



İntravitreal Enjeksiyon Tedavisi Alan Neovasküler Tip Yaşa Bağlı Maküla Dejeneresanslı Hastalarda Kuru Göz ve Meibomian Gland Disfonksiyonu

Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Intravitreal Injections

✉ Pelin Kıyat, ✉ Melis Palamar, ✉ Serhad Nalçacı, ✉ Cezmi Akkın

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) tanısı ile intravitreal enjeksiyon tedavisi alan hastalarda kuru göz varlığının ve meibografi ile meibom bezlerinin değerlendirilmesi.

Gereç ve Yöntem: Otuz hastanın 60 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların bir gözüne neovasküler tip YBMD tanısı ile 1 ay ara ile multipl intravitreal enjeksiyon tedavisi uygulanırken, diğer sağlıklı göze herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Grup 1 tedavi uygulanan gözler, Grup 2 ise sağlıklı tedavi uygulanmayan gözlerden oluşmaktadır. Kuru göz varlığı; Schirmer 1 testi, gözyaşı kırılma zamanı, Oxford skoru ve Oküler Yüzey Hastalık İndeksi (OYHI) ile değerlendirilmiştir. Meibom bezi kayıp oranı meibografi ile değerlendirilmiş ve her bir göz kapağı için 0 dereceden (kayıp yok) 3 dereceye (kayıp alan > toplam meibomian gland alanının 2/3'ü) kadar derecelendirilmiş ve puanlanmıştır.

Bulgular: Grup 1'de ortalama Schirmer 1 ve gözyaşı kırılma zamanı daha düşük, ortalama OYHI daha yüksek bulunmuştur fakat elde edilen farklar istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ($p=0,257$, $p=0,113$, $p=0,212$ sırasıyla). Grup 1'de, Grup 2'ye göre ortalama Oxford skoru ve üst göz kapağı meibografi skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,594$ ve $p=0,663$, sırasıyla). Alt göz kapağı meibografi skoru ise Grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p=0,048$).

Sonuç: Povidon-iyod kullanımı, topikal göz damlalarında bulunan koruyucular gibi pek çok faktör, çok sayıda intravitreal enjeksiyon ile tedavi edilen hastalarda enflamasyona yol açarak oküler yüzey hasarına neden olabilir. Tedavi kronik olup tekrarlanan enjeksiyonlar gerektirdiğinden, bu faktörlere maruz kalmak oküler yüzey enflamasyonunu kötüleştirebilir. Bu hastalarda kuru göz varlığı ve Meibomian gland disfonksiyonu olasılığı akıldan tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İntravitreal enjeksiyon, neovasküler tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu, kuru göz, meibom bezi disfonksiyonu, meibografi

Abstract

Objectives: To determine if patients treated with multiple intravitreal injections for neovascular age-related macular degeneration are more likely to suffer from dry eye and meibomian gland dysfunction.

Materials and Methods: Sixty eyes of 30 patients were enrolled. One eye of each patient was treated with multiple monthly intravitreal injections for neovascular AMD (Group 1) and the fellow healthy eye received no treatment (Group 2). The presence of dry eye was evaluated using tear film break-up time, Schirmer 1 test, the Oxford scale, and Ocular Surface Disease Index (OSDI). The loss rate of meibomian glands was evaluated by meibography and was graded and scored (meiboscore) from grade 0 (no loss of glands) to grade 3 (loss of >2/3 of total meibomian glands) for each eyelid.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Pelin Kıyat, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: pelinkiyat@hotmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3581-7059

Geliş Tarihi/Received: 14.10.2020 **Kabul Tarihi/Accepted:** 26.05.2021

Cite this article as: Kıyat P, Palamar M, Nalçacı S, Akkın C. Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Patients Treated with Intravitreal Injections. Turk J Ophthalmol 2022;52:157-161

Results: Group 1 had lower mean Schirmer 1 and tear film break up-time measurements and higher mean OSDI score than Group 2, but the differences were not statistically significant ($p=0.257$, $p=0.113$, and $p=0.212$, respectively). Mean Oxford scale scores and meiboscore of the upper eyelids showed no statistically significant difference between the groups ($p=0.594$, $p=0.663$, respectively). The meiboscore of the lower eyelids was significantly higher in Group 1 ($p=0.048$).

Conclusion: Multiple factors such as povidone-iodine and the preservatives in topical eye drops may cause inflammation leading to ocular surface damage in patients treated with multiple intravitreal injections. As the treatment requires repeated injections, exposure to these factors might worsen the ocular surface inflammation. The possibility of dry eye and meibomian gland dysfunction should be considered in these patients.

Keywords: Intravitreal injection, neovascular age-related macular degeneration, dry eye, meibomian gland dysfunction, meibography

Giriş

Yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD) gelişmiş ülkelerde yaşlılarda önemli bir körlük nedenidir ve neovasküler tipi anti-vasküler endotel büyüme faktörü (anti-VEGF) inhibitörleri ile tedavi edilmesi gerekir.^{1,2} Kliniğimizde intravitreal enjeksiyon ile tedavi edilen YBMD hastalarının sıklıkla kuru göz semptomlarından şikayet ettiklerini ve oftalmolojik muayenelerde meibom bezi disfonksiyonu ve kuru göze daha yatkın olduklarını fark ettik. Ayrıca daha önce yapılan çalışmalarda intravitreal enjeksiyon ile tedavi edilen hastaların çok sık göze kum kaçmış hissi tarzında irritasyon ve oküler ağrı bildirdikleri vurgulanmıştır.^{3,4}

Enjeksiyon sıklığını azaltmak için “gereklikçe” (“*pro re nata*” [PRN]) veya “tedavi et uzat” gibi farklı doz rejimleri tercih edilse de, tedavinin tekrar edilmesi gerekir ve endoftalmi gibi riskleri vardır.⁵ Oftalmolojik povidon-iyot, geniş antimikrobiyal aktivitesi ve maliyet etkinliğinden dolayı endoftalmiyi önlemek için rutin olarak kullanılmaktadır.⁶ Kısa süreli topikal antibiyotik tedavisi birçok göz hekimi tarafından endoftalmiyi önlemek için kullanılan bir diğer seçenek olsa da bazı çalışmalarda oküler yüzey bakterilerinin topikal antibiyotiklere karşı dirençli olduğu bildirilmiştir.⁷ Bununla birlikte, bu ajanların ve içerdikleri koruyucuların tekrarlayan kullanımının oküler yüzey ve meibom bezlerine etkileri olabilir ve uzun dönemde hasara katkıda bulunabilir. Bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar intravitreal enjeksiyonların meibom bezi fonksiyonu ile ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Kuru göz, hastaların yaşam kalitesini düşüren çok faktörlü bir oküler yüzey hastalığıdır.⁸ Meibom bezi disfonksiyonu, kuru göz sendromunun en önemli nedenlerinden biridir.⁹ Meibom bezleri, meibografi yapan birçok farklı alet kullanılarak görüntülenebilir ve bez kaybı önceki çalışmalarda tanımlanan skorlama sistemleri ile değerlendirilebilir.¹⁰ 2017 TFOS Kuru Göz Çalıştayı’nda kuru göz, enflamasyonun önemli rol oynadığı bir hastalık olarak tanımlanmıştır.¹¹ Oküler yüzey enflamasyonu, aköz eksikliği ve evaporatif tip kuru göz hastalığında ana nedensel faktörlerden biri olarak kabul edilir ve evaporatif tip kuru göz hastalığı meibom bezi disfonksiyonu ile ilişkilidir.^{11,12} Aşırı ve anormal immün stimülasyon veya oküler yüzey immün yanıtının düzenlenmesinde bozukluk kuru göz hastalığına neden olabilir.¹³

Daha önce yapılan çalışmalarda enflamasyona bağlı hastalıklar ile meibom bezi disfonksiyonu arasındaki ilişkiden bahsedilmiştir.^{14,15} YBMD’de intravitreal enjeksiyon tedavi

işleminin göz kuruluşuna yol açabileceği ve meibom bezlerine etkisi olabileceği varsayımında bulunuyoruz.

Bu çalışmanın amacı, hastaların neovasküler YBMD (nYBMD) için çoklu intravitreal enjeksiyon ile tedavi edilen gözlerinde, tedavi edilmeyen normal gözlerine kıyasla kuru göz ve meibom bezi disfonksiyonu görülme olasılığının daha yüksek olup olmadığını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada 30 hastanın 60 gözü değerlendirildi. Sadece bir gözüne en az 6 doz aylık intravitreal ranibizumab ve/veya aflibercept enjeksiyonu yapılan nYBMD tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Her iki gözü tedavi edilen, altıdan az intravitreal enjeksiyon yapılan, diyabet gibi diğer retina hastalıkları için intravitreal enjeksiyon uygulanan veya oftalmolojik cerrahi öyküsü olan, önceden kuru göz hastalığı olan veya kuru göz ile ilişkili olabilecek herhangi bir otoimmün hastalığı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. En az 6 aylık intravitreal enjeksiyonu yapılan nYBMD’li gözler Grup 1, aynı hastaların sağlıklı, tedavi edilmemiş diğer gözleri ise Grup 2 olarak değerlendirildi. Endoftalmiyi önlemek için enjeksiyondan önce 3 dakika süreyle povidon-iyot (%10) ve enjeksiyondan sonra bir hafta süreyle topikal antibiyotik (netilmisin, günde 4 kez) verildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara son enjeksiyondan 4 hafta sonra detaylı oftalmolojik muayene yapıldı. Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ), Schirmer 1 testi, kornea ve konjonktival floresein boyaması ve Oxford skorlaması ve oküler yüzey hastalık indeksi (OYHI) değerlendirmesinden oluşan kuru göz testleri hem tedavi edilen hem de sağlıklı gözlerle yapıldı.

Alt ve üst göz kapağı meibom bezleri biyomikroskopunun (Topcon, SL-D701, IJssel, Hollanda) kızılötesi filtresi kullanılarak değerlendirildi. Meibom bezi kayıp oranı derecelendirildi ve her göz için puanlandı (meiboskor). Meibom bezlerinde kayıp yoksa 0. derece, toplam meibom bezlerinin 1/3’ünden az ise 1. derece, toplam meibom bezlerinin 1/3’ü ile 2/3’ü arasında ise 2. derece, toplam meibom bezlerinin 2/3’ünden fazla ise 3. derece olarak sınıflandırıldı.¹⁶ Meibom bezi kayıp oranı aynı araştırmacı (M.P.) tarafından gruplara kör olarak değerlendirildi. Her göz için üst göz kapağı, alt göz kapağı ve toplam (üst + alt) meiboskorlar belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Ege Üniversitesi Hastanesi Yerel Etik Kurulu’ndan onay alındı ve Helsinki Bildirgesi’nin ilkelerine bağlı kalındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için, Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) sürüm 11.5.0 kullanıldı. Verilerin analizi için biyoistatistik uzmanına danışıldı.

Bulgular

Hastaların ortalama yaşı $73,8 \pm 9,07$ yılı (aralık 61-86 yıl) (Tablo 1). Grup 1 ve 2'de ortalama Schirmer 1 değerleri sırasıyla; $19,2 \pm 4,8$ mm (aralık, 10-30 mm) ve $20,3 \pm 4,4$ mm (aralık, 12-30 mm) idi ($p=0,257$). Grupların sırasıyla ortalama GKZ değerleri $96 \pm 3,8$ s (aralık, 3-18 s) ve $11,3 \pm 4,1$ s (aralık, 3-19 s) ($p=0,113$), Oxford skorları (kornea ve konjonktivanın yüzeyel noktasal boyanması) $0,6 \pm 0,7$ (aralık, 0-2) ve $0,6 \pm 0,7$ (aralık, 0-2) ($p=0,594$), OYHI değerleri $28,9 \pm 20,7$ (aralık, 2,1-71,5) ve $22,2 \pm 18,5$ (aralık, 2,1-71,5) ($p=0,212$) idi.

Grup 1'de ortalama üst meiboskor $1,4 \pm 0,9$ (aralık, 0-3), alt meiboskor $0,9 \pm 0,8$ (aralık, 0-3), toplam meiboskor $1,1 \pm 0,8$ (aralık, 0-3) idi. Grup 2'de ortalama üst meiboskor $1,3 \pm 0,9$ (aralık, 0-3), alt meiboskor $0,4 \pm 0,7$ (aralık, 0-2) ve toplam meiboskor $0,9 \pm 0,7$ (aralık, 0-2,5) idi. Grup 1'de üst göz kapağı ve total meiboskor değerleri daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla, $p=0,663$, $p=0,211$). Grup 1'de alt göz kapaklarının meiboskoru anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,048$).

Tartışma

Kuru göz, enflamatuvar bir temelde gelişen multifaktöriyel patogeneze sahip bir oküler yüzey hastalığıdır. Gözyaşı filminde hiperosmolariteye ve enflamatuvar mediatörlerde artışa neden olup epitelyal hücre apoptozu ve goblet hücre ölümü gibi oküler yüzey hasarına yol açar ve enflamasyonu daha da artırır.^{17,18}

Neovasküler YBMD, gelişmiş ülkelerde yaşlı popülasyonda önemli bir körlük nedenidir.¹⁹ Ranibizumab veya aflibercept gibi anti-VEGF ajanlar nYBMD'de altın standart tedavidir ve yaklaşık tüm hastalara birçok kez intravitreal enjeksiyon yapılması gerekir.²⁰ İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonu ile tedavi uzun süreli ve tekrarlanan bir işlemdir. İzleyen dönemde birçok hasta kuru gözle ilgili semptomlardan yakınmaktadır. Tedavinin ve antiseptik önlemlerin tekrarlanması gerektiğinden, göz yüzeyi daha fazla enflamasyon ile karşı karşıya kalır ve bu

da kuru göz sendromunu tetikleyebilir. Bu çalışmada en az altı intravitreal enjeksiyon yapılmış olan gözlerde, tedavi edilmeyen sağlıklı gözlerle göre Schirmer 1 ve GKZ ölçümleri daha düşük, OYHI skorları ise daha yüksek bulunmuş, ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak, tedavi edilen gözlerde ortalama alt göz kapağı meiboskorunun anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Anti-VEGF tedavinin en ciddi ama nadir görülen komplikasyonu endoftalmidir. Endoftalmiyi önlemek için enjeksiyondan önce povidon-iyot uygulanır ve enjeksiyondan sonra topikal antibiyotik başlanır. Povidon-iyot geniş spektrumlu ve etkili olması nedeniyle tercih edilen antiseptik bir ajandır.²¹ Ancak, tekrarlayan şekilde povidon-iyoda maruziyet oküler enflamasyona neden olabilir. Jiang ve ark.²² yüksek konsantrasyonlu (%5'ten fazla) ve uzun süren (2 dakikadan fazla) tedavinin kornea epiteli ve endotelyal hücrelerde hasara yol açtığını göstermiştir. Laude ve ark.²³ tarafından yapılan başka bir çalışma, birçok kez povidon-iyoda maruz kalmanın intravitreal anti-VEGF tedavi alan hastalarda rahatsızlık hissine neden olabileceğini öne sürmüştür.

Enjeksiyonlardan sonra, çoğu hekim endoftalmiyi önlemek için kısa süreli topikal antibiyotik kullanmayı tercih eder.²⁴ Topikal preparatlardaki koruyucular, kuru göz hastalığına da yol açabilen oküler yüzey enflamasyonuna katkıda bulunabilir.²⁵ Tek kullanımlık koruyucu içermeyen topikal ajanlar toksik enflamasyonu önlemek ve hastanın rahatsızlık hissini azaltmada yararlı olabilir.^{26,27} Ayrıca oksibuprokainin epitelyal kornea hasarından sorumlu olduğu ileri sürülmüş ve bu hasarın ürünün konsantrasyonu ile korele olduğu bulunmuştur.²⁸

Yakın zamanda yayınlanan bir makalede, intravitreal enjeksiyonların povidon-iyot ve topikal anestezi kullanılması nedeniyle oküler yüzey hasarına neden olduğunu ileri sürülmüştür.²⁹ Aynı makalede, aynı hastaların sağlıklı diğer gözü ile karşılaştırıldığında enjeksiyon yapılan gözde GKZ'nin daha düşük olduğu bildirilmiştir. Yazarlar ayrıca, bu tedavi prosedürünün sadece geçici hasara değil, iyatrojenik ve kronik kuru göze de neden olabileceğini vurgulamışlardır.²⁹

Bir diğer çarpıcı nokta ise anti-VEGF'nin kendi etkisidir. Pan ve ark.³⁰ tarafından yapılan bir çalışmada VEGF'nin kornea iyileşmesi üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiş ve intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının, yapılan girişimle

Tablo 1. Aynı hastaların intravitreal enjeksiyonlar ile tedavi edilen gözleri (grup 1) ve sağlıklı diğer gözlerine (grup 2) ait kuru göz test sonuçları ve meiboskorları

	Grup 1 ortalama $\pm$ SS (aralık)	Grup 2 ortalama $\pm$ SS (aralık)	p değeri
Schirmer -1 (mm)	$19,2 \pm 4,8$ (10-30)	$20,3 \pm 4,4$ (12-30)	0,257
GKZ (sn)	$9,6 \pm 3,8$ (3-18)	$11,3 \pm 4,1$ (3-19)	0,113
Oxford skoru	$0,6 \pm 0,7$ (0-2)	$0,6 \pm 0,7$ (0-2)	0,594
OYHI skoru	$28,9 \pm 20,7$ (2,1-71,5)	$22,2 \pm 18,5$ (2,1-71,5)	0,212
Üst meiboskor	$1,4 \pm 0,9$ (0-3)	$1,3 \pm 0,9$ (0-3)	0,663
Alt meiboskor	$0,9 \pm 0,8$ (0-3)	$0,4 \pm 0,7$ (0-2)	0,048
Toplam meiboskor	$1,1 \pm 0,8$ (0-3)	$0,9 \pm 0,7$ (0-2,5)	0,211

SS: Standart sapma, GKZ: Gözyaşı kırılma zamanı, OYHI: Oküler Yüzey Hastalığı İndeksi

ilişkili kornea hasarının iyileşmesinde gecikmeye neden olabileceği belirtilmiştir.

İntravitreal anti-VEGF enjeksiyonları ile ilişkili oküler enflamasyon iyi bilinen bir fenomendir ve iki klinik tablo altında sınıflandırılabilir.³¹ İlk tablo akut başlangıçlı steril enflamasyondur ve klinik özellikleri subklinik ön kamara enflamasyonundan endoftalmi olarak hatalı teşhis edilebilecek şiddetli enflamasyona kadar geniş bir yelpazede karşımıza çıkabilir. Subklinik ön kamara enflamasyonu, anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra oldukça yaygın bir bulgudur ve hastaların %20'sine kadar varan yüksek bir oranlarda görülür.³¹ İkinci tablo, brolucizumab ile ilişkili olarak yeni tanımlanan gecikmiş başlangıçlı enflamatuvar vaskülitir.³² Sonuç olarak, intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarından sonra enflamasyon meydana gelebilir ve klinik tablo çok değişkendir. Diğer taraftan Karti ve ark.'nın³³ yaptığı bir çalışmada intravitreal anti-VEGF enjeksiyonlarının enfeksiyöz olmayan üveit gibi enflamatuvar hastalıklara sekonder koroidal neovaskülarizasyonun tedavisinde hem görmede hem de anatomik düzelme açısından faydalı olabileceği öne sürülmüştür. Anti-VEGF ajanlar bu olgularda VEGF'yi lokal olarak inhibe ederek ve koroidal vasküler permeabiliteyi azaltarak yararlı etkilerini gösterirler. Ancak çalışmada vurgulandığı gibi enflamasyonun özellikle steroidler veya immünosüpresif ajanlarla tedavi edilmesi çok önemlidir.

Povidon-iyot, göz kapağı kenar hastalıkları ile ilişkili oküler yüzey hasarına karşı koruyucu olabilecek antibakteriyel özelliklere sahiptir. Ancak bizim çalışmamızda göz kapağı kenar hastalığı olan hiçbir hastaya, endoftalmi riskini artırmamak amacıyla, intravitreal enjeksiyon yapılmamıştır.

Kuru göz hastalığı yaşlılarda yaygındır. Yaşa bağlı hastalıklar veya diyabet gibi komorbiditeler sinir hasarına neden olarak kuru göz olasılığını artırabilir. Çoğu durumda kuru gözün tedaviden mi yoksa yaşa bağlı değişikliklerden mi kaynaklandığını belirlemek zordur. Bununla birlikte, çalışmamızda kontrol grubunu çalışma grubunun diğer gözlerin oluşturmaktadır, bu da tedavi edilen ve kontrol grupları arasında yaş ve sistemik veya oküler komorbiditeler açısından herhangi bir farklılık olmadığı anlamına gelmektedir. Bu nedenle, tedavi prosedürünün etkisini etkin bir şekilde değerlendirilebilmektedir.

Meibografi ile meibom bezi disfonksiyonunun değerlendirilmesi kuru göz hastalığının patogenezi belirlemede önemli hale gelmiştir. Önceki çalışmalar, meibom bezi disfonksiyonunun rozasea³⁴ veya vitiligo³⁵ gibi enflamatuvar sistemik hastalıklar ve psödotafakik büllöz keratopati³⁶ veya kontakt lens kullanımı gibi oküler kaynaklı olabileceğini göstermiştir.³⁷ Ancak bildiğimiz kadarıyla bugüne kadar intravitreal enjeksiyon yapılan hastalarda meibom bezi fonksiyonunu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda, tedavi edilen gözlerde alt kapak meiboskorları tedavi edilmeyen gözlerden daha yüksekti. Bu, alt göz kapağı ve meibom bezlerinin topikal antibiyotiklere ve povidon-iyoda daha fazla maruz kalmasının bir sonucu olabilir.

Sonuç

Özetle, YBMD'nin intravitreal enjeksiyonlarla tedavi edilmesi gerekmektedir. İntravitreal anti-VEGF tedavisi altın standart olmasına rağmen, bu hastalarda kuru göz ve/veya meibom bezi disfonksiyonu görülebilir. Çalışmamızda tedavi alan gözlerde, kuru göz testlerinde anlamlı bir fark izlenmemesine rağmen meibom bezi kaybında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. Yine de, göz hekimlerine bu hastalarda kuru göz gelişimi ve meibom bezi disfonksiyonu açısından dikkatli olmalarını öneriyoruz. Tedavi protokollerinin kronik doğası nedeniyle, povidon-iyot, topikal antibiyotik, topikal anestetik ve göz damlalarındaki koruyuculara uzun süre ve tekrar tekrar maruz kalmak oküler yüzey enflamasyonuna predispozisyona neden olabilir. Tekrarlayan enjeksiyonlardan önce OYHİ skorlaması kuru gözün daha erken teşhis edilmesine yardımcı olabilir. İntravitreal enjeksiyonlar ile tedavinin oküler yüzeye etkisini anlamak için daha çok sayıda hastanın dahil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ege Üniversitesi Hastanesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı ve Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalındı.

Hasta Onayı: Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

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

Yazarlık Katkıları

Konsept: P.K., M.P., S.N., C.A., Dizayn: P.K., M.P., S.N., C.A., Veri Toplama veya İşleme: P.K., M.P., S.N., C.A., Analiz veya Yorumlama: P.K., M.P., S.N., C.A., Literatür Arama: P.K., M.P., S.N., C.A., Yazan: P.K., M.P., S.N., C.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, Nemesure B, Mitchell P, Kempen J; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Arch Ophthalmol. 2004;122:564-572.
2. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam study. Arch Ophthalmol. 1998;116:653-658.
3. Saedon H, Nosek J, Phillips J, Narendran N, Yang YC. Ocular surface effects of repeated application of povidone iodine in patients receiving frequent intravitreal injections. Cutan Ocul Toxicol. 2017;36:343-346.
4. Oakley C, Allen P, Hooshmand J, Vote BJT. Pain and antisepsis after ocular administration of povidone-iodine versus chlorhexidine. Retina. 2018;38:2064-2066.
5. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2012;119:2537-2548.

6. Grzybowski A, Kancierz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29:19-32.
7. Hsu J, Gerstenblith AT, Garg SJ, Vander JE. Conjunctival flora antibiotic resistance patterns after serial intravitreal injections without postinjection topical antibiotics. *Am J Ophthalmol*. 2014;157:514-518.
8. Periman LM, Perez VL, Saban DR, Lin MC, Neri P. The immunological basis of dry eye disease and current topical treatment options. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2020;36:137-146.
9. Stapleton F, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na KS, Schaumberg D, Uchino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L. TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15:334-365.
10. Nelson JD, Shimazaki J, Benitez-del-Castillo JM, Craig JP, McCulley JP, Den S, Foulks GN. The international workshop on meibomian gland dysfunction: report of the definition and classification subcommittee. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1930-1937.
11. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II definition and classification report. *Ocul Surf*. 2017;15:276-283.
12. Knop E, Knop N, Millar T, Obata H, Sullivan D. The international workshop on Meibomian gland dysfunction: report of the subcommittee on anatomy, physiology, and pathophysiology of the Meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:1938-1978.
13. Gagliano C, Visalli E, Toro MD, Amato R, Panta G, Scollo D, Scandura G, Ficili S, Amato G, Benenati A, Foti R, Malaguarnera G, Gagliano G, Falsaperla R, Avitabile T, Foti R. Dry Eye in Systemic Sclerosis Patients: Novel Methods to Monitor Disease Activity. *Diagnostics (Basel)*. 2020;10:404.
14. Kıyat P, Palamar M, Gerceker Turk B, Yagci A. Dry eye and quantitative and qualitative changes of Meibomian glands in patients with pemphigus. *Cornea*. 2020;39:1108-1111.
15. Adiguzel S, Palamar M, Yargucu F, Oksel F, Yagci A. Evaluation of Ocular Surface and Meibomian Glands in Patients With Scleroderma. *Cornea*. 2021;40:977-981.
16. Arita R, Itoh K, Inoue K, Amano S. Noncontact infrared meibography to document age-related changes of the meibomian glands in a normal population. *Ophthalmology*. 2008;115:911-915.
17. Calonge M, Enríquez-de-Salamanca A, Diebold Y, González-García MJ, Reinoso R, Herreras JM, Corell A. Dry eye disease as an inflammatory disorder. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18:244-253.
18. Yeh S, Song XJ, Farley W, Li DQ, Stern ME, Pflugfelder SC. Apoptosis of ocular surface cells in experimentally induced dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:124-129.
19. Congdon NG, Friedman DS, Lietman T. Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA*. 2003;290:2057-2060.
20. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:859-870.
21. Speaker MG, Menikoff JA. Prophylaxis of endophthalmitis with topical povidone-iodine. *Ophthalmology*. 1991;98:1769-1775.
22. Jiang J, Wu M, Shen T. The toxic effect of different concentrations of povidone iodine on the rabbit's cornea. *Cutan Ocul Toxicol*. 2009;28:119-124.
23. Laude A, Lim JW, Srinagesh V, Tong L. The effect of intravitreal injections on dry eye, and proposed management strategies. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1491-1497.
24. Garg P, Roy A, Sharma S. Endophthalmitis after cataract surgery: epidemiology, risk factors, and evidence on protection. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28:67-72.
25. Mantelli F, Tranchina L, Lambiasi A, Bonini S. Ocular surface damage by ophthalmic compounds. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:464-470.
26. Mencucci R, Paladini I, Pellegrini-Giampietro DE, Menchini U, Scartabelli T. In vitro comparison of the cytotoxic effects of clinically available ophthalmic solutions of fluoroquinolones on human keratocytes. *Can J Ophthalmol*. 2011;46:513-520.
27. Li XM, Zhao X, Hu LZ, Wang W. [Clinical observation of dry eye in patients before and after cataract surgery]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2007;43:10-13.
28. Brewitt H, Bonatz E, Honegger H. Morphological changes of the corneal epithelium after application of topical anaesthetic ointments. *Ophthalmologica*. 1980;180:198-206.
29. Verrecchia S, Chiambaretta F, Kodjikian L, Nakouri Y, El Chehab H, Mathis T, Badri Y, Chudzinski R, Levron A, Chaperon M, Agard E, Pradat P, Dot C. A prospective multicentre study of intravitreal injections and ocular surface in 219 patients: IVIS study. *Acta Ophthalmol*. 2021;99:877-884.
30. Pan Z, Fukuoka S, Karagianni N, Guaiquil VH, Rosenblatt MI. Vascular endothelial growth factor promotes anatomical and functional recovery of injured peripheral nerves in the avascular cornea. *FASEB J*. 2013;27:2756-2767.
31. Anderson WJ, da Cruz NFS, Lima LH, Emerson GG, Rodrigues EB, Melo GB. Mechanisms of sterile inflammation after intravitreal injection of antiangiogenic drugs: a narrative review. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7:37.
32. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory complications of intravitreal anti-VEGF injections. *J Clin Med*. 2021;10:981.
33. Karti O, Ipek SC, Ates Y, Saatci AO. Inflammatory Choroidal Neovascular Membranes in Patients With Noninfectious Uveitis: The Place of Intravitreal Anti-VEGF Therapy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2020;9:118-126.
34. Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in patients with rosacea. *Cornea*. 2015;34:497-499.
35. Palamar M, Kıyat P, Ertam I, Yagci A. Evaluation of dry eye and meibomian gland dysfunction with meibography in vitiligo. *Eye (Lond)*. 2017;31:1074-1077.
36. Palamar M, Kıyat P, Yagci A. Dry eye and meibomian gland dysfunction in pseudophakic bullous keratopathy. *Int Ophthalmol*. 2019;39:393-396.
37. Arita R, Fukuoka S, Morishige N. Meibomian gland dysfunction and contact lens discomfort. *Eye Contact Lens*. 2017;43:17-22.