

# Učinci aplikacije povidon jodida na okularnu površinu kod bolesnika na intravitrealnoj terapiji bevacizumabom

---

**Bajto, Loren**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:455961>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Loren Bajto**

**UČINCI APLIKACIJE POVIDON  
JODIDA NA OKULARNU POVRŠINU  
KOD BOLESNIKA NA  
INTRA VITREALNOJ TERAPIJI  
BEVACIZUMABOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINA**

**Loren Bajto**

**UČINCI APLIKACIJE POVIDON  
JODIDA NA OKULARNU POVRŠINU  
KOD BOLESNIKA NA  
INTRA VITREALNOJ TERAPIJI  
BEVACIZUMABOM**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2023.**

Rad je ostvaren na Klinici za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Mentor rada: prof. dr. sc. Josip Barać, dr. med., specijalist oftalmologije.

Neposredni voditelj: doc. dr. sc. Andrijana Kopic, dr. med., specijalist oftalmologije.

Rad ima 25 stranica i 6 tablica.

## **ZAHVALE:**

*Posebice bih se zahvalio mentoru izv.prof.dr.sc.Josipu Baraću, dr.med i neposrednoj vodteljici doc.dr.sc.Andrijani Kopic, dr.med na ulozenom trudu, vremenu i savjetima koji su mi uvelike pomogli u izradi diplomskoga rada.*

*Hvala obitelji i prijateljima na pruženoj podršci tijekom studiranja.*

*Od velike pomoći bila je i profesorica Kristina Kralik kojoj se ovim putem zahvaljujem na ažurnosti i zalaganju u obradi statističkih podataka.*

## SADRŽAJ:

1. UVOD .....	1
1.1. Senilna makularna degeneracija .....	1
1.2. Intravitrealna terapija u liječenju senilne makularne degeneracije .....	2
1.2.1. Postupak i protokol primjene intravitrealne terapije .....	2
1.2.2. Povidon-jodid i njegova primjena i učinci kod intravitrealne terapije .....	3
1.3. Bolesti površine oka .....	3
1.3.1. Suho oko .....	4
1.3.2. Dijagnostika bolesti površine oka .....	4
1.4. Mogući utjecaj periaplikacijske primjene povidon – jodida na površinu oka .....	4
2. CILJEVI .....	5
3. ISPITANICI I METODE .....	6
3.1. Ustroj .....	6
3.2. Ispitanici .....	6
3.3 Metode .....	6
3.3.1 OSDI upitnik (engl. <i>Ocular surface disease index</i> ) .....	7
3.3.2 Test prekida suznog filma (engl. <i>tear break up time test</i> ) .....	7
3.3.3 Schirmerov test .....	8
3.3.4 Test podražaja .....	8
3.3.5. Fluoresceinski test .....	8
3.4. Statističke metode .....	9
4. REZULTATI .....	10
5. RASPRAVA .....	15
6. ZAKLJUČAK .....	18
7. SAŽETAK .....	19
8. SUMMARY .....	20
9. LITERATURA .....	21
10. ŽIVOTOPIS .....	24
11. PRILOZI .....	25

**POPIS KRATICA:**

Anti-VEGF - antagonisti faktora rasta vaskularnog endotela

DME - dijabetički makularni edem ( prema engl. *diabetic macular edema*)

OSDI - *ocular surface disease index*

SMD - senilna makularna degeneracija

TBUT - test prekida suznog filma ( prema engl. *tear break up time test* )

VEGF - vaskularni endotelni faktor rasta ( prema engl. *vascular endothelial growth factor* )



## 1. UVOD

### 1.1. Senilna makularna degeneracija

Senilna makularna degeneracija (SMD) je kronična, progresivna bolest koja ugrožava vid i najčešće pogađa starije osobe te je vodeći uzrok nepovratne sljepoće u zapadnim zemljama (1). U 2020. oko 200 milijuna ljudi diljem svijeta pogođeno je SMD-om (2). Starosna je dob populacije u cijelom svijetu sve veća, pa se stoga i više okrećemo oboljenjima koja pogađaju starije osobe (1). Na temelju projekcija iz sustavnog pregleda očekuje se da će broj osoba oboljelih od SMD dosegnuti 288 milijuna do 2040. godine (1). SMD je multifaktorijalna bolest mrežnice koja nastaje složenim međudjelovanjem starenja, okolišnih čimbenika rizika i genetske predispozicije (3). Patogeneza obuhvaća kroničnu upalu, taloženje lipida (druziformnog materijala), oksidativni stres i poremećeno održavanje izvanstaničnog matriksa (3). Karakteristične lezije su neovaskularizacija makule i geografska atrofija (4). Glavni promjenjivi čimbenik rizika razvoja uznapredovalog SMD-a je pušenje (1). Starija dob ( $\geq 65$  godina), sjevernoeuropsko podrijetlo i obiteljska anamneza su nepromjenjivi čimbenici rizika kod uznapredovalog oblika (1). Osim toga, SMD na jednom oku povećava vjerojatnost da će se SMD razviti na drugom oku (1). Općenito, muškarci i žene imaju sličnu učestalost SMD-a (1). Od ostalih čimbenika rizika treba spomenuti hipertenziju i hiperlipidemiju (1). SMD se može klasificirati u dvije vrste: suhi SMD i vlažni (eksudativni) SMD, ovisno o postojanju neovaskularizacije i nakupljanju tekućine u makularnom području (5). Prema veličini i vrsti područja druza, rani SMD može se kategorizirati u tri tipa: blagi SMD, umjereni SMD i teški SMD (5). Kasni SMD može se klasificirati kao geografska atrofija ili neovaskularni SMD i može se definirati pojavom atrofije, stvaranjem novih krvnih žila u retini, odvajanjem pigmentnog epitela (5). Suhi SMD karakterizira polagani progresivni gubitak vidne funkcije, zbog propadanja koriokapilarisa, atrofičnog gubitka vanjske mrežnice te poremećaja i eventualne smrti fotoreceptorskog sloja (1). Iako neovaskularna bolest pogađa samo oko 20% bolesnika s SMD-om, ovaj je klinički oblik odgovoran za približno 90% teškog središnjeg gubitka vida uzrokovanog SMD-om (1). Patogeneza vlažnog SMD-a uključuje regrutiranje imunoloških stanica na oštećenu makulu i izlučivanje proupalnih i proangiogenih citokina, osobito vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) (1). Novonastale krvne žile propuštaju tekućinu, remete i oštećuju sloj fotoreceptora i oštećuju vid (1). Ako se ne liječi, ova subretinalna eksudacija dovodi do fibroze i atrofije makule i nepovratnog gubitka središnjeg vida za samo nekoliko mjeseci (1).

## **1.2. Intravitrealna terapija u liječenju senilne makularne degeneracije**

Antagonisti faktora rasta vaskularnog endotela (Anti-VEGF) najčešće se primjenjuju intravitrealnim injekcijama za liječenje očnih patologija poput SMD, edem makule u dijabetesu, proliferativna dijabetička retinopatija i okluzija retinalnih žila (6). Anti-VEGF agensi, posebno bevacizumab, uvedeni su u onkologiju s ciljem da inhibiraju tumorom izazvanu angiogenezu koja hrani neoplastična tkiva (6). U oku VEGF uglavnom proizvode vaskularne endotelne stanice ili periciti, a također i retinalni neuroni i astrociti, Müllerove stanice, retinalni pigmentni epitel i nepigmentirani cilijarni epitel (7). Povećana transkripcija VEGF-a i pojačana regulacija angiogeneze služe za obnovu opskrbe kisikom i hranjivim tvarima za tkiva pogođena hipoksijom (7). Osim angiogeneze, upala također može biti uključena u razvoj i napredovanje očnih bolesti (7). Iz tih razloga, anti-VEGF terapija predstavlja kvalitetno rješenje protiv neovaskularnog SMD-a, komplikacija dijabetičke retinopatije i okluziju retinalne vene (7). Sredstva koja se primjenjuju za oftalmološke indikacije isporučuju se lokalno u očnu jabučicu u puno manjim količinama (6). Osim spomenutog bevacizumaba, u svrhu intravitrealne terapije najčešće su korišteni ranibizumab (Lucentis), aflibercept (Eylea), brolucizumab (Beovu) te pripravci kortikosteroida (8). Pegaptanib, prvi anti-VEGF odobren u Europi 2006. za liječenje neovaskularnog SMD-a, povučen je 2014. nakon uvođenja drugih anti-VEGF (ranibizumaba 2007. i aflibercepta 2012.) koji su pokazali veću učinkovitost u poboljšanju vida (9). Godine 2015. bevacizumab, anti-VEGF odobren u onkologiji, dobio je preporuku za intravitrealnu upotrebu u SMD-u zbog svoje slične učinkovitosti i minimiziranog troška u usporedbi s drugim anti-VEGF lijekovima (9). Aflibercept je odobren za SMD u prosincu 2012., a zatim kasnije za okluziju središnje vene (rujan 2013.), dijabetički makularni edem (kolovoz 2014.), okluziju grane retinalne vene (veljača 2015.) i neovaskularizaciju rožnice (studeni 2015.) (10). Ranibizumab je odobren za liječenje SMD-a 2007. godine (10). U raznim fazama ispitivanja su i brojni novi anti-VEGF agensi, a tržište ovih lijekova predstavlja najbrže rastuću skupinu lijekova u oftalmologiji.

### **1.2.1. Postupak i protokol primjene intravitrealne terapije**

Protokol ubrizgavanja standardiziran je od objavljivanja smjernica za postupak intravitrealne terapije od strane Kraljevskog koledža oftalmologa 2009., a zatim revidiranih 2019. (11). Ovaj protokol podrazumijeva aplikaciju lijeka u operativnim salama ili eventualno „čistim prostorijama“, svakako ne u običnim ambulancama. Periokularno područje pere se prije

aplikacije 10%tnim povidon-jodidom, dok se u konjunktivalnu vrećicu ukapava 5% povidon-jodidom, s preporučenim vremenom stajanja od najmanje 50 sekundi (11). Zbog prirodnog tijeka makularnih bolesti, intravitrealna terapija mora se ponavljati u različitim razmacima ovisno o prihvaćenom protokolu liječenja tijekom nekoliko mjeseci do nekoliko godina(11). Tako neki pacijenti prime i više od 50 intravitrealnih injekcija u isto oko (11).

### **1.2.2. Povidon-jodid i njegova primjena i učinci kod intravitrealne terapije**

Postoperativni endoftalmitis tipično je uzrokovan bakterijskom florom konjunktive pacijenta ili kontaminiranim otopinama i instrumentima (12). Povidon-jodid se koristi u cijelom svijetu zbog antimikrobnog djelovanja širokog spektra, nepostojanja rezistentnih bakterija na povidon-jodid i niske cijene (12). Za pranje površine oka, sigurne i visoko baktericidne koncentracije kreću se od 0,050 do 0,500% (12). Ponovljeno pranje površine oka s 0,250% povidon-jodom svakih 20-30 sekundi tijekom oftalmoloških operacija eliminira normalnu floru konjunktive, minimizirajući prolaz bakterija u intraokularni odjeljak, te je stoga korisno za prevenciju endoftalmitisa (12). Iako su intravitrealne injekcije općenito sigurne, infektivni endoftalmitis je rijetka, ali razorna komplikacija, a rizik od morbiditeta i gubitka vida zbog endoftalmitisa je visoka (13). Za liječenje endoftalmitisa dokazano je učinkovita koncentracija od 0,013%-0,027% i, uz to, nije toksičan za intraokularna tkiva (12). No neka su istraživanja pokazala da postoji mogućnost oštećenja epitela rožnice i simptoma nelagode na površini oka nakon intravitrealnih injekcija s povidon-jodid profilaksom (12).

### **1.3. Bolesti površine oka**

Očna površina sastoji se od različitih dijelova oka koje su strukturno i funkcionalno povezane kontinuiranim epitelom te zajedničkim živčanim, endokrinim, vaskularnim i imunološkim sustavom (14). To su suzne žlijezde, spojnica, vjeđe i rožnica (14).Njihovo oštećenje ili poremećaj funkcije označava bolest površine oka (14). Tu ubrajamo stanja kao što su blefaritis, disfunkcije Meibomovih žlijezda, bolest suhog oka, alergijske bolesti i mnoge druge (15). Svi su spomenuti poremećaji i bolesti učestali kod čovjeka današnjice, koji veliki dio vremena provodi pred različitim vrstama ekrana (15). Češće ćemo ih, svjedoče statistike, zabilježiti kod žena, a mogu biti povezane i s brojnim drugim čimbenicima poput uporabe pojedinih lijekova ili kao nuspojave nekih bolesti, primjerice dijabetesa ili bolesti štitnjače (15).

### **1.3.1. Suho oko**

Sindrom suhog oka kronična je upalna bolest površine oka (15). Tipični simptomi uključuju žarenje i svrbež, osjećaj pijeska, suzenje, crvenilo konjunktive, osjećaj stranog tijela i zamagljen vid (15). Uz nelagodu površine oka, često je popraćena povremenim zamućenjem vida i drugim potencijalnim oštećenjima površine oka (15). Pogoršanje ovih simptoma može se pojaviti tijekom čitanja, korištenja računala, vožnje noću i obavljanja različitih poslova. Sindrom suhog oka povezan je s nekoliko kliničkih markera, uključujući hiperosmolarnost suza, povišene upalne markere i pojačano suzenje (15). Sindrom suhog oka također je česta nuspojava kod pacijenata koji primaju ponovljene intravitrealne injekcije, a nerijetko se zanemaruje. (15) Razlikujemo dva tipa ovoga sindroma (16). Kod hiperevaporativnog oka dolazi do povećanog isparavanja suznog filma zbog nedostatka lipidnog sloja koji je isprekidan (16). S druge strane, hiposekrecijsko oko obilježeno je smanjenjem proizvodnje suza (16). Hiperevaporativni poremećaji i mješoviti oblici čine više od 80% slučajeva (16).

### **1.3.2. Dijagnostika bolesti površine oka**

Suvremeni dijagnostički postupak za bolest suhog oka zahtijeva, osim pažljivog uzimanja anamneze i pregleda, specifične testove za razlikovanje od drugih bolesti površine oka kao što su alergije i infekcije (15). Tu se provode testovi poput testa prekida suznog filma, fluoresceinski test, Schirmerov test sa ili bez anestezije te pregled rubova kapaka i otvora Meibomove žlijezde s izraženim Meibomovim sekretom (16). Dostupni su i upitnici za standardizirano prikupljanje anamneze kod sumnje na bolest suhog oka (npr. indeks bolesti očne površine [OSDI] ili utjecaj suhog oka na svakodnevni život ) (16).

### **1.4. Mogući utjecaj periaplikacijske primjene povidon – jodida na površinu oka**

Kao rezultat svog širokog spektra mikrobicidnog djelovanja, povidon-jodid se rutinski koristi u oftalmološkoj kirurgiji (17). Nije bilo izvješća o rezistenciji na povidon-jodid ili anafilaksiju s lokalnom oftalmičkom primjenom (17). Nerijetko se povidon-jodid povezuje s komplikacijama uključujući postoperativnu bol u oku, trajne defekte epitela rožnice i popratni rizik od keratitisa (17). Povidon-jodid može izazvati iritaciju rožnice sa znakovima suznog filma i abnormalnostima površine oka što dovodi do nelagode za pacijente, osobito nakon ponovljene uporabe (13). Pacijenti sve češće prijavljuju osjetljivost na lokalnu uporabu povidon-jodida (13).

**2. CILJEVI**

1. Odrediti stupanj površinskog oštećenja rožnice i promjene u suznom filmu nakon aplikacije bevacizumaba i primjene povidon jodida
2. Ispitati postoje li razlike između kvalitete suznog filma i površinskog sloja rožnice tretiranog i netretiranog oka
3. Ispitati postoje li subjektivne smetnje nastale nakon aplikacije lijeka i usporediti ih s netretiranim okom

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1. Ustroj

Istraživanje je prospektivno kohortno.

#### 3.2. Ispitanici

Trideset redovitih pacijenata iz Ambulante za stražnji segment oka osječkog KBC-a bilo je uključeno u istraživanje, a izabrani su pacijenti oba spola, stariji od 18 godina, oboljeli od eksudativnog SMD-a koji bi u svakom bi slučaju koristili ovaj lijek zbog svoje osnovne bolesti. Istraživanje obuhvaća oko u koje je apliciran bevacizumab, a kontrolnu skupinu čini drugo, netretirano oko. Isključeni su pacijenti koji primaju bevacizumab u oba oka, koji imaju bilo kakvu topičku terapiju u obliku kapi ili masti, oboljeli od glaukoma, oboljeli koji imaju bolesti rožnice, te oni kojima je na početku istraživanja utvrđena bolest suhog oka u sklopu neke sistemske bolesti kao što su autoimune, reumatske ili metaboličke bolesti.

#### 3.3 Metode

Svim ispitanicima se pri prijemu na zahvat, a prije aplikacije bevacizumaba, 1 dan, 7 dana i 1 mjesec nakon aplikacije bevacizumaba napravio Schirmer test koji mjeri bazalnu sekraciju suza na oba oka kako bi se isključilo suho oko. U navedenim vremenima proveo se kompletan oftalmološki pregled za biomikroskopom i mjerenje očnog tlaka aplanacijskom tonometrijom. Tijekom pregleda učinjen je test prekida suznog filma (TBUT) kako bi se utvrdila kvaliteta. Ispitani su pacijenti, dan prije i na sam dan unosa, te u vremenskim razdobljima od dana poslije, tjedna i mjeseca ispunili OSDI (engl. *Ocular surface disease index*) upitnik. Prije samog zahvata obavljena je aseptička priprema pranjem operacijskog polja povidon jodidom – 10 postotnom otopinom proizvođača Betadin, Alkaloid Skopje. Aseptička priprema obuhvatila je i ispiranje spojnične vrećice otopinom povidon jodida u koncentraciji od 5 posto. Slijedeći standardni protokol za intravitrealnu primjenu bevacizumaba, doze su pripremljene u aseptičkoj komori ljekarne u bolnici. Istom smo prilikom unijeli dozu bevacizumaba od 1.25mg u 0.05 ml. U operacijskoj dvorani, u primjerenim uvjetima, obavljen je intravitrealni unos lijeka od limbusa u donjem temporalnom kvadrantu bulbarne spojnice injekcijom i to sterilnom iglom 27-gaugea 3-4

mm. Cijeli se zahvat izvodi u kapljičnoj anesteziji tetrakainskim kapima koje se kapaju u spojničnu vrećicu prije i tijekom zahvata. Stupanj podražaja, procijenjen ovisno o crvenilu, utvrđivali smo pregledom na biomikroskopu. U ispitivanju su sudjelovale dvije osobe koje su ocijenjivale jačinu podražaja te ga gradirale sukladno jačini. Na sličan način, dvije su osobe procjenu bojanja obavljali uzimajući u obzir površinu zahvaćene rožnice i količinu bojanja.

#### **3.3.1 OSDI upitnik (engl. *Ocular surface disease index*)**

OSDI upitnik istražuje različite perspektive simptoma površinskih bolesti oka, uključujući učestalost, prepoznavanje uzročnika i utjecaj na kvalitetu života. Upitnik čine tri dijela: koliko se često pojavljuju karakteristični simptomi poput osjećaja „pijeska“ u očima, osjetljivost na svjetlo i zamagljen vid; pitanja o stupnju izvođenja pojedinih aktivnosti (čitanje, vožnja noću, gledanje televizije) i utjecaj okoline na površinu oka (vjetar, niska vlažnost i klimatizacija). Ispitanici zaokružuju broj na skali od 0 do 4. Sedmodnevna stalna prisutnost simptoma obilježava se s 4, a s 0 se vrednuje kada simptoma nema. Rezultati tri pododjeljka se zbrajaju, množe s 25 i dijele s brojem pitanja na koja je odgovoreno kako bi se izračunao konačni OSDI rezultat (na ljestvici od 0 do 100). Na temelju tog rezultata, pacijenti se mogu kategorizirati kao oni s normalnom površinom oka (0-12 bodova) ili kao oni s blagom (13-22 boda), umjerenom (23-32 boda) ili teškom (33-100 bodova) bolesti površine oka.

#### **3.3.2 Test prekida suznog filma (engl. *tear break up time test*)**

Testom prekida ispituje se kakvoća suznog filma. Prvi je korak u oko ukapati fluoresceinsku otopinu, a zatim ukloniti višak tekućine iz oba oka (18). Pacijent zatim pravi najmanje tri do pet punih treptaja (18). Vrijeme pucanja suznog filma određuje se na biomikroskopu uz kobaltno svjetlo (18). Pouzdan nalaz je tipična pojava difuzno razbacanih i višestrukih tamnih pukotina u suznom filmu. Ukoliko suzni film puca u vremenu od 10 sekundi i dulje, to se smatra normalno vrijednošću. Kraće vrijeme pucanja, od 5 do 9 sekundi, opisuje se kao granična vrijednost za bolest suhog oka. Ako je to vrijeme kraće od 5 sekundi, dijagnoza je definitivno – bolest suhog oka (19).

#### 3.3.3 Schirmerov test

Bazalna sekrecija suza može odrediti Schirmerovim testom pri čijoj primjeni rabimo filter papirnatu traku. Za potrebe provedbe mjerenja, ispitaniku se u oko ukapa lokalni anestetik. U donju vjeđu, u lateralnu trećinu, postavimo mjernu traku i tamo je držimo 5 minuta nakon čega se očita koliko je trake navlaženo. Navlažena duljina od 10 i više milimetara smatra se normalnom (18-19). Test smo radili prije same aplikacije lijeka kako bismo isključili pacijente s hiposekrecijskim oblikom suhog oka.

#### 3.3.4 Test podražaja

Hiperemija je nespecifična reakcija s proširenjem konjunktivalnih žila izazvana različitim bolestima (20). Ona je važan dijagnostički podatak za infekciju ili upalu te se može koristiti za praćenje napredovanja bolesti i odgovora na liječenje (20). Uvedene su različite metode kliničke klasifikacije, od vrlo jednostavne binarne ljestvice (crveno ili necrveno) do usporedbe slika pacijentovih očiju s referentnim slikama (20). Klinička procjena može se dobiti na dva načina (20). Jedan je kromatičnost, a drugi je morfologija žila, kao što je površina koju zauzimaju žile, broj žila ili promjer i zavojitost žila u području interesa (20).

#### 3.3.5. Fluoresceinski test

Bojanje površine oka fluoresceinom (Fl test) klinički se koristi za pregled stabilnosti suznog filma i za procijenu integriteta epitela površine oka (21). Fluorescein se najčešće ukapava u oko pomoću papirnate trake impregnirane bojom ili malog volumena 0,5–2% tekućine (21). Boja, koja je otopljena u fiziološkoj otopini i stoga je hidrofilna, transportira se kroz bolestima promijenjene uske spojeve (21). Bojanje rupica rožnice zapravo su male površine skupljene boje u prostoru gdje stanica nedostaje (21). Otuda i naziv točkasta epitelna erozija (21).



#### **3.4. Statističke metode**

Kategorički podaci su predstavljeni apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele numeričkih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Kontinuirani podaci su opisani medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike prema mjerenjima liječenog oka testirane su Friedmanovim testom (post hoc Conover), a između dva mjerenja Wilcoxonovim testom (uz iskazanu razliku i 95% raspon pouzdanosti). Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za analizu podataka korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.218 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2023) i IBM SPSS 23 (IBM Corp. Released 2015. Armonk, NY: IBM Corp.).

#### 4. REZULTATI

Istraživanje je provedeno na 30 bolesnika od kojih je 14 (47 %) muškaraca i 16 (53 %) je žena. Medijan dobi bolesnika je 77 godina u rasponu od najmanje 63 do najviše 86 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja bolesnika

Spol	
Muškarci	14 (47)
Žene	16 (53)
Dob bolesnika (godine)	
[Medijan (interkvartilni raspon)]	77 (73 – 81)

Nema značajnih razlika, dan prije zahvata, u vrijednostima SCHIRMER, TBUT i OSDI upitniku između kontrolnog i liječenog oka (Tablica 2).

Tablica 2. Razlike u vrijednostima SCHIRMER, TBUT i OSDI između kontrolnog i liječenog oka

	Medijan (interkvartilni raspon)		Razlika	95% raspon pouzdanosti	P*
	dan prije liječenja				
	Kontrolno oko	Liječeno oko			
SCHIRMER	12 (11 – 14)	12,5 (11 – 14)	0	-1 do 1	0,64
TBUT	12 (9 – 13)	10,5 (9 – 12)	0	-1 do 0	0,06
OSDI	26,04 (22,9 – 31,3)	26,04 (22,9 – 31,3)	0	-4,16 do 4,16	0,80

\*Wilcoxonov test

Dan prije zahvata, s obzirom na FI svi bolesnici imaju negativnu vrijednost, a također su i svi bez podražaja, bez obzira radi li se o kontrolnom oku ili liječenom oku.

Kod liječenog oka nema značajne razlike u vrijednostima TBUT s obzirom na točke mjerenja, no značajno su niže vrijednosti liječenog oka 1. (Wilcoxonov test,  $P = 0,04$ ) i 7. dan (Wilcoxonov test,  $P = 0,02$ ) poslije zahvata u odnosu na kontrolno oko (Tablica 3).

Tablica 3. Vrijednosti TBUT kontrolnog oka prije zahvata i liječenog oka prema točkama mjerenja

TBUT	Medijan (interkvartilni raspon)		$P^*$
	Kontrolno oko	Liječeno oko	
Dan prije zahvata	12 (9 – 13)	10,5 (9 – 12)	
1. dan poslije zahvata		11 (10 – 12)	0,83
7. dana poslije zahvata		10 (9 – 13)	
30. dana poslije zahvata		11 (9 – 13)	
Kontrolno oko vs. liječeno oko 1. dan poslije zahvata			<b>0,04<sup>†</sup></b>
Kontrolno oko vs. liječeno oko 7. dan poslije zahvata			<b>0,02<sup>†</sup></b>
Kontrolno oko vs. liječeno oko 30. dan poslije zahvata			0,23 <sup>†</sup>

\*Friedmanov test (post hoc Conover) (usporedba po mjerenjima liječenog oka); <sup>†</sup>Wilcoxonov test (usporedba kontrola vs. liječeno oko)

OSDI upitnik kod liječenog oka ima značajno niže vrijednosti dan prije zahvata u odnosu na 1. i 7. dan od zahvata, dok su 30. dan od zahvata značajno niže vrijednosti u odnosu na 1. i 7. dan (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ). U usporedbi s kontrolnim okom, značajno su više vrijednosti OSDI upitnika liječenog oka 1. (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) i 7. dan (Wilcoxonov test,  $P = 0,002$ ) poslije zahvata u odnosu na kontrolno oko (Tablica 4).

Tablica 4. Vrijednosti OSDI upitnika kontrolnog oka prije zahvata i liječenog oka prema točkama mjerenja

OSDI upitnik	Medijan (interkvartilni raspon)		<i>P</i> *
	Kontrolno oko	Liječeno oko	
Dan prije zahvata	26,04 (22,9 – 31,3)	26,0 (22,9 – 31,3)	
1. dan poslije zahvata		50,0 (43,8 – 58,3)	<b>&lt;0,001</b>
7. dana poslije zahvata		33,3 (27,2 – 43,8)	
30. dana poslije zahvata		25,0 (20,8 – 31,3)	
	Kontrolno oko vs. liječeno oko 1. dan poslije zahvata		<b>&lt;0,001</b> <sup>†</sup>
	Kontrolno oko vs. liječeno oko 7. dan poslije zahvata		<b>0,002</b> <sup>†</sup>
	Kontrolno oko vs. liječeno oko 30. dan poslije zahvata		0,35 <sup>†</sup>

\*Friedmanov test (post hoc Conover) (usporedba po mjerenjima liječenog oka); <sup>†</sup>Wilcoxonov test (kontrolno oko vs. liječeno oko)

<sup>‡</sup>na razini  $P < 0,05$  značajno su niže vrijednosti dan prije zahvata u odnosu na 1. i 7. dan od zahvata, dok su 30. dan od zahvata značajno niže vrijednosti u odnosu an 1. i 7. dan

Prema nalazu FI testa liječenog oka, vrijednosti FI prije zahvata značajno se razlikuju po svim točkama mjerenja (Test marginalne homogenosti, Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) osim u usporedbi dana prije zahvata i 30. dana poslije zahvata.

Ako uspoređujemo kontrolno i liječeno oko, FI nalaz se značajno razlikuje 1. (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) i 7. dana (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) u odnosu na kontrolno oko (Tablica 5).

Tablica 5. Razlike u raspodjeli ispitanika kontrolnog oka prije zahvata i liječenog oka prema točkama mjerenja

FI test	Broj / ukupno	Broj / ukupno liječenog oka			
	Kontrolno oko	Prije zahvata	1. dan poslije zahvata	7. dana poslije zahvata	30. dana poslije zahvata
FI negativno	30 / 30	30 / 30	1 / 30	10 / 30	27 / 30
FI +/-	0	0	3 / 30	19 / 30	3 / 30
FI pozitivno	0	0	26 / 30	1 / 30	0
		P* vrijednost			P vrijednost
Kontrolno oko vs. liječeno oko 1. dan poslije zahvata		<b>&lt;0,001</b>	Liječeno oko prije zahvata vs. 1. dan poslije zahvata		<b>&lt;0,001</b> *
Kontrolno oko vs. liječeno oko 7. dan poslije zahvata		<b>&lt;0,001</b>	Liječeno oko prije zahvata vs. 7. dan poslije zahvata		<b>&lt;0,001</b> *
Kontrolno oko vs. liječeno oko 30. dan poslije zahvata		0,08	Liječeno oko prije zahvata vs. 30. dan poslije zahvata		0,08*
			1. dan poslije zahvata vs. 7. dan nakon zahvata		<b>&lt;0,001</b> †
			1. dan poslije zahvata vs. 30. dan nakon zahvata		<b>&lt;0,001</b> *
			7. dan poslije zahvata vs. 30. dan nakon zahvata		<b>&lt;0,001</b> *

\*Test marginalne homogenosti; †Wilcoxonov test

Prema nalazu podražaja liječenog oka, jačina podražaja prije zahvata značajno se razlikuju po svim točkama mjerenja, osim u usporedbi liječenog oka prije zahvata i 30. dana poslije zahvata.

Uspoređujemo li kontrolno i liječeno oko s obzirom na podražaje, nalaz se značajno razlikuje 1. (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) i 7. dana (Test marginalne homogenosti,  $P = 0,001$ ) u odnosu na kontrolno oko (Tablica 5).

Tablica 6. Razlike u raspodjeli ispitanika prema jačini podražaja kontrolnog oka prije zahvata i liječenog oka prema točkama mjerenja

Podražaji	Broj	Broj / ukupno liječenog oka			
	Kontrolno oko	Prije zahvata	1. dan poslije zahvata	7. dana poslije zahvata	30. dana poslije zahvata
Bez	30 / 30	30 / 30	0	18 / 30	27 / 30
Blagi	0	0	14 / 30	10 / 30	3 / 30
Umjereni	0	0	15 / 30	2 / 30	0
Jaki	0	0	1 / 30	0	0
		P* vrijednost			P* vrijednost
Kontrolno oko vs. liječeno oko 1. dan poslije zahvata		<b>&lt;0,001</b>	Liječeno oko prije zahvata vs. 1. dan poslije zahvata		<b>&lt;0,001</b>
Kontrolno oko vs. liječeno oko 7. dan poslije zahvata		<b>0,001</b>	Liječeno oko prije zahvata vs. 7. dan poslije zahvata		<b>0,001</b>
Kontrolno oko vs. liječeno oko 30. dan poslije zahvata		0,08	Liječeno oko prije zahvata vs. 30. dan poslije zahvata		0,08
			1. dan poslije zahvata vs. 7. dan nakon zahvata		<b>&lt;0,001</b>
			1. dan poslije zahvata vs. 30. dan nakon zahvata		<b>&lt;0,001</b>
			7. dan poslije zahvata vs. 30. dan nakon zahvata		<b>0,005</b>

\*Test marginalne homogenosti

## 5. RASPRAVA

Istraživanje je provedeno na 30 pacijenata iz ambulante za stražnji segment oka, od kojih svi boluju od eksudativnog ili vlažnog oblika senilne makularne degeneracije. Učestala aplikacija intravitrealnih injekcija anti-VEGF agenasa može značajno utjecati na zdravlje površine oka. Postoje izvješća o akutnom oštećenju epitela rožnice i simptoma nelagode na površini oka nakon intravitrealnih injekcija s profilaksom povidon-jodidom (22). Osim na rožnicu, ukapavanje povidon jodida također izaziva smanjenje kvalitete suznog filma (23).

U ovom istraživanju sudjelovalo je 30 ispitanika od kojih je 14 (47 %) muškaraca i 16 (53 %) žena. Medijan za dob ispitanika iznosi 77 godine (interkvartilnog raspona 73 do 81 godina) u rasponu 42 do 87 godina.

Dan prije liječenja medijan rezultata OSDI upitnika za kontrolno oko iznosio je 26,04 (interkvartilnog raspona 22,9 do 31,3), medijan vrijednosti Schirmerova testa iznosio je 12 milimetara (interkvartilnog raspona 11 do 14 milimetara), a medijan testa prekida suznog filma (TBUT) iznosio je 12 sekundi (interkvartilnog raspona 9 do 13 sekundi). Medijan rezultata OSDI upitnika za liječeno oko iznosio je 26,04 (interkvartilnog raspona 22,9 do 31,3), medijan vrijednosti Schirmerova testa iznosio je 12,5 milimetara (interkvartilnog raspona 11 do 14 milimetara), a medijan testa prekida suznog filma (TBUT) iznosio je 10,5 sekundi (interkvartilnog raspona 9 do 13 sekundi). Nema značajnih razlika, dan prije zahvata, u vrijednostima SCHIRMER, TBUT i OSDI upitnika između kontrolnog i liječenog oka.

Dan prije zahvata medijan testa prekida suznog filma (TBUT) za kontrolno oko iznosio je 12 sekundi (interkvartilnog raspona 9 do 13 sekundi), a liječeno oko 10,5 sekundi (interkvartilnog raspona 9 do 12 sekundi). Prvi dan poslije zahvata medijan liječenog oka iznosio je 11 (interkvartilnog raspona 10 do 12). Tjedan dana nakon zahvata medijan liječenog oka iznosio je 10 (interkvartilnog raspona 9 do 13). Mjesec dana nakon zahvata medijan liječenog oka iznosio je 11 (interkvartilnog raspona 9 do 13). Kod liječenog oka nema značajne razlike u vrijednostima TBUT s obzirom na točke mjerenja, no značajno su niže vrijednosti liječenog oka 1. (Wilcoxonov test,  $P = 0,04$ ) i 7. dan (Wilcoxonov test,  $P = 0,02$ ) poslije zahvata u odnosu na kontrolno oko.

Sve dane tokom liječenja medijan rezultata OSDI upitnika za kontrolno oko iznosio je 26,04 (interkvartilnog raspona 22,9 do 31,3). Dan prije liječenja medijan rezultata upitnika za liječeno oko iznosio je 26,0 (interkvartilnog raspona 22,9 do 31,3) Prvi dan nakon zahvata medijan rezultata OSDI upitnika za liječeno oko iznosio je 50,0 (interkvartilnog raspona 43,8 do 58,3). Tjedan dana nakon zahvata medijan rezultata testa za liječeno oko iznosio je 33,3 (interkvartilnog raspona 27,2 do 43,8). Mjesec dana nakon zahvata medijan rezultata OSDI upitnika za liječeno oko iznosio je 25,0 (interkvartilnog raspona 20,8 do 31,3). Upitnik kod liječenog oka ima značajno niže vrijednosti dan prije zahvata u odnosu na 1. i 7. dan od zahvata, dok su 30. dan od zahvata značajno niže vrijednosti u odnosu na 1. i 7. dan (Friedmanov test,  $P < 0,001$ ). U usporedbi s kontrolnim okom, značajno su više vrijednosti OSDI upitnika liječenog oka 1. (Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) i 7. dan (Wilcoxonov test,  $P = 0,002$ ) poslije zahvata u odnosu na kontrolno oko.

Testovi provedeni na kontrolnom oku nisu pokazali značajne promjene u ispitivanom razdoblju dok je kod liječenog oka, najviše promjena u OSDI upitniku i TBUT testu bilo u ispitivanom razdoblju nakon aplikacije lijeka unutar 7 dana, dok je nakon mjesec dana došlo do povlačenja smetnji. Ispitanici su najviše subjektivnih smetnji imali jedan i sedam dana nakon aplikacije lijeka i primjene povidon-jodida.

Rezultate poput naših imao je i istraživački tim Kiyat i suradnici. U njihovom je istraživanju sudjelovalo 30 pacijenata. Proučavali su suho oko i disfunkciju Meibomovih žlijezda u bolesnika s neovaskularnom makularnom degeneracijom povezanom sa starenjem liječenih intravitrealnim injekcijama. Prisutnost suhog oka procijenjena je pomoću testa prekida suznog filma, Schirmer 1 testa, Oxfordove ljestvice i indeksa bolesti očne površine (OSDI). Budući da se liječenje intravitrealnim injekcijama i antiseptičke mjere moraju ponavljati, površina oka suočava se s većom upalom, što može izazvati sindrom suhog oka. U ovoj studiji utvrđeno je da su Schirmer 1 mjerenja i TBUT mjerenja niža, a OSDI rezultati viši u očima liječenim s najmanje šest intravitrealnih injekcija u usporedbi sa zdravim neliječenim očima, ali razlike nisu bile statistički značajne. Njihov zaključak je bio da višestruki čimbenici kao što su povidon-jod i konzervansi u topikalnim kapima za oči mogu uzrokovati upalu koja dovodi do oštećenja površine oka kod pacijenata liječenih višestrukim intravitrealnim injekcijama (24). Do istog zaključka došli su i u sličnoj studiji u kojoj su analizirali očnu površinu kod 21 pacijenta sa senilnom makularnom degeneracijom (SMD) i 28 pacijenata sa dijabetičkim makularnim edemom (DME) kod kojih je korištena topikalna primjena povidon-joda i antibiotika s ponovljenim intravitrealnim injekcijama. OSDI rezultati bili su značajno



viši u skupini koja je primala intravitrealnu injekciju u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $P=0,004$ ,  $P<0,001$ ,  $P<0,001$ ). Test prekida suznog filma i vrijeme neinvazivnog testa prekida suznog filma bilo je značajno niže u skupini koja je primala intravitrealnu injekciju u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $P<0,001$ ,  $P<0,001$ ). Nije bilo značajne razlike između SMD i DME skupina za ove parametre (25).

S druge strane, Ulutas i Yener proveli su studiju kako bi se istražili dugoročni učinci intravitrealnih injekcija antivaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) na parametre površine oka i prednjeg segmenta. Provedena je usporedba liječenog oka i drugog zdravog oka. Studijska skupina uključivala je pacijente koji su primili najmanje tri intravitrealne injekcije anti-VEGF sredstava (bevacizumab, ranibizumab ili aflibercept) za retinalne vaskularne poremećaje. Svi ispitanici su tretirani samo na jednom oku. U ovu studiju uključeno je 49 pacijenata koji su bili podvrgnuti redovitoj intravitrealnoj injekciji u 1 oko. Prosječna dob bila je  $63,85\pm 9,8$  godina (raspon: 29-86 godina). Nedostatak promjena u Schirmer 1 testu, TBUT i Oxford Grading Scale pokazao je da intravitrealna injekcija nije imala utjecaja na razvoj suhog oka (26).

Prema nalazu FI testa liječenog oka, vrijednosti FI prije zahvata značajno se razlikuju po svim točkama mjerenja (Test marginalne homogenosti, Wilcoxonov test,  $P < 0,001$ ) osim u usporedbi dana prije zahvata i 30. dana poslije zahvata.

Ako uspoređujemo kontrolno i liječeno oko, FI nalaz se značajno razlikuje 1. (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) i 7. dana (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) u odnosu na kontrolno oko (Tablica 5).

Prema nalazu podražaja liječenog oka, jačina podražaja prije zahvata značajno se razlikuju po svim točkama mjerenja, osim u usporedbi liječenog oka prije zahvata i 30. dana poslije zahvata.

Uspoređujemo li kontrolno i liječeno oko s obzirom na podražaje, nalaz se značajno razlikuje 1. (Test marginalne homogenosti,  $P < 0,001$ ) i 7. dana (Test marginalne homogenosti,  $P = 0,001$ ) u odnosu na kontrolno oko (Tablica 5).

Svakako se postavlja pitanje moguće potrebe ukapavanja umjetnih suza i ostalih očnih lubrikanata, gelova u pomoći pri prevenciji nuspojava korištenja povidon jodida i značajnih subjektivnih smetnji koje su osobito izražene u prvih 7 dana nakon aplikacije lijeka.

## 6. ZAKLJUČAK

Temeljem provedenog istraživanja i dobivenih rezultata može se zaključiti da topička primjena povidon-jodida tijekom aplikacije intravitrealnih injekcija dovodi do:

1. Subjektivnih smetnji u smislu žuljanja, nelagode i smetnji vida koje se kvantitativno izražavaju povišenim OSDI indeksom, a najjače su izražene do sedam dana nakon aplikacije povidon-jodida
2. Pojačanog oštećenja epitela rožnice i pozitivnim Fl testom nakon uporabe povidon-jodida
3. Naglašenim podražajem koji se javlja najviše do sedam dana nakon aplikacije lijeka
4. Poremećenog i sniženog TBUT testa kod ispitivanog oka, najviše do sedam dana nakon aplikacije povidon-jodida

Obzirom na učestalost ponavljanja intravitrealne terapije i mogućeg opetovanog i dugoročnog štetnog djelovanja povidon-jodida potrebno je i duže praćenje ovakvih ispitanika u duljim prospektivnim studijama.

## 7. SAŽETAK

**Ciljevi istraživanja:** Odrediti stupanj površinskog oštećenja rožnice i promjene u suznom filmu nakon aplikacije bevacizumaba i primjene povidon jodida; ispitati razlike između kvalitete suznog filma i površinskog sloja rožnice tretiranog i netretiranog oka; utvrditi objektivne smetnje nastale nakon aplikacije lijeka i usporediti ih s netretiranim okom.

**Ustroj studije:** Prospektivno kohortno istraživanje

**Ispitanici i metode:** U istraživanje je bilo uključeno trideset redovitih pacijenata oboljelih od eksudativnog SMD. U zadanim razdobljima obavljao se oftalmološki pregled biomikroskopom i mjerio očni tlak aplanacijskom tonometrijom uz test prekida suznog filma i ispunjavanje OSDI upitnika.

**Rezultati:** Dan prije zahvata, pacijenti imaju negativnu FI vrijednost i nema podražaja u oba oka. Značajno su niže vrijednosti TBUT testa liječenog oka prvi i sedmi dan poslije zahvata u odnosu na kontrolno oko. OSDI upitnik kod liječenog oka bilježi značajno niže vrijednosti dan prije zahvata u odnosu na prvi i sedmi, dok su trideseti dan od zahvata značajno niže vrijednosti u odnosu na prethodne kontrolne. Prema nalazu FI testa liječenog oka, vrijednosti FI prije zahvata značajno se razlikuju po svim točkama mjerenja osim u usporedbi dana prije i tridesetog dana poslije zahvata.

**Zaključak:** Topička primjena povidon-jodida tijekom aplikacije intravitrealnih injekcija dovodi do subjektivnih problema, nelagode i smetnji vida koje se kvantitativno izražavaju povišenim OSDI indeksom, a najjače su izražene do sedam dana nakon aplikacije lijeka nakon čije uporabe bilježimo pojačano oštećenja epitela rožnice, naglašeni podražaj te poremećeni i sniženi TBUT test kod ispitanog oka, najviše sedam dana nakon aplikacije.

**Ključne riječi:** anti-VEGF agensi, fluoresceinski test, OSDI, povidon jodid, senilna makularna degeneracija

## 8. SUMMARY

**Aim:** To determine the degree of corneal surface damage and changes in the dry film after the application of bevacizumab and the application of povidone iodide; to examine the differences between the quality of the tear film and the surface layer of the cornea of treated and untreated eyes; determine the objective disturbances caused after the application of the drug and compare them with the untreated eye.

**Study type:** Prospective cohort study

**Participants and methods:** Thirty regular patients suffering from exudative SMD were included in the study. In the specified periods, an ophthalmological examination was performed with a biomicroscope and the eye pressure was measured by applanation tonometry along with a tear film break test and filling in the OSDI questionnaire.

**Results:** The day before the procedure, patients have a negative FI value and no stimuli in both eyes. The TBUT test values of the treated eye were significantly lower on the first and seventh day after the procedure compared to the control eye. The OSDI questionnaire in the treated eye records significantly lower values the day before the procedure compared to the first and seventh, while on the thirtieth day after the procedure the values are significantly lower compared to the previous controls. According to the results of the FI test of the treated eye, the FI values before the procedure are significantly different at all measurement points, except for the comparison of the day before and the thirtieth day after the procedure

**Conclusion:** Topical application of povidone-iodide during the application of intravitreal injections leads to subjective problems, discomfort and visual disturbances that are quantitatively expressed by an elevated OSDI index, and are most pronounced up to seven days after the application of the drug, after which we note increased damage to the corneal epithelium, a pronounced stimulus and disturbed and decreased TBUT test in the examined eye, at most seven days after application.

**Key words:** senile macular degeneration, OSDI, anti-VEGF agents, povidone-iodide, fluorescein test

**9. LITERATURA**

1. Flores R, Carneiro Â, Vieira M, Tenreiro S, Seabra MC. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica*. 2021;244(6):495–511.
2. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Jul 20;117(29–30):513–20
3. Fleckenstein M, Keenan TDL, Guymer RH, Chakravarthy U, Schmitz-Valckenberg S, Klaver CC, et al. Age-related macular degeneration. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 May 6;7(1):31.
4. Keenan TDL, Cukras CA, Chew EY. Age-Related Macular Degeneration: Epidemiology and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1256:1–31.
5. Cho YK, Park DH, Jeon IC. Medication Trends for Age-Related Macular Degeneration. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 31;22(21):11837.
6. Porta M, Striglia E. Intravitreal anti-VEGF agents and cardiovascular risk. *Intern Emerg Med*. 2020 Mar;15(2):199–210.
7. Fogli, S., Del Re, M., Rofi, E., Posarelli, C., Figus, M., & Danesi, R. (2018). Clinical pharmacology of intravitreal anti-VEGF drugs. *Eye*, 32(6), 1010-1020. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0021-7>
8. S. Kamjoo, T. Leng, A. Barash, K. Tripathy, J. Hsu, J. I. Lim. *Intravitreal Injections*. 2022.
9. Billioti de Gage S, Bertrand M, Grimaldi S, Zureik M. Intravitreal anti-VEGF use in France: a cross-sectional and longitudinal Nationwide observational study. *Acta Ophthalmol*. 2022 Mar;100(2):e502–11.
10. Kristiansen IS, Haugli Bråten R, Jørstad ØK, Moe MC, Sæther EM. Intravitreal therapy for retinal diseases in Norway 2011–2015. *Acta Ophthalmol*. 2020 May;98(3):279–85.

11. Verrecchia S, Chiambaretta F, Kodjikian L, Nakouri Y, El Chehab H, Mathis T, et al. A prospective multicentre study of intravitreal injections and ocular surface in 219 patients: IVIS study. *Acta Ophthalmol.* 2021 Dec;99(8):877–84.
12. Shimada H, Nakashizuka H, Grzybowski A. Prevention and Treatment of Postoperative Endophthalmitis Using Povidone-Iodine. *Curr Pharm Des.* 2017;23(4):574–85.
13. Mulcahy LT, Schimansky S, Fletcher E, Mohamed Q. Post-injection endophthalmitis rates with reduced povidone-iodine prophylaxis in patients with self-reported iodine sensitivity. *Eye (Lond).* 2021 Jun;35(6):1651–8.
14. Pellegrini M, Senni C, Bernabei F, Cicero AFG, Vagge A, Maestri A, et al. The Role of Nutrition and Nutritional Supplements in Ocular Surface Diseases. *Nutrients.* 2020 Mar 30;12(4):952.
15. Laude A, Lim JW, Srinagesh V, Tong L. The effect of intravitreal injections on dry eye, and proposed management strategies. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:1491–7.
16. Messmer EM. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2015 Jan 30;112(5):71–81; quiz 82.
17. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol.* 2018 Jan;29(1):19–32.
18. Mandić Z i sur. *Oftalmologija.* 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
19. Bušić M, Kuzmanović Elabjer B, Bosnar D. *Seminari ophtalmologica.* 3. izd. OsijekZagreb: Cerovski d.o.o.; 2014
20. Park IK, Chun YS, Kim KG, Yang HK, Hwang JM. New Clinical Grading Scales and Objective Measurement for Conjunctival Injection. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Aug 5;54(8):5249.
21. Begley C, Caffery B, Chalmers R, Situ P, Simpson T, Nelson JD. Review and analysis of grading scales for ocular surface staining. *The Ocular Surface.* 2019 Apr;17(2):208–20.

22. Pastor-Pascual F, Pastor-Pascual R, Gálvez-Perez P, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R. Use of Artificial Tears in Patients Undergoing Treatment with Anti-VEGF Intravitreal Injections. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:3959–72.
23. Oliverio GW, Spinella R, Postorino EI, Inferrera L, Aragona E, Aragona P. Safety and Tolerability of an Eye Drop Based on 0.6% Povidone-Iodine Nanoemulsion in Dry Eye Patients. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2021 Mar;37(2):90–6.
24. 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 Jun 29;52(3):157–61.
25. Polat OA, Çetinkaya Z, Evereklioğlu C, Karaca Ç, Erkiliç K. Effect of Repeated Topical Povidone-Iodine and Antibiotic Applications on Meibomian Glands and Ocular Surface Parameters in Patients With Repeated Intravitreal Injections. *Eye Contact Lens.* 2021 Dec 1;47(12):651–4.
26. Ulutas HG, Yener NP. Effects of Intravitreal Injection on Ocular Surface and Anterior Segment Parameters. *Beyoglu Eye J.* 2021;6(2):84–9.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODACI

Loren Bajto

Medicinski fakultet Osijek

J.Huttlera 4, 31 000

### OSOBNI PODACI

Datum i mjesto rođenja: 9.11. 1996. Zagreb

Adresa: Našička 13 , 31 000 Osijek

Telefon: 091 985 7377

Email: lbajto@mefos.hr ; loren.bajto@gmail.com

### OBRAZOVANJE

2015. - 2023. : Studij medicine, Medicinski fakultet Osijek, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

2011. - 2015. Isusovačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Osijeku

2003.- 2011. Osnovna škola Ivana Filipovića Osijek



**11. PRILOZI**

Prilog 1. OSDI (engl. *Ocular surface disease index*) upitnik

Prilog 1. OSDI (engl. *Ocular surface disease index*) upitnik

**UPITNIK**

Dob: \_\_\_\_\_

Spol: \_\_\_\_\_

Jeste li u proteklih tjedan dana imali neki od sljedećih simptoma?

	Stalno	Veći dio	Polovicu	Ponekad	Nikad
	vremena		vremena		
<b>1. Nelagodu u očima prilikom gledanja u svjetlo?</b>	4	3	2	1	0
<b>2. Osjećaj "prašine" u očima?</b>	4	3	2	1	0
<b>3. Osjećaj boli ili suhoće u očima?</b>	4	3	2	1	0
<b>4. Zamagljen vid?</b>	4	3	2	1	0
<b>5. Oslabljen vid?</b>	4	3	2	1	0

Jeste li u proteklih tjedan dana imali smetnje koje su vas ograničavale u nekoj od sljedećih aktivnosti?

	Stalno	Veći dio	Polovicu	Ponekad	Nikad
	vremena		vremena		
<b>6. Čitanju?</b>	4	3	2	1	0
<b>7. Vožnji po noći?</b>	4	3	2	1	0
<b>8. Korištenju računala, laptopa ili bankomata?</b>	4	3	2	1	0
<b>9. Gledanju televizora?</b>	4	3	2	1	0

Jeste li u proteklih tjedan dana osjetili nelagodu u očima u nekoj od sljedećih situacija?

	Stalno	Veći dio	Polovicu	Ponekad	Nikad
	vremena		vremena		
<b>10. Prilikom vjetrovitog vremena?</b>	4	3	2	1	0
<b>11. Na mjestima ili u prostorijama sa suhim zrakom?</b>	4	3	2	1	0
<b>12. U klimatiziranim prostorijama?</b>	4	3	2	1	0

