



Kronik Kullanımı Olan Göz Damlalarının Fosfat ve Ozmolarite Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Assessment of Phosphate and Osmolarity Levels in Chronically Administered Eye Drops

Onur Özalp*, Eray Atalay*, İbrahim Özkan Alataş**, Zeynep Küskü Kiraz**, Nilgün Yıldırım*

*Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

**Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Öz

Amaç: Türkiye pazarında bulunan ve kronik kullanımı olan göz damlalarının fosfat ve ozmolarite düzeylerini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Vademecum Modern İlaç Rehberi'nden (2018) taranan 18'i antiglokomatöz, 4'ü non-steroid anti-enflamatuvar ilaç (NSAİİ), 10'u kortikosteroid, 7'si antihistaminik ve 14'ü suni gözyaşı olmak üzere toplam 53 topikal ilaç araştırmaya dahil edildi. Fosfat düzeyleri Roche Cobas C501 analizör (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) ve kitleri kullanılarak belirlendi. Topikal damlaların ozmolariteleri ise Vescor Vapro 5600 buhar basınç ozmometresi (Sanova Medical Systems, Viyana, Avusturya) ile ölçüldü. Fosfat ve ozmolarite değerleri her bir preparat için üç kez yapılan ölçümlerin ortalaması alınarak belirlendi. Gözyaşının fizyolojik ozmolarite aralığı (296,5±9,8 mOsm/L) göz önüne alınarak damlalar izoozmolar, hipoozmolar ve hiperozmolar olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Ortalama fosfat düzeyinin en yüksek ölçüldüğü grubun antiglokomatöz grup (20,3±35,4 mmol/L) olduğu, onu sırasıyla antihistaminikler (17,3±17,9 mmol/L), kortikosteroidler (15,2±19,1 mmol/L), suni gözyaşları (0,8±1,0) ve NSAİİ'nin (0,04±0,08) takip ettiği izlendi. NSAİİ grubundaki preparatların çoğunlukla (%75) hiperozmolar karakterde olduğu ve onu sırasıyla antihistaminikler (%43), kortikosteroidler (%20) ve antiglokomatözlerin (%19) takip ettiği izlendi. Suni gözyaşı grubundaki preparatların ise büyük oranda hipoozmolar (%71) ya da izoozmolar (%21) karakterde olduğu tespit edildi.

Sonuç: Glukom ilaçlarının yaklaşık %40'ının, kortikosteroid ve antihistaminik ilaçların ise yaklaşık %60'ının fizyolojik gözyaşı fosfat düzeyinin (1,45 mmol/L) üzerinde fosfat içerdiği tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: Fosfat, göz damlası, ozmolarite, korneal kalsifikasyon

Abstract

Objectives: To assess phosphate and osmolarity levels of chronically administered eye drops commercially available in Turkey.

Materials and Methods: A total of 53 topical eye drops including 18 antiglaucoma drugs, 4 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 10 corticosteroids, 7 antihistaminics, and 14 artificial tears identified using the Vademecum Modern Medications Guideline (2018) were included in the study. Phosphate levels were assessed using Roche Cobas C501 analyzer (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) and the respective kits. Osmolarity was assessed using Vescor Vapro 5600 vapor pressure osmometer (Sanova Medical Systems, Vienna, Austria). Mean phosphate and osmolarity levels were obtained after averaging three measurements. Eye drops were categorized as isoosmolar, hypoosmolar and hyperosmolar based on physiologic tear osmolarity range (296.5±9.8 mOsm/L).

Results: The highest phosphate concentration was found in the antiglaucoma group (20.3±35.4 mmol/L), followed by antihistaminics (17.3±17.9 mmol/L), corticosteroids (15.2±19.1 mmol/L), artificial tears (0.8±1.0), and NSAIDs (0.04±0.08). Percentage of medications in the hyperosmolar category was highest in the NSAID group (75%), followed by antihistaminics (43%), corticosteroids (20%), and antiglaucoma drugs (19%). Nearly all of the artificial tear formulations were in the hypoosmolar (71%) or isoosmolar (21%) categories.

Conclusion: Approximately 40% of glaucoma medications and approximately 60% of corticosteroid and antihistaminic medications had a phosphate concentration higher than the physiologic tear phosphate level (1.45 mmol/L).

Keywords: Phosphate, eye drops, osmolarity, corneal calcification

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Nilgün Yıldırım, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye Tel.: +90 542 422 39 09 E-posta: nyildirim@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0001-8198-2605

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08.12.2018

©Telif Hakkı 2019 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Giriş

Topikal göz damlaları, göz hastalıklarının tedavisinde çok önemli bir yer tutmakla birlikte uzun süre ve uygunsuz kullanımları oküler yüzeyde ciddi komplikasyonlara ve yan etkilere neden olabilmektedir. Bu yan etkiler topikal formülasyonda bulunan farmasötik aktif molekül, prezervan veya taşıyıcıdan kaynaklanabilmektedir.¹ Aktif moleküllerin yan etki profilleri ilaç geliştirilme basamaklarında detaylıca araştırılmakta olup yan etkilerin izlenmesi süreci molekül pazara girdikten sonra da devam etmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda prezervanların da ciddi toksik etkilerinin olabileceğinin ortaya çıkmasıyla birlikte, toksisitesi daha az prezervan moleküller veya prezervansız göz damlaları geliştirilmeye çalışılmıştır. Göz damlalarının içeriğinde bulunan taşıyıcı moleküllerin olası toksik etkileri ise nispeten ihmal edilmiş bir konu olup yeterli önemin verilmediği görülmektedir.

Taşıyıcı moleküller, göz damlalarının tamponlanmasında rol almakta ve formülasyonun uygun tonisite ve viskozitede olmasını sağlamaktadır.² Tamponlayıcı ajanlar arasında asetik, borik ve hidroklorik asit, potasyum ya da sodyum bikarbonat, fosfat ve sitrat gibi moleküller bulunmaktadır.¹ Tampon molekül olarak sıklıkla kullanılan fosfat, yüksek tamponlama kapasitesine sahip, pH'nin 7,4 düzeyinde sabitlenmesini sağlayan taşıyıcı bir molekül olup ayrıca aktif molekülün bir parçası olarak da formülasyonda bulunabilmektedir.^{1,3,4} Ek olarak kortikosteroid içerikli preparatlarda solüsyonun daha şeffaf olmasını sağlaması diğer bir avantajıdır.³

Etkili bir tamponlayıcı molekül olan fosfat, oküler yüzeyde kalsiyum katyonları ile etkileşime girerek pre-korneal göz yaşı tabakasının yapısının bozulmasına ve korneada çözünürlüğü olmayan hidroksiapatit [$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_3\text{OH}$] veya kalsiyum fosfat kristallerinin oluşmasına sebep olur.^{2,5,6,7} Ortaya çıkan kristaller geri dönüşümsüz stromal opasifikasyona ve görme azlığına sebep olmakla birlikte hasta konforunu da ciddi olarak etkileyebilmektedir.^{5,6,8} Bu kristalleşmenin bir örneği fosfat tamponlu salin solüsyonu ile irrigasyon yapılan oküler yüzey kimyasal yanıklı bir olguda daha önce gösterilmiştir.⁹ Oküler yüzey bozukluklarında fosfat tamponlu suni göz yaşı kullanımı sonrası geri dönüşümsüz korneal kalsifikasyon gelişimi de benzer sebeple ortaya çıkmaktadır.⁵ Birikimin şiddeti; epitel defektinin büyüklüğü, kuru göz varlığı, topikal formülasyonun pH'si, tonisitesi, uygulama sıklığı ve süresi gibi faktörlere bağlıdır.^{2,9,10}

Çalışmamızın amacı Türkiye pazarında bulunan ve kronik kullanımı olan göz damlalarının fosfat ve ozmolarite düzeylerini inceleyerek göz damlalarının aktif molekülü ve prezervanı dışında fosfat düzeylerinin de önemli olduğunu vurgulamaktır.

Gereç ve Yöntem

Türkiye piyasasında bulunan ve kronik topikal kullanımı olan antiglokomatözler, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler, antihistaminikler ve suni gözyaşları Vademecum Modern İlaç Rehberi'nden (2018) tarandı. Taranan 18'i antiglokomatöz, 4'ü NSAİİ, 10'u kortikosteroid, 7'si antihistaminik ve 14'ü suni gözyaşı olmak üzere toplam 53 topikal ilaç fosfat ve ozmolarite düzeyi incelenmesi amacıyla

araştırmaya dahil edildi (Tablo 1). Bu çalışma insan ve insana ait biyolojik materyal kullanımını ilgilendirmedikten Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurul Komitesi tarafından etik kurul onayından muaf tutulmuştur. Teknik nedenlerden ötürü viskozitesi yüksek topikal formülasyonlar araştırma dışı bırakıldı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvar'ında fosfat düzeyleri Roche Cobas C501 analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Almanya) UV molibdat prensibine dayanan inorganik fosfat kiti ile belirlendi.¹¹ Kitin ölçüm aralığı 0,1-6,46 mmol/L, alt saptama sınırı 0,1 mmol/L'dir. Ölçüm limitinin üzerinde bulunan örnekler seyreltilerek tekrar çalışılmıştır. Kitin tekrarlanabilirliği uygundur (CV < %1,5). Topikal damlaların ozmolariteleri ise aynı laboratuvarında bulunan Vescor Vapro 5600 model buhar basınç ozmometresi (Sanova Medical Systems, Viyana, Avusturya) ile değerlendirildi. Cihazın kalibrasyonunda düşük (100 ± 2 mOsm/L), normal (290 ± 3 mOsm/L) ve yüksek (1000 ± 5 mOsm/L) olmak üzere üç düzey kontrol kullanıldı. Her bir göz damlasının fosfat düzeyleri ile ozmolariteleri üç kez belirlendi, elde edilen ölçümlerin ortalaması değerlendirmeye alındı.

Damla içeriklerinde bulunan prezervan maddeler Vademecum Modern İlaç Rehberi'ne bakılarak not edildi.

Gözyaşının fizyolojik ozmolarite aralığı ($296,5 \pm 9,8$ mOsm/L)¹² içerisinde olan damlalar izozmolar, fizyolojik değerin altında ve üstünde olan damlalar ise sırasıyla hipozmolar ve hiperozmolar olarak sınıflandırıldı.

Topikal damlalar fosfat konsantrasyonlarına göre fizyolojik konsantrasyonda ($\leq 1,45$ mmol/L), hafif yüksek ($1,45-25$ mmol/L), orta yüksek ($25-50$ mmol/L) ve çok yüksek (≥ 50 mmol/L) olarak sınıflandırıldı.²

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler, SPSS version 21.0 (SPSS, Inc. IBM, Chicago, IL) ile yapıldı. Farklı prezervan içerikli ve farklı ozmolarite kategorilerindeki ilaçların ortalama fosfat değerleri Kruskal-Wallis testiyle değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen göz damlalarının fosfat konsantrasyonu ve ozmolarite kategorileri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ortalama fosfat düzeyinin en yüksek ölçüldüğü grubun antiglokomatöz grup ($20,3 \pm 35,4$ mmol/L) olduğu, onu sırasıyla antihistaminikler ($17,3 \pm 17,9$ mmol/L), kortikosteroidler ($15,2 \pm 19,1$ mmol/L), suni gözyaşları ($0,8 \pm 1,0$) ve NSAİİ'nin ($0,04 \pm 0,08$) takip ettiği izlendi (Şekil 1). Toplam 53 topikal damlanın 31'nin (%58,5) fizyolojik konsantrasyonda fosfat içerdiği tespit edildi. Orta ve çok yüksek kategoride fosfat içeren preparat oranı antiglokomatözler damlalarda %22,2 iken, antihistaminiklerde %42,9 olarak saptandı (Şekil 2).

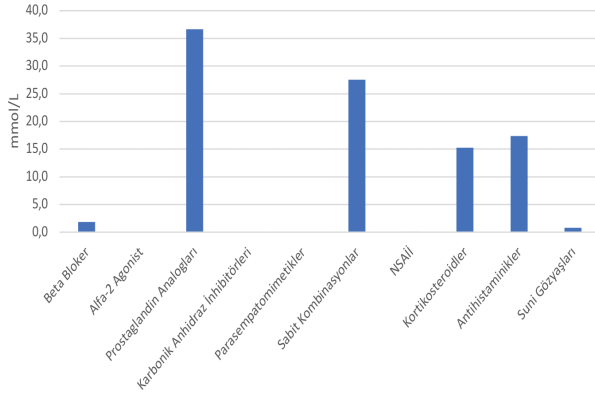
Antiglokomatöz grup içerisinde özellikle latanaprost içerikli damlaların belirgin düzeyde daha yüksek fosfat içerdiği izlendi (Tablo 1). Antihistaminik grup içerisinde ise olopatadin içerikli damlaların orta yüksek derecede fosfat içerdiği, diğer damlaların ise eser miktarda fosfat içerdiği tespit edildi (Tablo 1).

Tablo 1. Farklı kategorilerdeki göz damlalarının fosfat ve ozmolarite düzeyleri							
		Esas madde	Doz	Prezervan	Laboratuvar	Fosfat (mmol/L)	Ozmolarite
Antiglokmatözler	Beta blokörler						
	Betoptic S	Betaksolol	Multidoz	BAK	Alcon	<0,1	Hiperozmolar
	Carteol LP %2	Karteolol	Multidoz	BAK	Bausch & lomb	5,5	Hipoozmolar
	Timoptic XE	Timolol	Multidoz	Benzododesinyum bromür	Ashfield	<0,1	
	Alfa-2 agonistler						
	Alphagan P	Brimonidin	Multidoz	Purite	Allergan	<0,1	Hiperozmolar
	Brimogut	Brimonidin	Multidoz	BAK	Bilim	<0,1	Hipoozmolar
	Prostaglandin analogları						
	Lataprol	Latanoprost	Multidoz	BAK	Abdi İbrahim	67,7	İzoozmolar
	Lumigan RC	Bimatoprost	Multidoz	BAK	Allergan	10,3	Hipoozmolar
	Travatan	Travoprost	Multidoz	Poliquad	Alcon	<0,1	Hipoozmolar
	Xalatan	Latanoprost	Multidoz	BAK	Pfizer	68,7	Hipoozmolar
	Karbonik anhidraz inhibitörleri						
	Azopt	Brinzolamid	Multidoz	BAK	Alcon	<0,1	Hiperozmolar
	Parasempatomimetikler						
	Pilosed	Pilokarpin	Multidoz	BAK	Bilim	<0,1	
	Prostaglandin analog + beta blokör						
	Duotrav	Travoprost + timolol	Multidoz	Poliquad	Alcon	<0,1	Hipoozmolar
	Ganfort	Bimatoprost + timolol	Multidoz	BAK	Allergan	10,1	İzoozmolar
	Xalacom	Latanoprost +timolol	Multidoz	BAK	Pfizer	71,3	İzoozmolar
	Karbonik anhidraz inhibitörleri+ beta blokör						
	Azarga	Brinzolamid + timolol	Multidoz	BAK	Alcon	<0,1	İzoozmolar
	Oftomix	Dorzolamid + timolol	Multidoz	BAK	Bilim	<0,1	Hipoozmolar
	Tomec	Dorzolamid + timolol	Multidoz	BAK	Abdi İbrahim	<0,1	Hipoozmolar
	Alfa agonist beta blokör						
	Combigan	Brimonidin+ timolol	Multidoz	BAK	Allergan	111,2	Hipoozmolar
NSAİİ	Acular LS	Ketorolak	Multidoz	BAK	Allergan	0,16	Hipoozmolar
	İnflased	Diklofenak	Multidoz	Tiomersal	Bilim	<0,1	Hiperozmolar
	Nevanac	Nepafenak	Multidoz	BAK	Alcon	<0,1	Hiperozmolar
	Rediclon	Diklofenak	Tek doz	(-)	Deva	<0,1	Hiperozmolar
Kortikosteroidler	Blephamide	Prednisolon + sulfasetamid	Multidoz	BAK	Allergan	51,2	Hiperozmolar
	Dexa-sine SE	Deksametazon	Tek doz	(-)	Liba	46,2	Hiperozmolar
	Efemoline	Florometolon + Tetrahidrozoilin	Multidoz	BAK	Novartis	<0,1	Hipoozmolar
	Flarex	Florometolon	Multidoz	BAK	Alcon	7,6	İzoozmolar
	FML	Florometolon	Multidoz	BAK	Allergan	20,7	İzoozmolar
	Lotemax	Loteprednol	Multidoz	BAK	Abdi İbrahim	<0,1	Hipoozmolar
	Maxidex	Deksametazon	Multidoz	BAK	Alcon	14,5	İzoozmolar
	Onadron	Deksametazon	Multidoz	BAK	İ.E. Ulagay	12,1	Hipoozmolar
	Pred forte	Prednisolon	Multidoz	BAK	Allergan	0,14	Hipoozmolar
	Zylet	Loteprednol + tobramisin	Multidoz	BAK	Bausch & Lomb	<0,1	Hipoozmolar

Tablo 1. Devamı

Antihistaminikler	Emadine	Emedastin	Multidoz	BAK	Liba	<0,1	Hiperozmolar
	Detofen	Ketotifen	Multidoz	BAK	Deva	<0,1	Hipoozmolar
	Dupatin	Olopatadin	Multidoz	BAK	Deva	14,4	Hiperozmolar
	Ofnol S	Olopatadin	Multidoz	BAK	Abdi İbrahim	35,9	İzoozmolar
	Oladin	Olopatadin	Multidoz	BAK	Bilim	35,5	İzoozmolar
	Patanol	Olopatadin	Multidoz	BAK	Alcon	35,5	Hipoozmolar
	Zaditen	Ketotifen	Multidoz	BAK	Thea	<0,1	Hipoozmolar
Suni gözyaşı	Artelac advanced	Sodyum hyaluronat	Tek doz	(-)	Bausch & Lomb	2,1	Hipoozmolar
	Artelac complete	Sodyum hyaluronat	Tek doz	(-)	Bausch & Lomb	<0,1	Hipoozmolar
	Artelac splash	Sodyum hyaluronat	Multidoz	(-)	Bausch & Lomb	2,04	İzoozmolar
	Dryex	Sodyum hyaluronat	Multidoz	BAK	Abdi İbrahim	1,9	Hipoozmolar
	Eyestil	Sodyum hyaluronat	Multidoz	BAK	Teka	1,9	Hipoozmolar
	Eyestil tek dozluk	Sodyum hyaluronat	Tek doz	(-)	Teka	1,9	Hipoozmolar
	Novaqua	Polivinil Alkol + povidon	Tek doz	(-)	Deva	<0,1	Hiperozmolar
	Refresh liquigel	Sodyum karboksimetilselüloz	Multidoz	Purite	Allergan	<0,1	Hipoozmolar
	Refresh tears	Sodyum karboksimetilselüloz	Multidoz	Purite	Allergan	1,3	Hipoozmolar
	Refresh tek dozluk	Polivinil alkol + povidon	Tek doz	Yok	Allergan	<0,1	Hipoozmolar
	Systane	Polietilen glikol + propilen glikol	Multidoz	Poliquad	Alcon	<0,1	İzoozmolar
	Tears naturale free	Dekstran 70 + hipromelloz	Tek doz	(-)	Alcon	<0,1	Hipoozmolar
	Tears naturale II	Dekstran 70 + hipromelloz	Multidoz	Poliquad	Alcon	<0,1	İzoozmolar
	Thealoz duo	Trehaloz + sodyum hyaluronat	Multidoz	(-)	Thea	<0,1	Hipoozmolar

BAK: Benzalkonyum klorid, NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç

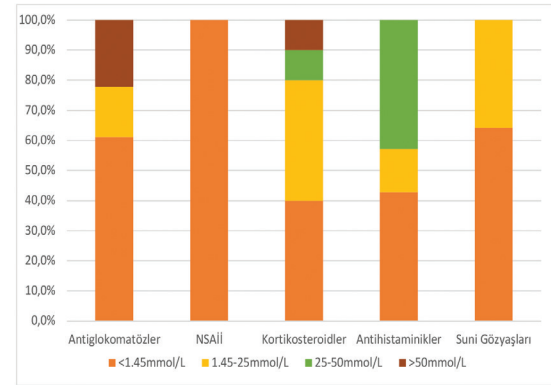
**Şekil 1.** Farklı ilaç gruplarının ortalama fosfat düzeyleri

NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç

Suni gözyaşlarında ise genel olarak eser miktarda, sodyum hyaluronat içerikli bazı preparatlarda ise hafif yüksek derecede fosfat konsantrasyonu saptandı (Tablo 1).

Farklı ilaç grupları ozmolarite düzeylerine göre değerlendirildiğinde NSAİİ grubundaki preparatların çoğunlukla hiperozmolar karakterde olduğu, suni gözyaşı grubundaki preparatların ise büyük oranda hipoozmolar ya da izoozmolar karakterde olduğu tespit edildi (Şekil 3).

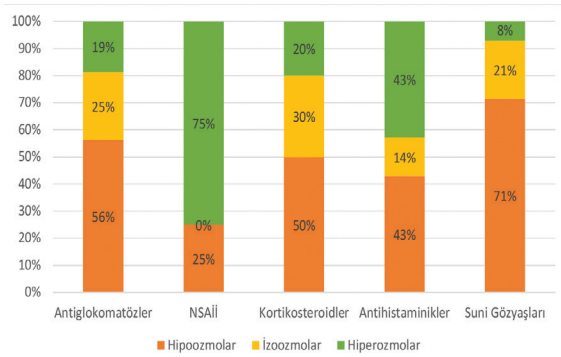
Farklı ozmolarite kategorilerindeki ilaçların fosfat düzeyleri değerlendirildiğinde, hipoozmolar ($9,0 \pm 24,6$ mmol/L) ve

**Şekil 2.** Farklı ilaç gruplarının fosfat düzeylerinin yüzdesel dağılımı

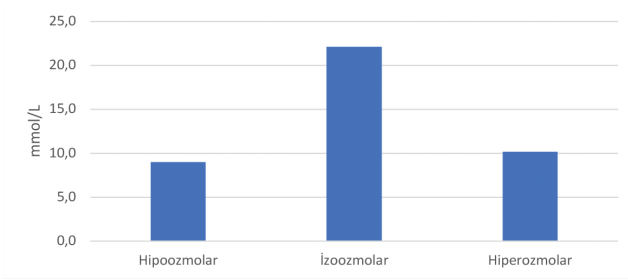
NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç

hiperozmolar ($10,2 \pm 19,6$ mmol/L) ilaçların benzer düzeyde fosfat içerdiği; izoozmolar ($22,1 \pm 25,6$ mmol/L) ilaçların ise daha yüksek oranda fosfat içerdiği tespit edilmesine rağmen, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu ($p > 0,05$) (Şekil 4).

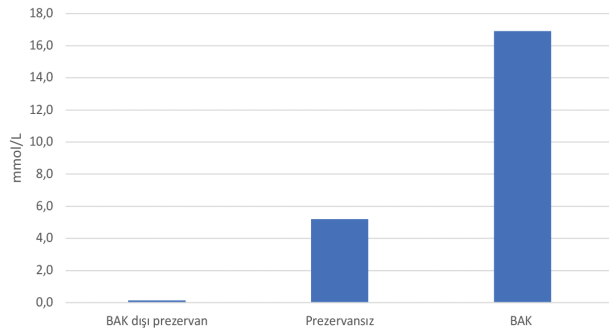
Analiz edilen 53 ilacın 34'ünün prezervan olarak BAK içerikli olduğu, 9 ilacın BAK dışı prezervan içerdiği, geri kalan 10 ilacın ise prezervan içermediği not edildi. Prezervan içeriklerine göre fosfat düzeyi değerlendirildiğinde en yüksek



Şekil 3. Farklı ilaç gruplarının ozmolarite düzeylerinin yüzdesel dağılımı
NSAİİ: Non-steroid anti-enflamatuvar ilaç



Şekil 4. Farklı ozmolarite kategorilerindeki ilaçların ortalama fosfat düzeyleri



Şekil 5. Prezervan içeriklerine göre ortalama fosfat düzeyleri
BAK: Benzalkonyum klorid

fosfat düzeyinin BAK içerikli grupta ($16,9 \pm 27,4$ mmol/L) olduğu ve onu sırasıyla prezervansız ($5,2 \pm 14,4$ mmol/L) ve BAK dışı prezervan içerikli damlaların ($0,14 \pm 0,42$) takip ettiği görüldü (Şekil 5). BAK içerikli grup ile BAK dışı prezervan içerikli grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p=0,04$) fakat diğer karşılaştırmaların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu.

Tartışma

Korneal kalsifikasyon, ciddi görme azalması ile sonuçlanabilen ve çoğu zaman geri dönüşümsüz kornea opasifikasyonuna sebep olan bir durum olup özellikle uzun süreli yüksek fosfat içerikli

göz damlası kullanımı ile ilişkili olabilmektedir.^{5,6,13} Özellikle yüksek viskoziteli suni gözyaşları kullanımı ile ilişkili görünür kalsifikasyon olmadan kristal oluşması da iritasyona yol açarak hasta konforunu bozan bir faktör olabilmektedir.⁸ Kimyasal yanık sonrası fosfat tamponlu çözeltiler ile irrigasyon yapılan geniş epitel defektli olgularda hızlı korneal kalsifikasyon geliştiği de bildirilmiştir.^{9,14,15} Bu çalışmada fosfat konsantrasyonu analiz edilen 53 damlanın 22 tanesinin (%41,5) fizyolojik konsantrasyonun (0-1,45 mmol/L) üzerinde fosfat düzeyi içerdiği ve bunların çoğunluğunun antiglokomatöz ve antihistaminik ilaç grubunda yer aldığı izlendi.

Hidroksiapatit [$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$] kristallerinin birikimi korneanın Bowman tabakası ve yüzeyel stromasında gerçekleştiğinde band keratopati olarak isimlendirilmektedir.¹⁶ Epitel hasarı ile birlikte Bowman membranının bütünlüğünün kaybolduğu durumlarda birikim kalkeröz dejenerasyon şeklinde daha derin stroma ve Descemet membranında ortaya çıkmaktadır.¹⁷ Bu kristallerin çözünürlüğü alkali pH ve yüksek sıcaklık ile azalmaktadır.¹⁸ Oküler yüzeyin pH'si (fizyolojik değer 7,6-7,8)¹⁹, tonisitesi, epitel defektinin genişliği, enflamasyon varlığı ve bariyer disfonksiyonu korneal kalsifikasyon gelişiminden sorumlu faktörlerdendir.^{2,9} Özellikle kuru göz hastalarında gözyaşı pH'si daha alkali ve ozmolaritesi de hiperozmolar hale gelmektedir.^{20,21,22} Gözyaşı pH'sinin kuru göz hastalığından bağımsız olarak da yaşla birlikte alkali yöne kayış gösterdiği bildirilmiştir.^{23,24} Kuru göz hastalığında ortaya çıkan hiperozmolar durumun enflamatuvar mediyatörlerin ve proteazların salınımını tetiklediği ve bu durumun epitel yıkımına sebep olduğu bilinmektedir.²⁵ Benzer şekilde, hiperozmolar karakterde topikal damlaların da göz yaşı osmolaritesini değiştirdiği ve enflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir.²⁶ Oküler enflamasyonun korneal kalsifikasyon açısından bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, korneal kalsifikasyona yatkınlığı bulunan hastalarda hiperozmolar damlaların tercih edilmemesi önerilmektedir.^{27,28}

Her ne kadar çalışmamızda analiz edilen suni göz yaşı damlalarının fosfat içerikleri fizyolojik sınırlar dahilinde olsa da özellikle kullanım sıklığının artması, yetersiz lakrimal drenaj, gözyaşı değişim zamanının uzaması ve gözyaşı damlalarının viskoz karakterde olması oküler yüzey ile formülasyonda bulunan fosfatın temas süresini artırarak kalsifikasyona zemin hazırlayabilir.^{2,10} Kuru gözün enflamatuvar bir komponenti de olduğundan tedavide aralıklı steroid kullanımı söz konusu olabilmektedir. Literatürde Stevens-Johnson sendromlu (SJS) bir olguda uzun süre deksametazon fosfat kullanımı sonrası korneal stromada tam kat kalsifikasyon geliştiği bildirilmiştir.⁶ Bu bağlamda özellikle epitel defekti varlığında düşük fosfat içerikli veya fosfat dışı tampon içeren ve tercihen asidik pH özelliğinde topikal steroidlerin tercih edilmesi faydalı olabilir. Topikal steroid grubunda BAK içermeyen bir preparat olması nedeniyle tercih sebebi olan formülasyonun fizyolojik sınırlar üzerinde fosfat düzeyi içerdiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda en yüksek fosfat konsantrasyonu antiglokomatöz damlalarda tespit edildi. Özellikle latanoprost içerikli damlaların fizyolojik fosfat konsantrasyonu üst sınırının yaklaşık 50 katı değerinde fosfat içerdiği izlendi. Latanoprost

içerikli damlaların daha asidik pH'da ($\approx 6,4$)¹⁰ olması bir avantaj olarak gözüke de fosfat konsantrasyonun yüksek olması riski arttırmaktadır. Bunun yanında bimatoprost ve bimatoprost içerikli sabit kombinasyon daha az fosfat içeriyor olmasına rağmen daha alkali pH'ye sahiptir.¹⁰ Her iki prostaglandin analogunun prospektüsünde belirtilen "nadir olarak kornea tabakası ciddi hasar görmüş hastaların tedavisi sırasında kalsiyum birikmesine bağlı olarak gölgeli lekeler oluşabilir" ifadesi bu bağlamda değerlendirilmelidir.^{29,30} Korneada fosfat birikimine olan yatkınlığın pH bağımlı bir süreç olduğu düşünüldüğünde, her bir preparatın *in vivo* koşullardaki etkisini göstermek değerli olacaktır. İlaç pH'sinin yanı sıra glokom hastalarında oküler yüzey enflamasyonunun da eşlik ediyor olması korneal birikim riskini arttıran bir unsur olabilir. Çalışmamızda timolol içerikli damlada eser miktarda fosfat tespit edilmesine rağmen literatürde timolol ile ilişkili korneada yüzeyel stromada birikim bildirilmiştir.^{31,32}

Alerjik konjonktivitlerde ortaya çıkan azalmış gözyaşı kırılma zamanı, oküler yüzey pH değişiklikleri, oküler yüzeyde ısı artışı ve kronik enflamasyon, yüksek fosfat düzeyli kronik ilaç kullanımı ile birleştiğinde korneal birikime zemin hazırlayabilir.^{33,34,35} Tedavide kullanılan topikal antihistaminiklerin, steroidlerin ve suni gözyaşlarının bu bağlamda değerlendirilmesi önemlidir. Vernal konjonktivitlerde ortaya çıkabilecek kalkan ülserler korneada birikim riskinin değerlendirilmesi gereken bir diğer durumdur.

Sonuç

Özet olarak literatürde kimyasal yanık, kuru göz, SJS'ye sekonder kronik keratokonjonktivitli olgularda yüksek fosfat düzeyli topikal damlalar veya irrigasyon solüsyonları ile ilişkili akut veya kronik korneal kalsifikasyon olguları bildirilmiştir.^{5,6,9} Mekanik abrazyon ile epitel defekti yaratılan tavşan kornealarında fosfat tamponlu gözyaşı kullanılan olguların bir kısmında korneal kalsifikasyon geliştiği, sitrat tamponlu hiçbir gözyaşında kalsifikasyon gelişmediği göz önünde bulundurulduğunda risk altındaki hastalarda fosfat dışı tampon içerikli damlalar değerlendirilebilir.¹⁸ Avrupa İlaç Ajansı'nın (European Medicines Agency) konuyla ilgili 117 olgu bildirisini incelediği raporunda kornea yüzey bozukluğu bulunan hastalarda fosfat içerikli topikal damla kullanımı ile korneal kalsifikasyon arasında makul bir ilişki olduğu vurgulanmıştır.³⁶ Aynı raporun karar kısmında riskin çok düşük olması sebebiyle fosfat içerikli damla kullanımından kaçınılması gereği olmadığı; fakat eşlik eden korneal hasarı bulunan hastalarda reçete edilirken kar zarar dengesinin göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir.³⁶ Topikal formülasyonların kimyasal yapısının bilinmesi ve hastalık profiline göre uygun pH'de, tonisitede ve birikime eğilim yaratmayacak tampon içerikli damlaların seçilmesi, damlalara bağlı oküler yüzey komplikasyonlarının önüne geçilmesinde faydalı olacaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma insan ve insana ait biyolojik materyal kullanımı ile ilgili olmadığından Eskişehir Osmangazi

Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi tarafından etik kurul onayından muaf tutulmuştur.

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkısı

Konsept: Nilgün Yıldırım, İbrahim Özkan Alataş, Eray Atalay, Dizayn: Nilgün Yıldırım, İbrahim Özkan Alataş, Veri Toplama veya İşleme: Onur Özalp, Eray Atalay, Zeynep Küskü Kiraz, İbrahim Özkan Alataş, Nilgün Yıldırım, Analiz veya Yorumlama: Eray Atalay, Zeynep Küskü Kiraz, İbrahim Özkan Alataş, Nilgün Yıldırım, Literatür Arama: Onur Özalp, Eray Atalay, Nilgün Yıldırım, Yazan: Onur Özalp, Eray Atalay, Nilgün Yıldırım.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Fiscella RG. Ophthalmic Drug Formulations. In: Bartlett JD, Jaanus SD, eds. Clinical Ocular Pharmacology: Butterworth-Heinemann/Elsevier, 2008.
2. Bernauer W, Thiel MA, Langenauer UM, Rentsch KM. Phosphate concentration in artificial tears. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;244:1010-1014.
3. Polansky JR, Weinreb RN. Anti-inflammatory agents-steroids as anti-inflammatory agents. In: Sears MI, ed. Handbook of Experimental Pharmacology. Berlin Heidelberg New York; Springer, 1984.
4. Bernauer W, Thiel MA, Rentsch KM. Phosphate concentration in ophthalmic corticoid preparations. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246:975-978.
5. Bernauer W, Thiel MA, Kurrer M, Heiligenhaus A, Rentsch KM, Schmitt A, Heinz C, Yanar A. Corneal calcification following intensified treatment with sodium hyaluronate artificial tears. Br J Ophthalmol. 2006;90:285-288.
6. Schlotzer-Schrehardt U, Zagorski Z, Holbach LM, Hofmann-Rummelt C, Naumann GO. Corneal stromal calcification after topical steroid-phosphate therapy. Arch Ophthalmol. 1999;117:1414-1418.
7. Popiela MZ, Hawksworth N. Corneal calcification and phosphates: do you need to prescribe phosphate free? J Ocul Pharmacol Ther. 2014;30:800-802.
8. Ridder WH, Lamotte JO, Ngo L, Fermin J. Short-term effects of artificial tears on visual performance in normal subjects. Optom Vis Sci. 2005;82:370-377.
9. Daly M, Tuft SJ, Munro PM. Acute corneal calcification following chemical injury. Cornea. 2005;24:761-765.
10. Martinez-Soraa I, de Frutos-Lezaun M, Ostra Beldarrain M, Egia Zurutuza A, Irastorza Larburu MB, Bachiller Cacho MP. Determination of phosphate concentration in glaucoma eye drops commercially available in Spain. Arch Soc Esp Ophthalmol. 2016;91:363-371.
11. Henry RJ. Clinical Chemistry: Principles and Technics. In: Henry RJ, ed. 2nd ed. New York; Harper & Row; 1974.
12. Versura P, Profazio V, Campos EC. Performance of tear osmolarity compared to previous diagnostic tests for dry eye diseases. Curr Eye Res. 2010;35:553-564.
13. Schrage NF, Kompa S, Ballmann B, Reim M, Langefeld S. Relationship of eye burns with calcifications of the cornea? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2005;243:780-784.
14. Schrage NF, Schlossmacher B, Aschenbrenner W, Langefeld S. Phosphate buffer in alkali eye burns as an inducer of experimental corneal calcification. Burns. 2001;27:459-464.
15. Huang Y, Meek KM, Mangat H, Paterson CA. Acute calcification in alkali-injured rabbit cornea treated with synthetic inhibitor of metalloproteinases (SIMP). Cornea. 1998;17:423-432.

16. Hinzpeter EN, Naumann GOH. Cornea and sclera. In: Naumann GOH, Apple DJ, eds. Pathology of the eye New York; Springer-Verlag; 1986.
17. Lake D, Tarn A, Ayliffe W. Deep corneal calcification associated with preservative-free eyedrops and persistent epithelial defects. *Cornea*. 2008;27:292-296.
18. Schrage NF, Frentz M, Reim M. Changing the composition of buffered eye-drops prevents undesired side effects. *Br J Ophthalmol*. 2010;94:1519-1522.
19. Chen FS, Maurice DM. The pH in the precorneal tear film and under a contact lens measured with a fluorescent probe. *Exp Eye Res*. 1990;50:251-259.
20. Nom MS. Tear fluid pH in normals, contact lens wearers, and pathological cases. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1988;66:485-489.
21. Khurana AK, Chaudhary R, Ahluwalia BK, Gupta S. Tear film profile in dry eye. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69:79-86.
22. Willcox MDP, Argueso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Ucakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017;15:366-403.
23. Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *Br J Ophthalmol*. 1984;68:549-552.
24. Andres S, Garcia ML, Espina M, Valero J, Valls O. Tear pH, air pollution, and contact lenses. *Am J Optom Physiol Opt*. 1988;65:627-631.
25. Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammit KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols KK, Novack GD, Stapleton FJ, Willcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf* 2017;15:802-812.
26. Dutescu RM, Panfil C, Schrage N. Osmolarity of prevalent eye drops, side effects, and therapeutic approaches. *Cornea*. 2015;34:560-566.
27. Troiano P, Monaco G. Effect of hypotonic 0.4% hyaluronic acid drops in dry eye patients: a cross-over study. *Cornea*. 2008;27:1126-1130.
28. Aragona P, Di Stefano G, Ferreri F, Spinella R, Stilo A. Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjögren's syndrome patients. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:879-884.
29. XALATAN® % 0.005 Göz Damlası Kullanma Talimatı. Pfizer.
30. LUMIGAN RC %0.01 Göz Damlası Kullanma Talimatı. Allergan.
31. Huige WM, Beekhuis WH, Rijneveld WJ, Schrage N, Remeijer L. Unusual deposits in the superficial corneal stroma following combined use of topical corticosteroid and beta-blocking medication. *Doc Ophthalmol*. 1991;78:169-175.
32. Huige WM, Beekhuis WH, Rijneveld WJ, Schrage N, Remeijer L. Deposits in the superficial corneal stroma after combined topical corticosteroid and beta-blocking medication. *Eur J Ophthalmol*. 1991;1:198-199.
33. Toda I, Shimazaki J, Tsubota K. Dry eye with only decreased tear break-up time is sometimes associated with allergic conjunctivitis. *Ophthalmology*. 1995;102:302-309.
34. Hara Y, Shiraishi A, Yamaguchi M, Kawasaki S, Uno T, Ohashi Y. Evaluation of allergic conjunctivitis by thermography. *Ophthalmic Res*. 2014;51:161-166.
35. Ichihashi Y, Ide T, Kaido M, Ishida R, Hatou S, Tsubota K. Short break-up time type dry eye has potential ocular surface abnormalities. *Taiwan J Ophthalmol*. 2015;5:68-71.
36. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Questions and answers on the use of phosphates in eye drops. European Medicines Agency; 2012.