

Düşük Viskoziteli Sıvı Perflorokarbonlar: Yapısı, Tipleri ve Özellikleri

Emin ÖZMERT¹

Perflorokarbonlar (PFK), karbon atom zinciri ve hidrojen atomlarından oluşan bir hidrokarbonat bileşiği olup, karbon-hidrojen bağları florür atomları ile doyurulmuştur. Bu oluşan karbon-florür bağları stabil olup, bileşiğe inert, nontoksik ve pürlük özellikleri verir. Moleküldeki karbon atomu sayısı 4'den az ise, bu bileşik gaz halindedir ve perflorokarbon gazları olarak kullanılmaktadır. Moleküldeki karbon atom sayısı 6'dan fazla ise, bu bileşik sıvı halde bulunur ve sıvı perflorokarbonlar grubunu oluşturur.¹⁻³

Sıvı PFK'lar sanayide; soğutucu, hidrolik ve ısı nakledici sıvılar olarak kullanılmaktadır.² Bu maddenin yüksek oksijen ve karbon-dioksit eririliliğinin farkedilmesinden sonra, bir sıvı PFK bileşiği olan perflorotributilamin, suni kan olarak denenmeye başlanmıştır. Suni kan ile ilgili yapılan çalışmalarda biriken deneyimler, sıvı PFK'ların biolojik olarak inert olduğunu, sistemik olarak iyi tolere edilebildiklerini ve vücutta metabolize olmadıklarını göstermiştir.⁴⁻⁶

Komplike retina dekolmanlı olgular için uygulanan vitreoretinal cerrahi sırasında, bimanuel cerrahiye gereksinim duyulmuş ve bu amaç ile, tek bir mikrocerrahi göz içi aletine birden fazla fonksiyon yüklenmiştir. Fakat bazı komplike olgularda bu da yetmemekte, göz içinden retinanın hidrokinetik olarak ma-

niplasyonu gerekmektedir. Bu amaç ile %1'lik Na hyaluronat, silikon ve florosilikon kullanılmış, fakat bu maddelerin fiziksel özelliklerinin bu amaç için uygun olmadığı görülmüştür.⁷⁻¹⁰

Sıvı PFK'ların fiziksel özelliklerinin bu amaç için çok uygun olması, biyolojik olarak inert olmaları ve sistemik olarak iyi tolere edilebilmeleri nedeniyle, bu maddenin vitreoretinal cerrahi sırasında yardımcı bir araç olarak kullanılması düşünülmüştür. Sıvı PFK'ların kullanıldığı ilk hayvan çalışmaları, 1982 ve 1984 yıllarında yayınlanmıştır.^{11,12}

Sanayide kullanılan ve pür olmayan sıvı PFK'lar, ilk defa Chang'ın çalışmalarıyla, karışık ve pahalı teknoloji kullanılarak pürleştirilmeye başlanmış ve böylece moleküldeki hidrojen atomunun neden olduğu kirlilikler arındırılmıştır. Biolojik saflıklardaki bu sıvı PFK'ların kullanılmasıyla Chang ve ark. ları tarafından, sistemik ve kontrollü olarak çeşitli hayvan, doku kültürü ve elektrofizyolojik çalışmalar yapılmıştır.¹³⁻¹⁵

Yapılan bu deneysel çalışmalar sonucunda sıvı PFK'ların toksisiteleri ile ilgili ortaya çıkan bilgiler şunlardır:

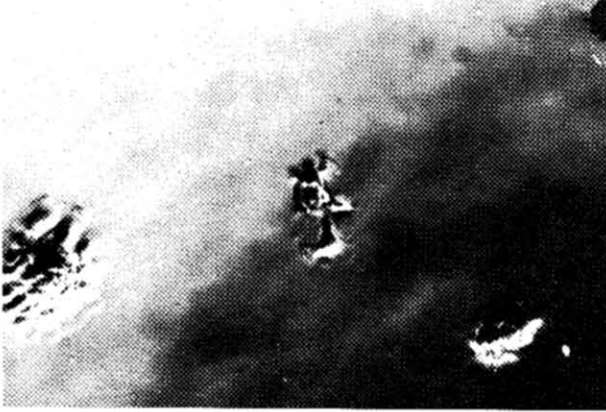
-Sıvı PFK'un toksisitesi, bileşiğin tipine bağlı değildir

-Molekülde bulunan azot, oksijen gibi heteroatomlar, pürlüğü bozmakta ve toksisiteye neden olmaktadır

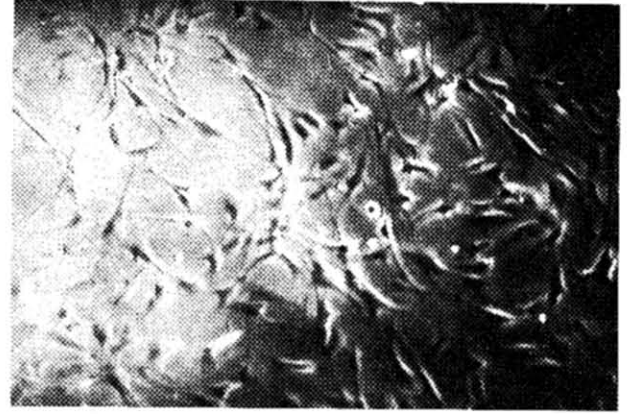
-Molekülde karbon-hidrojen bağları gibi kirlilikler olmamalı, bunlar flor atomları ile doymuş olmalıdır. Böylece karbon-florür bağla-

* 21.5.1993 tarihinde TODAnkara Şubesi'nin düzenlediği aylık bilimsel toplantıda panel olarak sunulmuştur

1 Doç.Dr, Ankara ÜTF Göz Hast ABD,



Res 1 a: Doku kültürü çalışmasında, pür sıvı PFK kabarcığı yüzeyine yapışamadığı için çoğalamayan, yuvarlak-kümelere yapmış fibroblastlar



Res 1 b: Pür olmayan sıvı PFK kabarcığı üzerine yapışarak çoğalan iğ şeklinde fibroblastlar

rından oluşan homojen yapı, bileşiğe pür, nontoksik ve inert özellik verir.

-Bileşikte hidrojen kirlilikleri varsa, bunlar proteinlerin yüzeyde birikmesini kolaylaştırılmaktadır. Böylece, maddenin yüzeyinde oluşan bu protein çatısı, hücrelerin yapışmasını ve çoğalmasını kolaylaştırarak hücrel membranların oluşmasına neden olur (Res. 1 a, b)

-Makrofajların sıvı PFK'ü fagosite etmesiyle foam cell'ler oluşur. Bunun sonucu, maddenin emülsifikasyonu kolaylaşarak yüzey gerilimi bozulur.

Pür olmayan sıvı PFK'un hayvan gözünde bırakılmasıyla oluşan deneysel çalışma bulguları şunlardır:¹³

-Vitrektomi ve sıvının enjeksiyonundan 2 gün sonra:

.Fotoreseptörlerin dış segment disklerinde düzensiz defektler oluşur (güve yeniği fenomeni; Res 2 a, b)



Res 2 a: Maymunda yapılan deneysel çalışmada, normal fotoreseptörlerin dış segment disklerinde oluşturduğu düzensiz defektler

.Maddenin yüzeyinde foam cell ve monositler birikir.

-1-2 hafta sonra: Esas PFK kabarcığından, ufak damlacıklar oluşmaya başlar.

-4-6 hafta sonra: Esas PFK kabarcığı, bütünüyle damlacık haline gelerek, balık yumurtası görünümü oluşur (Res 3). Böylece, maddenin tamponat etkisi kaybolur; yüzeyinde hücrel membranlar meydana gelir.

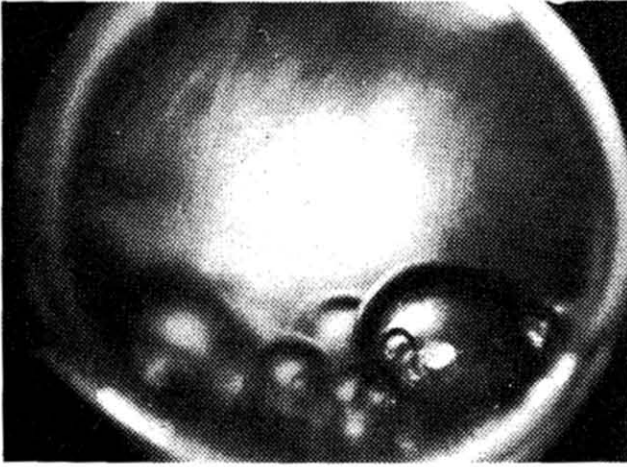
Tam pürlükte elde edilebilmiş olan sıvı PFK'ların hayvan gözünde bırakılmasıyla oluşan deneysel çalışma bulguları şunlardır:¹⁵

-Vitrektomi ve sıvının verilmesinden sonra ilk 2 gün içinde; tüm histolojik ve elektrofizyolojik bulgular normaldir.

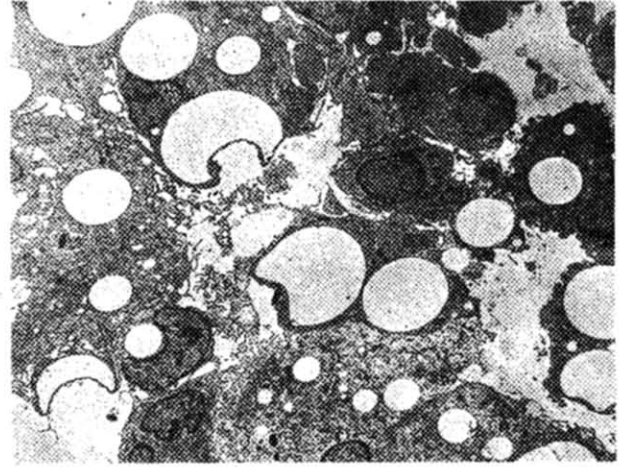
-2 hafta sonra; esas PFK kabarcığından damlacık oluşumu başlar. Alt retinada, sıvının mekanik etkisine bağlı olarak bazı önemsiz histolojik değişiklikler oluşur.



Res 2 b: Pür olmayan sıvı PFK'un, fotoreseptörlerin dışsegment disklerinde oluşturduğu düzensiz defektler



Res 3: PFK kabarcığının damlacık haline gelerek, tampon etkisinin kaybolması



Res 4: Sıvı PFK'u fagosite etmiş olan makrofajlar (foam cell)

Tablo 1
Sıvı Perflorokarbonların Fiziksel Özellikleri

Fiziksel özellik	Perfluoro -n- octane	Perfluoro -n- decalin	Perfluoro phenanthrene
Kimyasal yapı	C ₈ F ₁₈	C ₁₀ F ₁₈	C ₁₄ F ₂₄
Özgül ağırlık	1.76	1.94	2.03
*Yüzey gerilim	14.	16.	16.
Refraktif indeks	1.27	1.31	1.33
**Buharlaşma Basıncı	57.	13.5	1.
***Viskosite	0.8	2.7	8.03

*: dynes/cm (25° C de) **: mm Hg (37° C de) ***: Centistokes (25° C de)

-Esas kabarcıktan oluşan bu ufak damlacıklara karşı, uzun süreli oküler tolerans iyidir.

-Maddenin yüzeyinde foam cell'ler birikir (Res 4). Göz içi sıvı PFK'a karşı uzun süreli oküler tolerans iyi değildir.

Yapılan hayvan deneyleri, pürlük, ve toksite kontrolü için yürütülen doku kültürü çalışmaları ile, pek çok çeşit sıvı PFK araştırılmış,¹⁴ bunlardan üçünün oküler kullanım için uygun olacağı bildirilmiştir. Bu üç tip sıvı PFK'un özellikleri Tablo I de özetlenmiştir.^{16,17}

Bunlardan perflorodecalin ve perfluoro -n-octane, daha olumlu fiziksel özelliklere sahiptir.^{16,17}

-Viskoziteleri daha düşük olduğundan, ameliyat sırasında kullanılmaları daha kolaydır.

-Salin ile oluşturdukları interface daha belirgindir. Bu nedenle göz içinde kullanılmaları sırasında izlenmesi daha kolaydır.

-%100 pürlükte ticari kullanıma sunulmuşlardır.

-Buharlaşma basınçları daha yüksek olduğundan, PFK/hava değişimi sırasında göz içinde damlacık kalma olasılığı çok azdır.

Perflorophenanthrene ise, az da olsa, daha olumsuz olan fiziksel özelliklere sahiptir.^{2,16,17}
-Viskozitesi daha fazla olduğundan, ameliyat sırasında kullanılmaları nisbeten daha zor olabilir. Fakat, daha fazla olan viskozitesi nedeniyle, daha az damlacık oluşma eğilimi olduğu söylenmektedir.

-Salin ile oluşturdukları interface daha belirsizdir, zor görülebilir. Bu nedenle, ameliyat sırasında interface yüksekliğinin kontrolü daha zor olabilir.

-Maddenin içerisinde 0.5 ppm hidrojen kirliliği mevcuttur.

-Düşük buharlaşma basıncı nedeniyle, ameliyat sonrası göz içinde ufak damlacık kalma olasılığı daha fazladır.

Tablo 2
Göziçi Tampon Maddelerin Retinal
Tamponat Gücü

Vitreusun yerini tutan madde	Tamponat gücü
Silikon oil	0.30
Fluorosilikon oil	1.35
Perfluorokarbon	4.30
Gaz veya Hava	5.15

Bu düşük viskoziteli sıvı PFK'ların çok mükemmel fiziksel özellikleri, komplike retina dekolmanlı olguların ameliyatları sırasında, vitreoretinal cerrahinin safhalarını kolaylaştırır. Düşük viskoziteli sıvı PFK'ların bu faydalı fiziksel özellikleri ve bunların ameliyat sırasındaki olumlu etkileri şunlardır.^{16,17}

1-Özgül ağırlık (1.76-2.03): Salinin yaklaşık iki katı olduğundan, vitreusda dibe çöker ve retinaya karşı kuvvetli bir tamponat gücü uygular. Çeşitli göz içi tamponat maddelerin retinal tamponat güçleri Tablo II de gösterilmiştir.¹⁶

2-Yüzey gerilim (14-16 dynes/cm): Yüksek yüzey gerilimi nedeniyle, retinayı ve traksiyon oluşturan fibrovasküler dokuları mekanik olarak iter. Tek bir büyük kabarcık olarak kalma eğilimindedir; enjeksiyon sırasında iğnenin ucu devamlı olarak PFK içinde kalırsa, kabarcık parçalanmaz. Retina yırtığının etrafında traksiyon yoksa, yırtığı pigment epitel temas aksına iter, fakat altına geçmez. Silikon, kan,su ile karışmayarak interface oluşturur. Vitrektomi sırasında göz içine dağılan çeşitli hücreler ve doku artıkları kabarcığın yüzeyinde tutulurlar; ameliyat biterken sıvı PFK'un gözden alınması nedeni ile, bu proliferasyonu stimüle eden faktörlerde uzaklaştırılmış olur. Böylece, ameliyat sonrası reeproliferasyon olasılığı daha azalır.

3-Viskozite (0.8-8.03 cs): Düşük viskozitesi nedeniyle, mikrocerrahi aletleri içinden enjeksiyonu ve geri alınması, göz içinde kullanılması çok kolaydır.

4-Refraktif indeks (1.27-1.33): Salinden hafif farklı olduğundan, optik olarak saydamdır; fakat, belirgin bir interface oluşturarak, ameliyat sırasındaki kontrolleri kolaylaştırır. Ameliyat esnasında çok iyi bir görün-

tü oluştuğundan, sıvı içinden membran soyulması ve retinanın maniplasyonu kolaydır. Refraksiyonu değiştirmediğinden, ameliyat sırasında klasik korneal lensler kullanılabilir.

5-Kaynama noktası: Salinden yüksek olduğundan, buharlaşma olmadan içinden endolaser uygulanabilir.

Sıvı PFK'ların bu çok uygun fiziksel özellikleri ve pür olarak elde edilebilmeleri sonucu, komplike retina dekolmanlı hasta gözlerinin ameliyatında intraoperatif bir araç olarak kullanılmaya başlanmış, bu konudaki ilk seri Chang, Özmert ve Zimmerman tarafından bildirilmiştir.¹⁸⁻²² Ameliyat sırasında, sıvı PFK'un daha hassas ve emniyetli bir şekilde vitreusa verilebilmesi için de bir enjeksiyon sistemi geliştirilmiştir.²³ Böylece, ani göz içi basıncı yükselmeleri ve kornea ödemi gelişmesi önlenmekte, papilla dolaşımı etkilenmemektedir.

Sıvı PFK'ların vitreoretinal cerrahideki kullanılması endikasyonları şunlardır:^{16,17}

- En sık kullanıldığı durumlar:
 - .Proliferatif vitreoretinopati (Res 5 a,b)
 - .Dev yırtıklı retina dekolmanı (Res 6 a,b)
 - .Travmatik retina dekolmanı (Res 7 a,b)
- Daha ender kullanıldığı durumlar:
 - .Proliferatif diabetik retinopatiye bağlı retina dekolmanı (Res 8 a,b)
 - .Maküler hole bağlı retina dekolmanı
 - .Sitomegalovirüs retinitine bağlı retina dekolmanı
 - .Delięi bulunamamış retina dekolmanı
 - .Vitreus kanaması ile birlikte olan retina dekolmanı
 - .Vitreusa düşmüş lensin veya göz içi lensinin çıkartılması
 - .Göllenmiş subretinal kanın, subretinal gazın çıkartılması
 - .Bazı tip göz içi yabancı cisimlerinin çıkartılmasına veya fikse edilmesine yardım
 - .Endoftalmi²⁴

SIVI PFK İLE İLGİLİ GELİŐMELER:

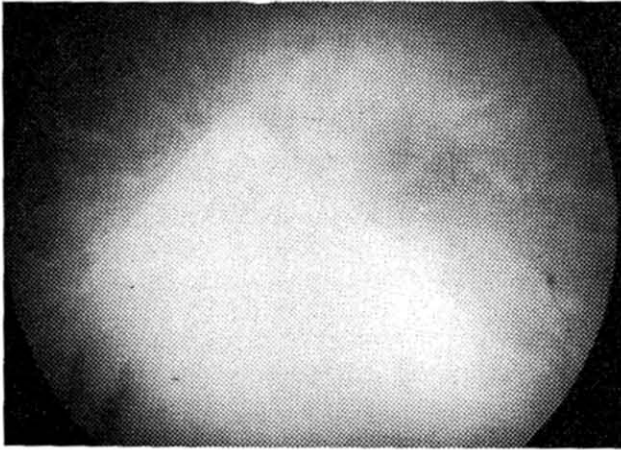
1-Yüksek viskoziteli sıvı PFK (Perfluorapal-yether-Krytex TLF 7067): yüksek oranda pür olarak elde edilebilmiş, inert, metabolize olmayan ve parçalanmayan bir maddedir. Oksijen erirliği yüksek olup, doku kültüründe yüzeyinde hücre çoğalması görülmez. Özgül ağırlığı sudan fazla olup (1.86-1.91), vitreusda



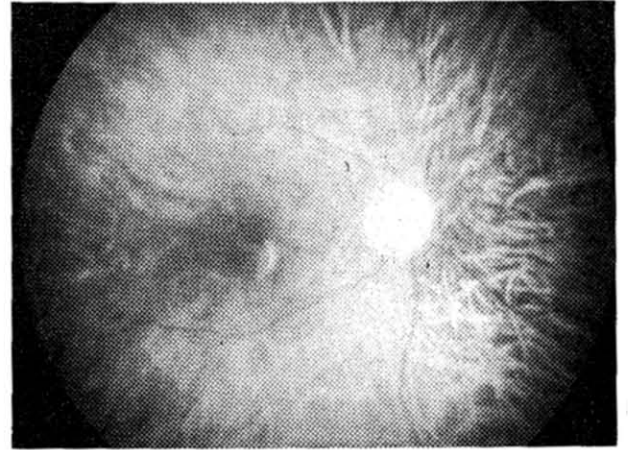
Res 5 a: Evre D3 proliferatif vitreoretinopati



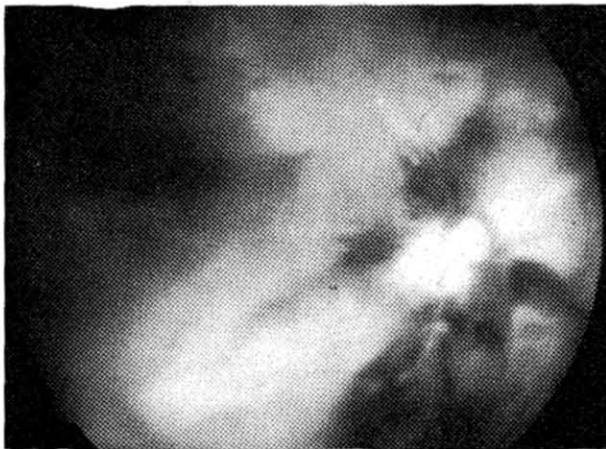
Res 5 b: Ameliyat sırasında sıvı PFK'un kullanıldığı vitreoretinal cerrahiden sonra yatışık retina



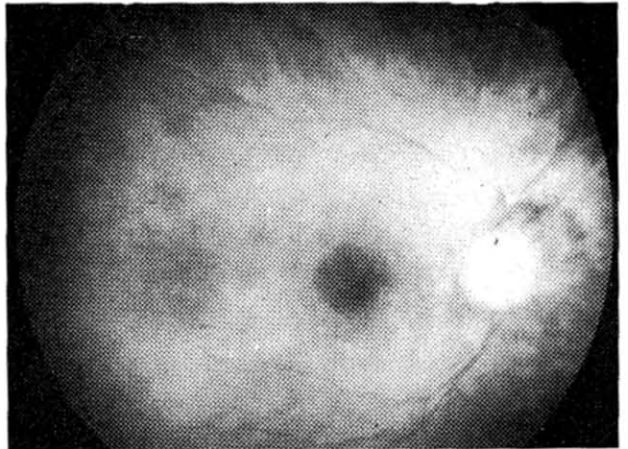
Res 6 a: Katlanmış flepli-dev yırtıklı retina dekolmanı



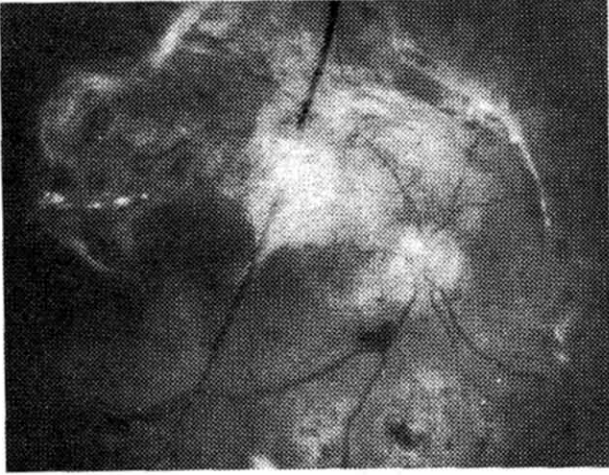
Res 6 b: Vitreoretinal cerrahi sırasında, devrik retina flebinin sıvı PFK kabarcığı ile açılması ve yatışık retina



Res 7 a: Delici göz yaralanmasında, arka segment perforasyonu, retina inkarserasyonu ve retina kanamaları



Res 7 b: Ameliyat sırasında sıvı PFK'un kullanıldığı vitreoretinal cerrahiden sonra yatışık retina



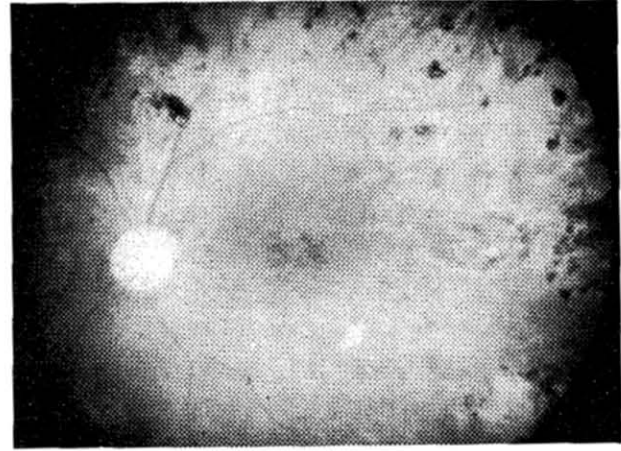
Res 8 a: Proliferatif diabetik retinopatiye bağlı traksiyonel retina dekolmanı

dibe çökerek kuvvetli bir mekanik tamponat oluşturur; bu retinal tamponat gücü silikondan fazladır.²⁵ Viskozitesi 450 cs, refraktif indeksi 1.29-1.30 ve yüzey gerilimi 40-50 dynes/cm. dir. Deneysel aşamada olan bu madde, alt ve arka yerleşimli retina yırtıklarının tamponlanmasında, uygun bir uzun süreli göz içi tampon olabilir.^{14,25}

2-Ameliyat sonrası çift göz içi tamponat.²⁵

Ameliyat sonrası etkin bir retinal tamponat oluşturmak, göz içi kompartmanı gidererek daha az repropoliferasyona neden olmak, düşük viskoziteli sıvı PFK'un mekanik türbülansını azaltarak daha az emülsifikasyona imkan vermek düşüncesiyle, göz içine iki ayrı tampon sıvının konması önerilmiştir. Silikonun özgül ağırlığı sudan az olduğundan vitreusda yüzerken, krytox veya düşük viskoziteli sıvı PFK'un özgül ağırlıkları sudan fazla olduğundan vitreusda dibe çökerler. Böylece, iki farklı özgül ağırlığı olan tampon maddelerin birlikte kullanılması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

3-Düşük viskoziteli sıvı PFK'u ameliyat sonrası göz içinde bırakma: Ameliyat sonrası, alt yerleşimli retina yırtığını tamponlamak; göz içi kompartmanı gidererek repropoliferasyonu önlemek amacıyla sıvı PFK'un göz içinde kısa süreli olarak bırakılması düşünülmüştür. Bu konuda daha kontrollü, prospektif ve daha çok deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.²⁶⁻²⁸



Res 8 b: Vitreoretinal cerrahi sırasında sıvı PFK'un da yardımıyla, epiretinal fibrovasküler membranların soyulması, yatışık retina ve pigmente endolaser spotları

SONUÇ:

Günümüz teknolojisiyle, pür ve homojen düşük viskoziteli sıvı PFK'ların elde edilmesiyle, mükemmel bir intraoperatif araç kazanılmıştır. Bu maddeler, komplike retina dekolmanları için uygulanan vitreoretinal cerrahi sırasında, ameliyatın aşamalarını kolaylaştırmakta ve başarı şansını artırmaktadır. Bazı olgularda, ameliyat sonrası göziçinde ufak damlacıklar kalsa bile, bunlara karşı reaksiyon oluşmamakta ve toksisite meydana gelmemektedir. Ameliyat sonrası göz içi tamponat olarak kullanılabilmesi için, daha çok çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Özmert E: Vitreoretinal cerrahide göz içi tamponatlar. TOD XXIV. Ulusal Türk Oftalmoloji Bülteni Ankara 9-12 Eylül 1990; s:76-90
2. Falco L, Utari S, Esente S: Comparison of different perfluorocarbon liquids. Journal of Vitreoretina 1992; 1:17-9
3. Reibaldi A, Avitabile T: Review of the literature about liquid perfluorocarbons. Journal of Vitreoretina 1992; 1:64-6
4. Clark LC, Gollan F: Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. Science 1966; 152:1755
5. Geyer RP: Fluorocarbon-polyol artificial blood substitutes. N Engl J Med 1973; 289:1077
6. Maugh H: Perfluorochemical emulsions. Promising blood substitute. Science 1973; 179:669
7. Pruett RC, Schepens CL, Swann DA: Hyaluronic acid vitreous substitute. Arch Ophthalmol. 1979;

- 97: 2325
8. Fitzgerald C: The use of healon in a case of rolled-over retina. *Retina* 1981; 1:227
 9. Scott JD: A rationale for the use of liquid silicone. *Trans Ophthalmol* 1977; 97:235
 10. Chung H, Acosta J, Refojo MF, Tolentino FI: Use of high-density fluorosilicone oil in open sky vitrectomy. *Retina* 1987; 7:180-2
 11. Haidt SJ, Clark LC, Ginsberg J: Liquid perfluorocarbon replacement of the eye. *Arvo Abstract. Supplement to Invest Ophthalmol Vis Sci St. Louis, CV Mosby* 1982; 233
 12. Miyamoto K, Refojo MF, Tolentino FI, Fournier GA, Albert DM: Perfluoroether as a long term vitreous substitute, An experimental study. *Retina* 1984; 4:264
 13. Chang S, Zimmerman NJ, Iwamoto T, Ortiz R, Faris D: Experimental vitreous replacement with perfluorotributylamine. *Am J Ophthalmol* 1987; 103:29-37
 14. Sparrow JR, Ortiz R, Macleish PR, Chang S: Fibroblast behavior at aqueous interfaces with perfluorocarbon, silicone and fluorosilicone liquids. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31:638-46
 15. Chang S, Sparrow JR, Iwamoto T, Gershbein A, Ross R, Ortiz R: Experimental studies of tolerance to intravitreal perfluoro-n-octane liquid. *Retina* 1991; 11:367-74
 16. Comaratta M, Chang S: Perfluorocarbon liquids in the management of complicated retinal detachments. *Current Opinion in Ophthalmol* 1991; 2:291-8
 17. Chang S: Perfluorocarbon liquids in vitreoretinal surgery. *International Ophthalmology Clinics* 1992; 32:153-63
 18. Chang S: Low viscosity liquid fluorochemicals in vitreous surgery. *Am J Ophthalmol* 1988; 103:38-43
 19. Chang S, Özmert E, Zimmerman NJ: Intraoperative perfluorocarbon liquids in the management of proliferative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1988; 106:668-74
 20. Chang S, Özmert E, Zimmerman: Perfluorocarbon liquids in the management of severe proliferative vitreoretinopathy. *Int. Symposium on Proliferative vitreoretinopathy. Cologne. Proliferative vitreoretinopathy, Kaden-Heidelberg, 1989*
 21. Chang S, Lincoff H, Zimmerman N, Fuchs W: Giant retinal tears. Surgical techniques and results using perfluorocarbon liquids. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:761-66
 22. Chang S, Reppucci V, Zimmerman N.J, Heineemann M.H, Coleman J: Perfluorocarbon liquids in the management of traumatic retinal detachment. *Ophthalmology* 1989; 96:785-91
 23. Chang S, Özmert E, Simoni GJ: Controlled delivery of perfluorocarbon liquids. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:299-300
 24. Ferlini C, Fiume E, Cicognani A, D'Elise D: Use of PFCL in the surgical management of endophthalmitis: New indication. *Journal of Vitreoretina* 1992; 1:55-63
 25. Sparrow JR, Jayakumar A, Berrocal M, Özmert E, Chang S: Experimental studies of the combined use of vitreous substitutes of high and low specific gravity. *Retina* 1992; 12:134-140
 26. Nabih M, Peyman GA, Clark LC et al: Experimental evaluation of perfluorophenanthrene as a high specific gravity vitreous substitute: a preliminary report. *Ophthalmic Surg.* 1989; 20:286-93
 27. Blinder K, Peyman G, Paris CL, et al: Vitreon, a new perfluorocarbon. *Br J Ophthalmol* 1991; 75:240-44
 28. Bottoni MF, Sborgia M, Vinciguerra P et al: Perfluorodecalin and perfluorophenanthrene as post-operative short-term vitreous substitutes, *Journal of Vitreoretina* 1992; 1:37-41