

COVID-19 Karantina Sürecinin Diyabetik Makula Ödemi Tedavisine Etkileri

Serdar BİLİCİ  , Neriman SELÇUK , Tuba GÜLTEKİN-EROL , Suat Hayri UĞURBAŞ 

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Bu çalışma Türk Oftalmoloji Derneği 55. Ulusal Kongresi, 3-7 Kasım 2021, Antalya, Türkiye'de sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Bu makaleye yapılacak atıf: Bilici S ve ark. COVID-19 karantina sürecinin diyabetik makula ödemi tedavisine etkileri. Turk J Diab Obes 2023;2: 122-127.

ÖZ

Amaç: COVID-19 pandemisi nedeniyle tedaviye verilen aranın diyabetik makula ödemi (DMÖ) olgularındaki anatomik ve fonksiyonel etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: COVID-19 nedeniyle anti-vasküler büyüme faktörü (VEGF) tedavisine ara verilen DMÖ olguları çalışmaya dahil edildi. Olguların yaş, cinsiyet, tedaviye verilen ara süresi ve tekrar tedavi sonrası enjeksiyon sayısı ile takip süresi kaydedildi. Karantina öncesi son vizitleri (V0), karantina sonrası ilk (V1) ve son vizitlerindeki (V2) görme keskinlikleri (GK) ve optik koherans tomografi ile santral makula kalınlığı (SMK) değerlendirildi. Olgular tedaviye verilen ara süresine göre 18 hafta ve altı (Grup-1) ile 18 hafta üzeri (Grup-2) olarak alt gruplara ayrıldı ve analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalaması 63,1 yıl (42-80 yıl arası) olan 89 olgunun 89 gözü dahil edildi. Pandemi sürecinde tedaviye verilen ara ortalaması 21,03 hafta (12-48 hafta) olarak saptandı. Tekrar tedaviye başlanan olguların ortalama takip süresi 31,2 hafta (8 - 52 hafta) olup bu süreç içerisinde ortalama 2,98 (1-8) anti-VEGF tedavi uygulanmıştı. Tüm grupta V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,64, 0,64 ve 0,63 LogMAR (p=0,168), ortalama SMK değerleri sırasıyla 383,06, 434,82 ve 373,27 mikron (p<0,001) bulunmuştur. Grup 1'de V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,53, 0,50 ve 0,52 LogMAR (p=0,263); ortalama SMK değerleri sırasıyla 358,72, 386,59 ve 389,70 mikron (p=0,056) olarak bulunmuştur. Grup 2'de V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla 0,78, 0,83 ve 0,74 LogMAR (p=0,176); ortalama SMK değerleri sırasıyla 409,09, 486,42 ve 355,70 (p<0,001) olarak bulunmuştur.

Sonuç: DMÖ olgularında Anti-VEGF tedavisinde gecikme süresi arttıkça SMK'de kötüleşme izlenirken, kısa dönemde tekrar tedaviye başlanmasıyla GK'de bir kötüleşme olmadan SMK değerlerinde düzelme elde edilmiştir. Bu sonuç, olgulara daha önce uygulanan anti-VEGF tedavinin kısa dönemli tedavi gecikmelerinde koruyucu olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Anti-vasküler büyüme faktörü, COVID-19, Diyabetik makula ödemi, Optik koherans tomografi

Effects of COVID-19 Lockdown on Diabetic Macular Edema Treatment

ABSTRACT

Aim: Evaluating the anatomical and functional effects of delay in diabetic macular edema treatment due to the COVID-19 lockdown.

Material and Methods: DME cases of which anti-vascular growth factor (VEGF) treatment was interrupted due to COVID-19 lockdown were included in the study. Age, gender, interval time of the treatment delay, number of injections after retreatment and follow-up period were recorded. Visual acuity (VA) and central macular thickness (CMT) of the participants at the last visit before the lockdown (V0), the first (V1) and the last (V2) visit after the lockdown were evaluated. The cases were divided into subgroups based on delay in treatment: 18 weeks or less (Group-1) and over 18 weeks (Group-2).

Results: 89 eyes of 89 patients with average age of 63.1 (42-80) were included in the study. The average delay in the treatment during the pandemic period was 21.03 (12-48) weeks. The average follow-up period after the initiation of retreatment was 31.2 (8-52) weeks, and an average of 2.98 (1-8) anti-VEGF treatments were carried out during this period. The mean VA of V0, V1 and V2 visits of the whole

ORCID: Serdar Bilici / 0000-0003-1346-0850, Neriman Selçuk / 0000-0003-3175-0149, Tuba Gültekin-Erol / 0000-0001-8712-9170, Suat Hayri Uğurbaş / 0000-0002-8992-8838

Yazışma Adresi / Correspondence Address:

Serdar BİLİCİ

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
Tel: 0 (372) 261 20 25 • E-posta: drserdarbilici@gmail.com

DOI: 10.25048/tudod.1252096

Geliş tarihi / Received : 17.02.2023

Revizyon tarihi / Revision : 07.05.2023

Kabul tarihi / Accepted : 24.07.2023

group were determined as 0.64, 0.64, and 0.63 LogMAR ($p=0.168$), respectively, the mean CMT values were found as 383.06, 434.82, and 373.27 microns ($p<0.001$), respectively. The mean VA of V0, V1 and V2 visits were 0.53, 0.50 and 0.52 LogMAR ($p=0.263$) in Group 1 and, 0.78, 0.83 and 0.74 LogMAR ($p=0.176$) in Group 2, respectively. The mean CMT values of V0, V1 and V2 visits were found as 358.72, 386.59 and 389.70 microns ($p=0.056$) in Group 1 and, 409.09, 486.42 and 355.70 ($p<0.001$) in Group 2, respectively.

Conclusion: In DME cases, as the delay time in anti-VEGF treatment increased, worsening was observed in CMT, while CMT values improved without any worsening in VA after re-starting treatment in the short term. This result suggests that the anti-VEGF treatment for DME has a protective effect in short-term treatment delays.

Keywords: Anti-vascular growth factor, COVID-19, Diabetic macular edema, Optical coherence tomography

GİRİŞ

Diyabetik retinopati (DR), diabetes mellitusun mikro-vasküler bir komplikasyonudur ve özellikle diyabetik makula ödemi (DMÖ) gelişimine bağlı olarak çalışma çağındaki popülasyonda önde gelen körlük nedenlerinden biridir (1,2). DMÖ tedavisinde ilk seçenek düzenli uygulama ve takip gerektiren anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) enjeksiyonlarıdır (3-5). Ancak bu tedavi planına uyulmaması ve uygun zamanda tedaviyi almamak, DR'li hastalarda daha kötü sonuçlara ve potansiyel olarak geri dönüşü olmayan görme kaybına neden olabilmektedir (6, 7).

Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs 2 (SARS-CoV-2)'nin neden olduğu COVID-19 ('Corona Virus Disease-2019') hastalığı, ilk olarak Aralık 2019'da Çin'de bir halk sağlığı tehdidi olarak ortaya çıktı ve buradan hızla tüm dünyaya yayılarak kalıcı bir pandemiye neden oldu (8). Türkiye'de doğrulanmış ilk COVID-19 vakası 11 Mart 2020'de bildirilmesinin ardından COVID-19 yayılmasını sınırlamak için 16 Mart 2020'de kısıtlamalar ve sokağa çıkma yasakları getirildi. Karantina sırasında, ulusal sağlık sistemi yalnızca COVID-19 ile ilişkili hastalıkların ve acil servislerin önlenmesine ve yönetimine odaklandı. Ülkedeki oftalmoloji kliniklerinin çoğunda, dünya çapında çoğu ülkede olduğu gibi, düzenli klinik ziyaretler, elektif ameliyatlar, programlanmış intravitreal enjeksiyonlar ve acil olmayan göz rahatsızlıkları ertelendi (9-13). Ek olarak, birçok hasta da COVID-19'a maruz kalmamak için rutin göz hastalıkları klinikleri muayeneleri ertelemiştir.

Bu çalışmamızda kliniğimizde DMÖ nedeniyle anti-VEGF tedavisi uygulanan olgularda COVID-19 karantinası nedeniyle tedaviye verilen aranın etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Bu analizin, başka bir COVID-19 salgını dalgası veya gelecekteki diğer pandemiler gibi gerçek hayattaki acil durumlarda DR olgularının yönetimine ilişkin değerli bilgiler sağlamasını planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu onayı (2022/04-19) ile Helsinki Bildirgesi ilkelerine

uygun olarak gerçekleştirildi. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Göz Hastalıkları Anabilim Dalı'nda DMÖ nedeniyle intravitreal anti-VEGF tedavisi almakta olan olgulardan COVID-19 pandemisine bağlı karantina nedeniyle tedaviye ara verilen ve karantina öncesi son intravitreal enjeksiyon tarihi 17.02.2020-13.03.2020 tarihleri arasında olanlar çalışmaya dahil edildi. Olguların Temmuz 2021 tarihine kadar olan verileri retrospektif olarak incelendi.

Olguların yaş, cinsiyet, tedaviye verilen ara süresi (hafta) ve tekrar tedavi sonrası enjeksiyon sayısı ile takip süresi kaydedildi. Karantina öncesi son vizitleri (V0), karantina sonrası ilk vizitleri (V1) ve karantina sonrası son vizitlerindeki (V2) en iyi düzeltilmiş görme keskinlikleri (GK-LogMAR) ve optik koherans tomografi ile (Spectralis, Heidelberg Engineering, Almanya) santral makula kalınlığı (SMK) değerlendirildi. Olgular tedaviye verilen ara süresine göre 18 hafta ve altı (Grup-1) ile 18 hafta üzeri (Grup-2) olarak alt gruplara ayrıldı.

Uygun kalitede OCT görüntüleri olmaması, veri eksikliği bulunması, karantina dönemi sonrası oküler cerrahi öyküsü olması (glokom cerrahisi, katarakt cerrahisi, pars plana vitrektomi gibi) ve ek retina hastalığı olması (Epiretinal membran, retinal vasküler tıkanık, dejeneratif miyopi gibi) dışlama kriteri olarak belirlendi. Çalışma öncesinde G-power programı (Sürüm 3.1.9.7) ile yapılan örneklem hesabında 0,25 etki büyüklüğü, %5 hata payı, %80 güç, 2 grup ve 3 ölçüm için en az 86 kişiye ulaşılması gerektiği hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 23.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek; sürekli değişkenler ise ortalama \pm standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu ortalama ve ortanca değerleri, görsel (histogram, olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri, Skewness

ve Kurtosis değerleri, varyasyon katsayısı) kullanılarak değerlendirilmiştir. Veriler değerlendirilirken, parametrik test varsayımlarını sağlamayan ve normal dağılıma uymayan bağımlı grup verileri için Friedman testi kullanılmıştır. Gereği halinde ikişerli karşılaştırmalar Wilcoxon testi kullanılarak yapılmıştır ve Bonferroni düzeltmesi kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alınmıştır. Bu çalışmanın bağımsız değişkeni tedaviye verilen ara süresi olup bağımlı değişkenleri görme keskinliği ve santral makula kalınlığıdır. Çalışmanın sonunda G-Power programı ile yapılan güç analizinde 0,25 etki büyüklüğü, %5 hata payı, 89 örneklem büyüklüğü ile %81,5 güç hesaplanmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 57 kadın 32 erkek toplam 89 olgunun 89 gözü dahil edildi. Olguların yaş ortalaması $63,1 \pm 9,3$ 'tü. Pandemi sürecinde tedaviye verilen ara ortalaması $21,03 \pm 8,8$ haftaydı. Tekrar tedaviye başlanan olguların ortalama takip süresi 31,2 (8-52) hafta olup bu süreç içerisinde ortalama 2,98 (1-8) anti-VEGF tedavi uygulanmıştır (Tablo 1).

Olguların V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,64 \pm 0,4$, $0,64 \pm 0,5$ ve $0,63 \pm 0,5$ LogMAR düzeyinde olup, vizitler arası GK'de anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir ($p=0,168$). Aynı vizitlerde ortalama SMK değerleri sırasıyla $383,06 \pm 173,8$, $434,82 \pm 178,5$ ve $373,27 \pm 171,0$ olup V1

Tablo 1: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

Parametreler	Sonuç (n=89)
Cinsiyet, n(%)	
Kadın	57 (63,1)
Erkek	32 (35,9)
Yaş (yıl \pm SS)	$63,1 \pm 9,3$
Tedaviye verilen ara süresi (hafta \pm SS)	$21,03 \pm 8,8$
Tekrar tedavi sonrası takip süresi (hafta \pm SS)	$32,2 \pm 14,5$
Tekrar tedavi sürecindeki enjeksiyon sayısı (sayı \pm SS)	$2,98 \pm 1,6$

Tablo 2: Gruplarda görme keskinliği ve santral makula kalınlığının vizitlere göre değişimi.

1. Değişken	Grup	V0	V1	V2	p
Görme keskinliği, Medyan (min - maks)	Tüm Grup (n=89)	0,5 (0 - 2,1)	0,5 (0 - 3,1)	0,5 (0,05 - 3,1)	0,168
	Grup 1 (n=46)	0,5 (0 - 1,3)	0,4 (0 - 1,5)	0,4 (0,05 - 1,51)	0,263
	Grup 2 (n=43)	0,6 (0,15 - 2,1)	0,6 (0,1 - 3,1)	0,5 (0,1 - 3,1)	0,176
Santral makula kalınlığı, Medyan (min - maks)	Tüm Grup (n=89)	328 (126-853)	403 (173-995)	318 (162-820)	<0,001
	Grup 1 (n=46)	311 (126-746)	346 (173-730)	323 (178-773)	0,056
	Grup 2 (n=43)	347 (203-853)	484 (189-995)	305 (162-820)	<0,001

Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler,

V0: Karantina öncesi son vizit, V1: Karantina sonrası ilk vizit, V2: Karantina sonrası son vizit

vizitindeki SMK diğer vizitlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 2).

Tedaviye verilen ara miktarına göre alt grup analizi yapıldığında Grup 1'deki olguların V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,53 \pm 0,4$, $0,50 \pm 0,4$ ve $0,52 \pm 0,4$ LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla $358,72 \pm 155,3$, $386,59 \pm 151,1$ ve $389,70 \pm 180,4$ olarak bulunmuştur. Grup 1'de vizitler arasında ortalama GK'de ve SMK'de anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (sırasıyla $p=0,263$ ve $p=0,056$). Grup 2'deki olguların V0, V1 ve V2 vizitlerindeki ortalama GK sırasıyla $0,78 \pm 0,5$, $0,83 \pm 0,7$ ve $0,74 \pm 0,6$ LogMAR; ortalama SMK değerleri sırasıyla $409,09 \pm 190,1$, $486,42 \pm 192,5$ ve $355,70 \pm 160,5$ olarak bulunmuştur. Grup 2'de vizitler arasında ortalama GK'de anlamlı değişiklik izlenmezken ve SMK değeri V1 vizitinde diğer vizitlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0,176$ ve $p < 0,001$) (Tablo 2).

Grup 1 ve 2 arasında tüm vizitlerde ortalama GK'nin farklı olduğu gözlemlenirken ortalama SMK değerleri V0 ve V1 vizitlerinde farklıyken tedavi sonrası son vizitte benzer SMK değerlerine ulaşılmıştır (Şekil 1 ve 2).

TARTIŞMA

Çalışmamızda DMÖ nedeniyle anti-VEGF uygulanan olgularda tedaviye ara verilmesi ile birlikte SMK'de artış olduğu izlenmiştir. Tedaviye verilen aranın daha uzun olduğu kişilerde SMK artışının daha fazla olduğu her iki grupta da tekrar anti-VEGF tedavisi ile birlikte SMK değerlerinin ara öncesi son haline benzer hale geldiği görülmüştür. Tedaviye verilen aranın kısa dönemde görme keskinliğine etkisi olmadığı saptanmıştır. Ayrıca DMÖ olgularından daha düşük GK olanların COVID-19 pandemi döneminde anti-VEGF tedaviye daha fazla ara verdiği dikkat çekmiştir.

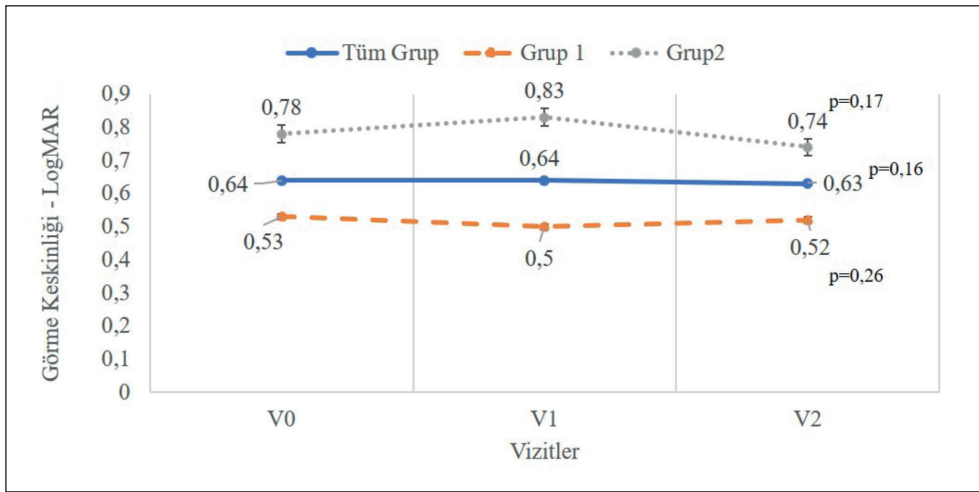
İntravitreal anti-VEGF tedavisi yaşa bağlı makula dejenerasyonu, DMÖ ve retina ven tıkanıklığı (RVT) gibi çeşitli göz hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir tedavi seçeneği olup etkilenen çoğu gözde devam eden,

sürekli bir tedavi gerektirmektedir (14). Tedavideki gecikmelerin önemli, kalıcı görme kaybına neden olabileceği düşünülmektedir, ancak araştırmalar, RVT ve DMÖ'nün kısa süreli tedavi gecikmelerine bağlı görme kaybına daha az duyarlı olduklarını göstermektedir (15-17). Yalamanchili ve ark. ortalama 6 aylık tedavi gecikmesinden sonra DMÖ hastalarında SMK ve GK'de anlamlı bir değişiklik olmadığını ortaya koymuşlar, ancak tedavideki gecikmeye rağmen RISE ve RIDE çalışmalarında bildirilen görme kazanımlarına benzer sonuçlar bulduklarını vurgulamışlardır ve bu sonucun hastalara uygulanan başlangıç yüklenme dozu ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (17). Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviye verilen ara ile birlikte SMK da artışı izlenirken GK'de anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

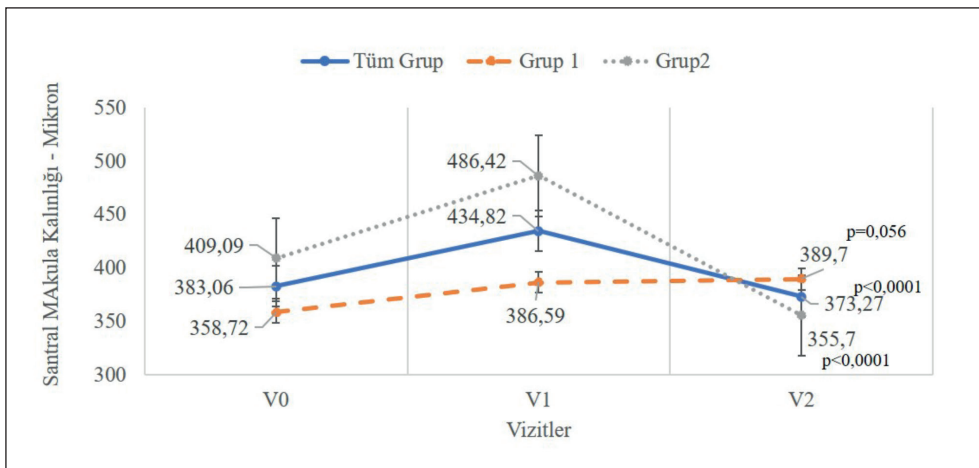
DMÖ olgularında tedavi gecikmelerinin etkilerini inceleyen literatür son derece azdır. Weiss ve ark. çok sayıda tedavi aksaması yaşayan DMÖ'lü olguların %60'ında GK seviyesinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (18). Aynı çalışmada tedavi sürecinde sadece 1 kez aksaması olanların tekrar tedavi başlanmasıyla birlikte GK seviyesinin korunduğu,

ancak 2 ve daha fazla tedavi aksaması olanlarda ise ortalama 10 ETDRS harf kaybı yaşandığı ifade edilmiştir(18). Çalışmamızda da tedaviye daha uzun süre ara verenlerde SMK artışının daha fazla olduğu ve tekrar tedavi ile birlikte GK'de anlamlı bir kötüleşme olmadan SMK değerlerinin başlangıç seviyesine döndüğü gözlenmiştir.

COVID-19 pandemi döneminde karantina dönemleri haricinde de, COVID-19 bulaşma riskini azaltmak için uygulanan ihtiyati tedbirlere rağmen, anti-VEGF tedaviler için hasta katılım oranlarında düşüş görüldüğü bildirilmiştir (19, 20). Fung ve ark. tarafından yapılan bir çalışmaya göre, pandemi döneminde randevularını aksatan retina hastalarının %85'i, randevuya gelmemesinin birincil nedeni olarak COVID-19 enfeksiyonu korkusu olduğunu bildirmiştir (19). Benzer şekilde, Shields ve ark. ile Lindeke-Myers ve ark. da COVID-19 enfeksiyonu korkusunun retina hastalıkları olanlar arasında tedaviye devam etme önündeki en büyük engel olduğunu ve randevu hatırlatmalarının ve daha net iletişimin tedaviye katılımı artırmada en yararlı yöntem olacağını bildirmişlerdir (21, 22). Song ve ark. ise anti-VE-



Şekil 1. Grupların vizitlerdeki görme keskinliği değişimi
Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler, V0: Karantina öncesi son vizit, V1: Karantina sonrası ilk vizit, V2: Karantina sonrası son vizit



Şekil 2. Grupların vizitlerdeki santral makula kalınlığı değişimi
Grup 1: Tedaviye 18 hafta ve altında ara verenler, Grup 2: Tedaviye 18 hafta üzerinde ara verenler, V0: Karantina öncesi son vizit, V1: Karantina sonrası ilk vizit, V2: Karantina sonrası son vizit

GF tedavi uygulanan olgulardan görme keskinlikleri yüksek olanların tedavi programına daha sıkı uyduğunu bildirmişlerdir (23). Çalışmamızda da benzer şekilde tedaviye daha uzun ara veren grubun karantina öncesi GK seviyelerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu bulunmuştur. GK iyi olanların mevcut durumu koruma isteği tedaviye daha az ara vermelerini sağlamış olabilir.

Çalışmamızın potansiyel bir kısıtlılığı retrospektif dizaynı ile ilgili olup DR'yi etkileyebilecek hipertansiyon, böbrek hastalığı, anemi veya glisemik durum gibi değiştirilebilir faktörler hakkındaki veriler dahil edilmemiştir. Ancak bu çalışma, DMÖ için üçüncü basamak bir referans merkezinde COVID-19 ile ilgili bir tecridin etkisini araştıran bir gerçek hayat çalışmasıdır.

Intravitreal anti-VEGF tedavisi uygulanan DMÖ olgularında COVID-19 pandemi döneminde GK düşük olanlarda tedavide daha çok gecikme yaşanmıştır. Tedaviye verilen ara arttıkça SMK'de artış izlenirken kısa dönemde GK'de istatistiksel anlamlı bir kötüleşme izlenmemiştir. Tekrar tedaviye başlanmasıyla SMK değerleri ara öncesi döneme benzer hale gelmiştir. Bu sonuç, olgulara daha önce uygulanan anti-VEGF tedavinin kısa dönemli tedavi gecikmelerinde koruyucu olduğunu düşündürmektedir. Tedaviye daha uzun süreli verilen araların sonuçlarını değerlendirmek için daha uzun süre takipli geniş olgu serilerine ihtiyaç vardır.

Teşekkür

Dr. Esra Gültekin'e istatistiksel analiz yardımı nedeniyle teşekkür ederiz.

Yazarların Makaleye Katkı Beyanı

Çalışma tasarımı: **Serdar Bilici, Suat Hayri Uğurbaş**, Veri Toplama: **Neriman Selçuk**, Veri analizi: **Serdar Bilici, Tuba Gültekin-Erol**, Literatür taraması: **Serdar Bilici**, Yazım: **Serdar Bilici**, Değerlendirme: **Suat Hayri Uğurbaş**.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmektedirler.

Finansal Destek

Herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Etik Kurul Onayı

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 2022/04-19 protokol no'lu onayı sonrasında çalışma başlatılmıştır.

Hakemlik Süreci

Kör hakemlik süreci sonrası yayınlamaya uygun bulunmuş ve kabul edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93:137-188.
2. Antonetti DA, Klein R, Gardner TW. Diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2012;366:1227-1239.
3. Bahrami B, Hong T, Schlub TE, Chang AA. Aflibercept for persistent diabetic macular edema: forty-eight-week outcomes. *Retina (Phila)*. 2019;39:61-68.
4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615-625.
5. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JI, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-2151.
6. Abdelmotaal H, Ibrahim W, Sharaf M, Abdelazeem K. Causes and clinical impact of loss to follow-up in patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Ophthalmol*. 2020;2020:7691724.
7. Bresnick G, Cuadros JA, Khan M, Fleischmann S, Wolff G, Limon A, Chang J, Jiang L, Cuadros P, Pedersen ER. Adherence to ophthalmology referral, treatment and follow-up after diabetic retinopathy screening in the primary care setting. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8: e001154.
8. Comune C, Laezza MP, Giunta P, D'Andrea L, Cennamo G. Management of anti-VEGF intravitreal treatment at University Hospital Federico II of Naples during COVID-19 pandemic lockdown. *Ther Adv Ophthalmol* 2020;12:2515841420966861.
9. Saleh OA, Jammal H, Alqudah N, Alqudah A, Abu-Yaghi N. Clinical experience in the administration of intravitreal injection therapy at a tertiary university hospital in Jordan during the COVID-19 lockdown. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2473-2480.
10. Chatziralli I, Ventura CV, Touhami S, Reynolds R, Nassisi M, Weinberg T, Pakzad-Vaezi K, Anaya D, Mustapha M, Plant A, Yuan M, Loewenstein A; International Retina Collaborative. Transforming ophthalmic education into virtual learning during COVID-19 pandemic: a global perspective. *Eye (Lond)*. 2021;35:1459-1466.
11. Borrelli E, Grosso D, Vella G, Sacconi R, Battista M, Querques L, Zucchiatti I, Prascina F, Bandello F, Querques G. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: the effect of COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258:2621-2628.

12. Dell’Omo R, Filippelli M, Semeraro F, Avitabile T, Giansanti F, Parmeggiani F, Romano MR, Strianese D, Romano V, Virgili G, Costagliola C. Effects of the first month of lockdown for COVID-19 in Italy: A preliminary analysis on the eyecare system from six centers. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Sep;31(5):2252-2258.
13. Yang KB, Feng H, Zhang H. Effects of the COVID-19 pandemic on anti-vascular endothelial growth factor treatment in China. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:576275.
14. Wecker T, Ehlken C, Bühler A, Lange C, Agostini H, Böhringer D, Stahl A. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *British Journal of Ophthalmology*, 2017;101:353-359.
15. Finger RP, Daien V, Eldem BM, Talks JS, Korobelnik JF, Mitchell P, Sakamoto T, Wong TY, Pantiri K, Carrasco J. Anti-vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration -a systematic review of the impact of anti-VEGF on patient outcomes and healthcare systems. *BMC Ophthalmol.* 2020;20:294.
16. Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, Jousen AM, Koh A, Lambrou GN, Lanzetta P, Li X, Lövestam-Adrian M, Navarro R, Okada AA, Pearce I, Rodríguez FJ, Wong DT, Wu L. Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:1149-1156 .
17. Yalamanchili SP, Maatouk CM, Enwere DU, Conti TF, Hom GL, Briskin IN, Greenlee TE, Babiuch AS, Singh RP. The Short-term Effect of a Single Lapse in Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Diabetic Macular Edema Within Routine Clinical Practice. *Am J Ophthalmol.* 2020;219:215-221.
18. Weiss M, Sim DA, Herold T, Schumann RG, Liegl R, Kern C, Kreuzer T, Schiefelbein J, Rottmann M, Priglinger S, KortUEm KU. Compliance and adherence of patients with diabetic macular edema to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in daily practice. *Retina* 2018;38:2293:2300.
19. Fung THM, Kuet ML, Patel MK, Puri P. Addressing COVID-19 fear to improve clinic attendance for patients with wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2021;99(2):e285.
20. Pellegrini M, Roda M, Lupardi E, Di Geronimo N, Giannaccare G, Schiavi C. The impact of COVID-19 pandemic on ophthalmological emergency department visits. *Acta Ophthalmol.* 2020;98(8):1058-1059.
21. Shields CN, Cherkas EG, Mokhashi N, Cai LZ, Pandit RR, Patel SN, Hsu J, Kuriyan AE, Klufas MA, Ho AC. Barriers to Follow-Up Retinal Care During the COVID-19 Pandemic: A Survey Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2021;52(10):526-533.
22. Lindeke-Myers A, Zhao PYC, Meyer BI, Liu EA, Levine DA, Bennett OM, Ji S, Newman-Casey PA, Rao RC, Jain N. Patient Perceptions of SARS-CoV-2 Exposure Risk and Association with Continuity of Ophthalmic Care. *JAMA Ophthalmol.* 2021;139(5):508-515.
23. Song, W, Singh RP, Rachitskaya AV. The Effect of Delay in Care among Patients Requiring Intravitreal Injections. *Ophthalmology Retina.* 2021;5(10):975-980.