitin sulfate) ใช้ได้ดีในการเคลือบผิวเนื้อเยื่อต่างๆ แต่กลับไม่สามารถ maintain space และแยกเนื้อเยื่อต่างๆ ได้ เนื่องจากมีค่าความหนืดต่ำ ขณะที่ CDS-2 (50% chondroitin sulfate) ที่มีความหนืดเพิ่มขึ้น แต่ก็ทำให้มี hyperosmolar ซึ่งทำให้เกิดภาวะ endothelial dehydration และ cell damage

Viscoat® (จดทะเบียนเครื่องหมายการค้าโดยบริษัท Cooper Vision-Cilco) ของบริษัท Alcon ที่มีส่วนผสมของ 4% chondroitin sulfate กับ 3% sodium hyaluronate ในอัตราส่วน 1:3 โดยในส่วนของ sodium hyaluronate นั้นผลิตโดยเทคโนโลยีทางพันธุวิศวกรรมจาก bacterial fermentation และในส่วนของ chondroitin sulfate นั้นนำมาจาก shark fin cartilage ทำให้มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 600,000 d และค่าความหนืดเท่ากับ 50,000 cps โดยทางบริษัทผู้ผลิตคิดว่าจะสามารถรวมคุณสมบัติที่มีความหนืดสูง และ chamber-maintaining ของ sodium hyaluronate และคุณสมบัติการเคลือบที่ดี และการป้องกันอันตรายต่อเซลล์ของ chondroitin sulfate

Polyacrylamide

Orcolon® เป็น viscoelastic substance ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น โดยบริษัท Optical Radiation Corporation มีส่วนประกอบเป็น polymer ของ

acrylamide ซึ่งมีมวลโมเลกุลที่สูงมากคือเท่ากับ 1,000,000 d และมีค่าความหนืดเท่ากับ 40,000 cps และสามารถเคลือบผิวได้ดี เนื่องจากมี contact angle ที่น้อย นอกจากนี้ยังสามารถเก็บได้ในอุณหภูมิห้อง แต่เป็นที่น่าเสียดายที่ต้องถูกนำออกจากตลาดเมื่อปี 1991 อันมีสาเหตุจากการปนเปื้อนภายใน syringe และทำให้ intraocular pressure สูง มีภาวะ uveitis ในผู้ป่วย 15,000 คนที่ได้ใช้ viscoelastics ตัวนี้

Collagen

Collagen ที่นำมาผลิตเป็น viscoelastic substance นั้น เป็น type IV collagen ที่สกัดมารากรกของมนุษย์ โดยสาเหตุที่ type IV collagen แตกต่างจาก collagen type อื่นๆ คือ การไม่มี fibrils

บริษัท DomiLens under Chiron Vision Corp. ได้ผลิต 1.4% Collagel[®] ที่มีมวลโมเลกุลสูงถึง 2,000,000 d และมีความหนืดถึง 500,000 cps ที่ low shear rate แต่อย่างไรก็ตาม Collagel[®] ได้ถูกนำออกจากตลาดเช่นเดียวกัน ด้วยความกังวลที่ว่าอาจมีการปนเปื้อนจากการระบาดของเชื้อ HIV

The main viscoelastic material

Healon[®]

Molecular weight: 4.0 M

Concentration : 1% Hyaluronic acid

Features of Healon[®]

Injectability: สามารถผ่าน cannula No.27 ได้ง่าย เนื่องจากมี pseudoplasticity ที่สูง

Removability : ทำได้ง่ายเนื่องจากคุณสมบัติการเป็น cohesive

Adhesiveness / coatability : มีค่อนข้างน้อยเนื่องจากแรงตึงผิวสูง

Space maintenance : การมีความหนืด และมวลโมเลกุลสูงทำให้สามารถ form chamber และเปิด capsular bag ได้ดี

Endothelial protection : ค่อนข้างดี เนื่องจากการที่สามารถ maintain chamber ได้ การที่มี pseudoplasticity สูง และมี hyaluronic acid binding site บนผิว endothelium

Tissue manipulation : ทำได้แม่นยำ และเที่ยงตรง เนื่องจากการมี pseudoplasticity ที่สูง

Syringe : 0.40-0.55-0.85 ml (ในไทย 0.55 ml ; 1,610 บาท) ; 3-year shelf life

Healon[®] GV

Molecular weight : 5 M

Concentration : 1.4% Hyaluronic acid

Features of Healon[®] GV

Injectability : สามารถผ่าน cannula No.27 ได้ง่าย เนื่องจากมี pseudoplasticity ที่สูง

Removability : ทำได้ง่ายเนื่องจากคุณสมบัติการเป็น cohesive

Adhesiveness / coatability : ค่อนข้างน้อยมาก เมื่อเทียบกับ Viscoat แต่สามารถทำให้ nuclear fragment ที่เกิดหลังจากการ cracking หรือ chopping อยู่กับที่

Space maintenance : ดีกว่า Healon[®] ในการทำให้สามารถ form chamber และเปิด capsular bag

Endothelial protection : ค่อนข้างดี เนื่องจากการที่สามารถ maintain chamber ได้ การที่มี pseudoplasticity สูง และมี hyaluronic acid binding site บนผิว endothelium

Tissue manipulation : ทำได้แม่นยำ และเที่ยงตรง เนื่องจากการมี pseudoplasticity ที่สูง

Provisc®

Molecular weight : 1.9–2.5 M

Concentration : 1% Hyaluronic acid (bacterial fermentation)

Features of Provisc®

Injectability : สามารถผ่าน cannula ได้ง่ายเนื่องจากมี pseudoplasticity ที่สูง

Removability : คล้ายกับ Healon® เนื่องจากคุณสมบัติการเป็น cohesive

Adhesiveness / coatability : ค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับ Viscoat® แต่คล้ายกับ Healon®

Space maintenance : ทำได้ไม่ดีเท่า Healon® ในการทำให้สามารถ form chamber และเปิด capsular bag แต่ทำ IOL implantation ได้ง่าย

Endothelial protection : ค่อนข้างดี

Tissue manipulation : ทำได้ดีพอๆ กับ Healon® เนื่องจากการมี pseudoplasticity ที่สูง

Syringe : 0.55–0.85 ml (1,400 –1,710 บาท)
; 2-year shelf life

Viscoat®

Molecular weight : 500 K (hyaluronic acid) + 25 K (chondroitin sulfate)

Concentration : 3% hyaluronic acid, 4% chondroitin sulfate

Features of Viscoat®

Injectability : สามารถผ่าน 27-G cannula ได้ง่าย แต่ยากกว่า Healon® และ Amvisc®

Removability : ใช้เวลานานกว่า Healon® 4–5 เท่า เนื่องจากการมีคุณสมบัติที่ติดบนผิวสัมผัสต่างๆ แต่กลับมี cohesive ไม่ดี

Adhesiveness / coatability : ดีมาก โดยเฉพาะกับ intraocular tissue, implants และเครื่องมือต่างๆ

Space maintenance : ค่อนข้างดี แต่ถ้าเทียบกับ high-MW viscoelastic material ตัวอื่น จะทำได้ไม่ดีเท่า เพราะการ maintain space ขึ้นอยู่กับมวลโมเลกุล

Endothelial protection : ดี แต่อาจมี drag force กับ endothelium ได้

Tissue manipulation : ไม่ดีเท่า Healon® เนื่องจากมี pseudoplasticity ที่ต่ำ แต่สามารถทำให้ nuclear fragments อยู่กับที่ได้ขณะทำ phacoemulsification
Syringe : 0.55 ml of product (2,140 บาท), vertical storage of the package ; 2-year shelf life

Amvisc®

Molecular weight : 2 M

Concentration : 1.2% Hyaluronic acid (bacterial fermentation)

Features of Amvisc®

Injectability : สามารถผ่าน cannula ได้ง่าย

Removability : คล้ายกับ Healon®

Adhesiveness / coatability : น้อยกว่า Viscoat® แต่ใกล้เคียงกับ Healon®

Space maintenance : น้อยกว่า Healon®

Endothelial protection : ดี

Tissue manipulation : ใกล้เคียงกับ Healon® เนื่องจากการมี pseudoplasticity ที่สูง

Syringe : 0.5–0.8 ml of product ; 2-year shelf life

Amvisc Plus®

Molecular weight : 1.5 M

Concentration : 1.6% Hyaluronic acid (bacterial fermentation)

Features of Amvisc® Plus

Injectibility : สามารถผ่าน 27-G cannula ได้ง่าย
Removability : ยากกว่า Healon® แต่ง่ายกว่า Viscoat® เนื่องจากความยาวของ molecular chain ของ Amvisc® Plus อยู่ระหว่าง Healon® กับ Viscoat®
Adhesiveness / coatability : น้อยกว่า Viscoat แต่ดีกว่า Healon®, Amvisc®, Provisc®
Space maintenance : น้อยกว่า Healon®
Endothelial protection : ดี
Tissue manipulation : ใกล้เคียงกับ Healon® เนื่องจากมี pseudoplasticity ที่สูง
Syringe : 0.5–0.8 ml of product (ในไทย 0.8 ml ประมาณ 1,000 บาท) ; 18 months shelf life

IAL®

Molecular weight : 500 K
Concentration : 1% Hyaluronic acid (สกัดจากหงอนไก่)

Features of IAL®

Injectibility : สามารถผ่าน cannula ได้ง่าย
Removability : ค่อนข้างง่าย
Adhesiveness / coatability : ค่อนข้างน้อย
Space maintenance : ไม่ดี ระหว่างทำผ่าตัดจะออกจาก space ไปเกือบหมด เนื่องจากมีความหนืดต่ำ
Endothelial protection : ไม่มีข้อมูลยืนยัน แต่เชื่อว่าน้อยกว่า Healon®
Tissue manipulation : ไม่ดี
Syringe : 2–5 ml of product (ในไทย 2 ml 1,770 บาท) ; 2-years shelf life

IAL-F®

Molecular weight : 1.2 M
Concentration : 1.8% Hyaluronic acid (สกัดจากหงอนไก่)

Features of IAL-F®

Injectibility : สามารถผ่าน 27-G cannula ได้ง่าย เนื่องจากมี pseudoplasticity ที่สูง
Removability : ค่อนข้างง่าย
Adhesiveness / coatability : ค่อนข้างดี
Space maintenance : maintain ได้พอสมควร
Endothelial protection : ช่วยลด pressure ที่มีต่อ corneal endothelium
Tissue manipulation : ทำได้ดีพอสมควร
Syringe : 1.1 ml of product (1,760 บาท)

Reference

1. Buratto L., Giardini P., Bellucci R.: *Viscoelastics in Ophthalmic Surgery* 2000
2. Liesegang TJ.: Viscoelastic Substances in Ophthalmology. *Survey of Ophthalmology* 34:268–293, 1990
3. American Academy of Ophthalmology, Lens and Cataract. *Basic and Clinical Science Course* Section 11 pp 154–157, 2003–2004
4. Miyauchi S, Iwata S: Evaluations on the usefulness of viscous agents in anterior segment surgery. I. The ability to maintain the deepness of the anterior chamber. *J ocular Pharm* 2:267–274, 1986
5. Aron-Rosa D, Cohn HC, Aron J-J, Boquety C: Methylcellulose instead of Healon® in extracapsular surgery with intraocular lens implantation. *Ophthalmology* 90:1235–1238, 1983
6. Kerr Muir MG, Sherrard ES, Andrew V, Steele ADM: Air, methylcellulose, sodium

- hyaluronate and the corneal endothelium: endothelial protective agents. *Eye* 1:480-486, 1987
7. Liesegang TJ, Bourne WM, Hstrup DM: The use of hydroxypropyl methylcellulose in extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 102:723-726, 1986
 8. Hammer ME, Bruch TG: Viscous corneal protection by sodium hyaluronate, chondroitin sulfate, and methylcellulose. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 25: 1329-1332, 1984
 9. Gibbs DA, Merrill EW, Smith KA, Balzs EA: Rheology of hyaluronic acid. *Bipolymers* 6:777-791, 1968
 10. Glasser DB, Matsuda M, Edelhauser HF: A comparison of the efficacy and toxicity of and intraocular pressure response to viscous solutions in the anterior chamber. *Arch Ophthalmol* 104:1819-1824, 1986
 11. Balazs EA: Viscosurgery, feature of a true viscosurgery tool and its role in ophthalmic surgery, in Miller D: *Treatment of Anterior Segment Ocular*, 1986, pp 121-128
 12. Arshinoff SA: Viscoelastic substances: their properties use when placing an IOL in the capsular bag. *Curr Ophthalmic Prac* 4:64-65; 72; 74, 1986
 13. Meyer DR, McCulley JP: Different prospect of risk management from in vitro toxicology and its relevance to the evaluation of viscoelastic formulation, in Rosen ES (ed): *Viscoelastic Materials: Basic Science and Clinical Applications*. New York, Pergamon Press, 1989, pp 45-90
 14. Maguen E, Nesburn AB, Macy JI: Combined use of sodium hyaluronate and tissue adhesive in penetrating keratoplasty of corneal perforation. *Ophthalmic Surg* 15:55-57, 1984
 15. Reed DB, Mannis MJ, Hills JF, Johnson CA: Corneal epithelial healing after penetrating keratoplasty using topical Healon versus balanced salt solution. *Ophthalmic Surg* 18: 525-528, 1987
 16. Federman J, Decker WL, Grabowski WM: Cover slip lens. *Am J ophthalmol* 95:848-849, 1983