T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

# SINOVAC-CORONAVAC VE PFIZER-BIONTECH AŞISININ RETİNAL VASKULER SİSTEME VE RETİNA ANATOMİSİNE ETKİLERİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ İLE İNCELENMESİ

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Özge Sarıtaş**

GÖZ HASTALIKLARI

Ankara, 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

# SINOVAC-CORONAVAC VE PFIZER-BIONTECH AŞISININ RETİNAL VASKULER SİSTEME VE RETİNA ANATOMİSİNE ETKİLERİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ İLE İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Özge Sarıtaş**

GÖZ HASTALIKLARI

Ankara, 2022

T.C.
ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖZ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

# SINOVAC-CORONAVAC VE PFIZER-BIONTECH AŞISININ RETİNAL VASKULER SİSTEME VE RETİNA ANATOMİSİNE ETKİLERİNİN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİOGRAFİ İLE İNCELENMESİ

Özge SARITAŞ

Uzmanlık Tezi

Tez Savunma Sınav Tarihi
22.09.2022

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mücella ARIKAN YORGUN

Jüri Üyelerinin Unvanı Adı Soyadı – İmzası
Prof.Dr. Yasin TOKLU
Doç.Dr. Nilay YÜKSEL
Dr.Öğr.Gör. Sema YÜZBAŞIOĞLU

Okuduğumuz ve savunmasını dinlediğimiz bu tezin bir Tıpta Uzmanlık derecesi için gereken tüm kapsam ve kalite şartlarını sağladığını beyan ederiz.

Enstitü Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans/Doktora derecesi için gereken tüm şartları sağladığını tasdik ederim.

**BEYAN**

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda patent ve telif haklarını ihlal edici etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tezde kullanılmış tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

22.09.2022

Özge SARITAŞ

# TEŞEKKÜR

Tezimin tasarlanması ve yazılması aşamalarında, ilgisini ve yardımlarını esirgemeyen, sonsuz katkıları olan, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, her zaman örnek aldığım saygıdeğer danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mücella ARIKAN YORGUN' a;

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini esirgemeyen, cerrahi becerilerimin gelişmesine ve başarılı bir cerrah olma yolunda ilerlememe en büyük katkısı olan, vitreoretinal cerrahideki engin tecrübelerinden faydalandığım, her zaman yanımda olduğunu bildiğim, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yasin TOKLU' ya;

Oküloplastik cerrahi tecrübelerinden faydalandığım, her zaman yanımda olduğunu hissettiğim, güleryüzü ve enerjisiyle motivasyonumuzu her daim canlı tutan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Nilay YÜKSEL' e;

Glokom ve şaşılık cerrahisindeki tecrübelerinden faydalandığım, sakinliği ve güleryüzüyle her daim örnek aldığım sayın hocam Dr. Öğr. Gör. Sema YÜZBAŞIOĞLU' na;

Okuloplasti, şaşılık, glokom, nörooftalmoloji-üvea ve kornea biriminde birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm hocalarıma ve değerli uzmanlarımıza;

Kliniğimizde yıllardır birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin özverili ve güler yüzlü hemşirelerine, sekreterlerine ve personellerine;

Destekleri ve her daim yanımda oldukları için şanslı hissettiğim, eğitimimin her aşamasında beni destekleyen canım aileme, minik kedim Juliet'e

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Özge SARITAŞ
Ankara, 2022

# İÇİNDEKİLER

**ÖZET iii**
**ABSTRACT ..... iv**
**SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ..... v**
**ŞEKİLLER DİZİNİ ..... vii**
**TABLOLAR DİZİNİ ..... viii**
**1. GİRİŞ ..... 1**
**2. GENEL BİLGİLER ..... 4**
2.1. Makula anatomisi ..... 4
2.1.1. Makula ..... 4
2.2. Oküler Vaskuler Anatomi ..... 4
2.2.1. Oküler Arteriyal Dolaşım ..... 4
2.2.2. Oftalmik Arter ..... 5
2.2.3. Santral Retinal Arter ..... 5
2.2.4.Siliyoretinal Arter ..... 6
2.2.5.Retinal Arteriyoller ..... 6
2.2.6.Retinal Kapiller Yatak ..... 6
2.2.7.Posterior Silier Arterler ..... 6
2.2.8.Anterior Silier Arter ..... 7
2.2.9. Retina Venöz Dolaşım ..... 7
2.2.10. Santral Retinal Ven ..... 7
2.2.11. Süperior Oftalmik Ven ..... 8
2.2.12. İnferior Oftalmik Ven ..... 8
2.3. Optik koherens tomografi (OKT) ..... 8
2.3.1.Çalışma Prensipleri ..... 8
2.4. Optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) ..... 10
2.4.1. OKTA Temel Bilgiler ..... 10
2.4.2. OKTA ile Ölçüm Yapılırken Dikkat Edilmesi Gerekenler ..... 12
2.4.3. OKTA kesitleri ..... 13
2.4.4. OKTA Cihazı ile Ölçülen Kantitatif Değerler ..... 14
2.5. SARS-CoV-2 Virüs Yapısı ..... 15
2.6. COVID-19 aşısı ..... 17

2.6.1. Önde gelen aşı çalışmaları ..... 18
2.6.2. Sinovac-Coronovac aşısı ..... 18
2.6.3. Pfizer-BionNTech aşısı ..... 19
2.7. Antiviral ilaçlar ..... 23
2.8. Covid 19 hastalığı ve göze etkileri ..... 24
2.9. COVID-19 aşıları ve göze etkileri ..... 25
**3. MATERYAL VE YÖNTEM ..... 27**
3.1. OKT parametreleri ve değerlendirilmesi ..... 28
3.2. OKTA Parametreleri ve Değerlendirilmesi ..... 30
3.3. İstatiksel Analiz ..... 35
**4. BULGULAR ..... 36**
4.1. Pfizer-BioNTech Grubu ..... 37
4.1.1. Pfizer-BioNTech Grubu OKT parametrelerinin değerlendirilmesi ..... 38
4.1.2. Pfizer-BioNTech Grubu OKTA parametrelerinin değerlendirilmesi ..... 39
4.2. Sinovac-CoronaVac Grubu ..... 47
4.2.1. Sinovac-CoronaVac grubu OKT parametrelerinin değerlendirilmesi ..... 48
4.2.2. Sinovac-CoronaVac grubu OKTA parametrelerinin değerlendirilmesi ..... 49
4.3. Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech gruplarının karşılaştırılması .. 53
4.3.1. Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech grupları için OKT parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi ..... 53
4.3.2. Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech grupları için OKTA parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi ..... 55
**5. TARTIŞMA ..... 62**
**6. SONUÇ ve ÖNERİLER ..... 75**
**7. KAYNAKLAR ..... 77**

# ÖZET


**Sinovac-Coronavac ve Pfızer-Bıontech Aşısının Retinal Vaskuler Sisteme ve Retina Anatomisine Etkilerinin Optik Koherens Tomografi ve Optik Koherens Tomografi Anjiografi ile İncelenmesi**

**Amaç:** Sinovac-Coronavac ve Pfizer-BioNTech mRNA aşısının retina anatomisi ve damar dansitesi üzerine etkisini optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile değerlendirmek

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif kesitsel çalışmada Sinovac-Coronavac aşısı yapılacak 34 sağlıklı gönüllü ve Pfizer-BioNTech aşısı yapılacak 29 sağlıklı gönüllü değerlendirildi. Tüm olgulara detaylı oftalmolojik muayene, OKT ve OKTA ölçümleri yapıldı. Muayeneler aşılamadan önce, aşıdan sonraki 2. ve 4. haftalarda olmak üzere üç kez yapıldı ve veriler sistematik olarak toplandı. Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech aşısı için aşılama öncesi ve sonrası retinal vasküler dansite (VD), foveal avasküler bölge (FAZ), koryokapiller kan akımı, koroid kalınlığı ve retina kalınlığının değerleri OKT ve OKTA kullanılarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Sinovac-CoronaVac aşısı öncesi ve sonrası retinal mikrovasküler VD, FAZ, koriyokapillaris akım değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Pfizer-BioNTech aşısı öncesi yüzeyel kapiller pleksus için foveal VD değerleri aşı sonrası 2.hafta değerleri ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha düşük görülmüştür. Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada yüzeyel kapiller pleksus için tüm alan, parafovea ve perifovea VD değerleri aşı öncesine kıyasla anlamlı olarak azalmıştır. Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada derin kapiller pleksus ve retina VD değerleri aşı öncesine kıyasla anlamlı olarak daha az görülmüştür. 4.haftada aşı öncesi değerleriyle uyumlu hale gelmiştir. Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada koriyokapillaris VD değerleri aşı öncesine kıyasla anlamlı olarak azalmıştır. Foveal ve parafoveal alanda azalmanın 4.haftada devam ettiği görülmüştür.

**Sonuç**: Çalışmamızda Pfizer-BioNTech aşısından 2 hafta sonrasında, istatististiksel olarak anlamlı değişim tespit edilmiştir. Sinovac-CoronaVac aşısı öncesi ve sonrası için VD değerlerinde anlamlı değişim saptanmamıştır.


Anahtar kelimeler: CoronoVac, COVID-19, OCTA, Pfizer-BioNTech, Sinovac.

# ABSTRACT

**Evaluation The Effects Of Sinovac-Coronavac And Pfizer-Biontech Vaccine On The Retinal Vascular System And Retinal Anatomy Using Optıcal Coherence Tomography And Optical Coherence Tomography Angiography**

**Objective:** To evaluate the effects of Sinovac-Coronavac and Pfizer-BioNTech mRNA vaccine on retinal anatomy and vessel density (VD) using optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA).

**Material and Methods:** In this prospective cross-sectional study, 34 healthy volunteers who would be administered Sinovac-CoronaVac vaccine and 29 healthy volunteers who would be administered Pfizer-BioNTech vaccine were evaluated. The subjects didn't have any systemic or ocular disease. Detailed ophthalmological examination, OCT and OCTA measurements were performed in all subjects. The examinations were conducted three times; one before vaccination, the others were in 2nd and 4th weeks following the vaccination and data were collected systemically. Pre and post-vaccination values of retinal VD, foveal avascular zone (FAZ), choriocapillary blood flow (CBF), subfoveal choroidal thickness (SCT), and retinal thickness were evaluated.

**Results:** There was no statistically significant difference in retinal VD values, FAZ, CBF values of before and after the Sinovac-CoronaVac vaccination. For the foveal area in the pre-vaccination with Pfizer-BioNTech, VD values of SCP were significiantly lower when compared with 2 weeks after administration of Pfizer-BioNTech vaccine. 2 weeks after administration of Pfizer-BioNTech vaccine, VD values of SCP for whole images, parafoveal and perifoveal area were significiantly lower when compared with pre-vaccination ones. 2 weeks after administration of Pfizer-BioNTech vaccine DCP and retina VD values in the retinal microvascular structure were significiantly lower than pre-vaccination values. 4 weeks after administration of the Pfizer-BioNTech vaccine these values became compatible with the pre-vaccination values. 2 weeks after administration of Pfizer-BioNTech vaccine choriocapillaris VD values were significiantly lower than pre-vaccination values. During the 4th week administration of the Pfizer-BioNTech vaccine foveal and parafoveal VD values kept on decreasing.

**Conclusions:** We detected statistically significant changes in VD 2 weeks after administration of Pfizer-BioNTech vaccine. There was no statistically significant difference in retinal VD values of before and after the Sinovac-CoronaVac vaccination.

Keywwords: CoronoVac, COVID-19, OCTA, Pfizer-BioNTech, Sinovac.

# SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

**SARS-CoV-1 :** Severe acute respiratory syndrome coronavirus-1
**MERS-CoV :** Middle East respiratory syndrome-related coronavirus
**SARS-CoV-2 :** Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2
**COVID-19 :** Coronavirus disease 2019
**ACE2 :** Anjiotensin dönüştürücü enzim
**S Proteini :** Spike proteini
**TMPRSS2 :** Transmembran proteaz serin 2
**OKT :** Optik koherens tomografi
**OKTA :** Optik koherens tomografi anjiografi
**INT :** İç nükleer tabaka
**FAZ :** Foveal avasküler zon
**OA :** Oftalmik arter
**SRA :** Santral retinal arter
**PSA :** Posterior silier arter
**TD-OKT :** Time Domain OKT
**SD-OKT :** Spectral Domain OKT
**SS-OKT :** Swept-Source OKT
**FFA :** Fundus Fluorescein Anjiografi
**ICG :** Indocyanine Green Angiography
**SSADA :** Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography
**SKP :** Yüzeyel kapiller plexus
**DKP :** Derin kapiller plexus
**AI :** A-circularity ındex
**RBD :** Reseptör bağlayıcı bölge
**EDGK :** En iyi düzeltilmiş görme keskinliği
**ADE :** Antibody-dependent enhancement
**RPE :** Retina pigment epiteli
**ACE2 :** Angiotensin converting enzyme-2
**RNA :** Ribonükleik asid
**DAMPs :** Damage-associated molecular patterns
**PAMPs :** Pathogen-associated molecular pattern molecules

**NAb** **:** Nötralize edici antikorlar

**RNFL** **:** Retina nerve fiber layer

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 2.1.** Santral retinal arter ..... 5
**Şekil 2.2.** Santral retinal arter ve silier arterler ..... 7
**Şekil 2.3.** Santral retinal ven ..... 8
**Şekil 2.4.** S proteini trimer yapısı ve ACE2 reseptörü şematik gösterimi ..... 16
**Şekil 2.5.** In vitro transkripsiyon mRNA ve değişiklikler ..... 20
**Şekil 2.6.** mRNA aşısının uygulanmasıyla başlayan yolağın şematize şekli ..... 21
**Şekil 3.1.** ETDRS Grid skalasına göre otomatik ölçülen makula kalınlık haritası ... 28
**Şekil 3.2.** RNFL 7 Kadran Görüntüsü ..... 29
**Şekil 3.3.** Koroidal kalınlık ölçümü ..... 30
**Şekil 3.4.** Yüzeyel (süperficial) kapiller plexus (YKP) dansitesi haritalaması..... 32
**Şekil 3.5.** OKTA'da derin (deep) kapiller plexus (DKP) dansitesi haritalaması..... 32
**Şekil 3.6.** OKTA'da koryokapiller damar dansitesi haritalaması ..... 33
**Şekil 3.7.** OKTA RPC'ye dayalı damar yoğunluğu analizi Optic Disc QuickVue raporu ..... 33
**Şekil 3.8.** OKTA damar dansitesi haritalaması..... 34
**Şekil 3.9.** OKTA'da FAZ alanı ölçümü..... 34
**Şekil 3.10.** OKTA'da FAZ, Perimetri, AI (a-circularity ındex) ve Fd (Foveal damar yoğunluğu) ölçümü ..... 35
**Şekil 4.1.** Katılımcıların yaş dağılım grafiği..... 36
**Şekil 4.2.** Pfizer-BioNTech aşısı olan olguların yaş dağılım grafiği ..... 37

# TABLOLAR DİZİNİ

**Tablo 4.1.** Tüm grubun yaş ve cinsiyet özellikleri ..... 36
**Tablo 4.2.** Olguların demografik özellikleri ..... 37
**Tablo 4.3.** Olguların demografik özellikleri ..... 37
**Tablo 4.4.** Pfizer-BioNTech Aşısı için EDI-OKT koroid kalınlığı değerleri (µm) ... 38
**Tablo 4.5.** Pfizer-BioNTech aşısı için OKT-Retina kalınlığı (ETDRS) değerleri (µm) ..... 38
**Tablo 4.6.** Pfizer-BioNTech aşısı için OKT-RNFL (Retina sinir lifi tabakası) kalınlık değerleri (µm) ..... 39
**Tablo 4.7.** Pfizer-BioNTech aşısı için cup/disk oranı değerleri ..... 39
**Tablo 4.8.** Pfizer-BioNTech aşısı için rim alanı/disk alanı/çukurluk hacmi değerleri ..... 40
**Tablo 4.9.** Pfizer-BioNTech aşısı için YKP vasküler dansite (%) ..... 41
**Tablo 4.10.** Pfizer-BioNTech aşısı için DKP vasküler dansite (%) ..... 43
**Tablo 4.11.** Pfizer-BioNTech aşısı için retina vasküler dansite (%) ..... 44
**Tablo 4.12.** Pfizer-BioNTech aşısı için koriyokapillaris vasküler dansite (%) ..... 46
**Tablo 4.13.** Pfizer-BioNTech aşısı için faz ve akım alanı değerleri ..... 47
**Tablo 4.14.** Olguların demografik özellikleri ..... 47
**Tablo 4.15.** Olguların demografik özellikleri ..... 48
**Tablo 4.16.** Sinovac-CoronaVac aşısı için EDI-OKT koroid kalınlığı değerleri (µm) ..... 48
**Tablo 4.17.** Sinovac-CoronaVac aşısı için OKT-Retina kalınlık (ETDRS) değerleri (µm) ..... 48
**Tablo 4.18.** Sinovac-CoronaVac aşısı için OKT-RNFL (retina sinir lifi tabakası) kalınlık değerleri (µm) ..... 49
**Tablo 4.19.** Sinovac-CoronaVac aşısı için cup/disk oranı değerleri ..... 49
**Tablo 4.20.** Sinovac-CoronaVac aşısı için rim alanı/disk alanı/çukurluk hacmi değerleri ..... 50
**Tablo 4.21.** Sinovac-CoronaVac aşısı için YKP vasküler dansite (%) ..... 50
**Tablo 4.22.** Sinovac-CoronaVac aşısı için DKP vasküler dansite (%) ..... 51
**Tablo 4.23.** Sinovac-Coronavac aşısı için retina vasküler dansitesi (%) ..... 51
**Tablo 4.24.** Sinovac-CoronaVac aşısı için koriyokapillaris vasküler dansite (%) .... 52
**Tablo 4.25.** Sinovac-CoronaVac aşısı için faz ve akım alanı değerleri ..... 52

**Tablo 4.26.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası EDI-OKT koroid kalınlığı değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 53
**Tablo 4.27.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası OKT-retina kalınlığı değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 54
**Tablo 4.28.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası OKT-RNFL (Retina sinir lifi tabakası) kalınlık değişim değerlerinin karşılaştırılması ..... 54
**Tablo 4.29.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası cup/disk oranı değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 55
**Tablo 4.30.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası YKP vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 56
**Tablo 4.31.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası derin kapiller pleksus vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 57
**Tablo 4. 32.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası retina vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 58
**Tablo 4.33.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası koryokapillaris vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 60
**Tablo 4.34.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası Faz ve akım alanı değişim değerlerinin karşılaştırılması..... 61

# 1. GİRİŞ

Koronavirüsler, zarflı, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Geniş bir tropizme sahip olduğu için vücutta önemli etkiler meydana getirebilmektedir. 5′ and 3′ poly-A içerir ve 26-32 kb ile tüm RNA virüsleri içinde büyük bir genoma sahiptir. (1–3)

İnsan popülasyonunu yakın tarihte 3 coronavirüs suşu etkilemiştir. 2002 yılında SARS-CoV-1 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-1) ve 2012 yılında MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus) epidemiye neden olmakla birlikte 2019 yılında SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) virüsü COVID-19 (Coronavirus disease 2019) pandemisini başlatmıştır. Viral suşun yapısal komponentleri zarf, zar, nükleokapsid proteini ve kor proteinidir. (4) SARS-CoV-2 virüsünün diğer suşlardan farkı bunlara ek olarak 8 aksesuar proteini kodlamasıdır. (2)

Hem SARS-CoV-1 hem de SARS-CoV-2 bağlanması için ana reseptör konak hücre üzerindeki anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE2) dir. SARS-CoV-2 virüsü yapısındaki spike proteini (S proteini) sayesinde ACE2'ye bağlanır. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birimden oluşur ve her S proteini, trimer yapıda üç S1/S2 alt biriminden oluşur. (5,6)

SARS-CoV-2 virüsünün konak hücreye girişinde iki önemli anahtar faktör bulunmaktadır. Bunlardan ilki viral spike (S) proteini konak hücredeki ACE2 reseptörüne bağlanır. Transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) adı verilen proteaz ile konak hücrede S protein üretilir. (7–9) S proteinindeki mutasyonlar, virüsün tropizmi, enfektivitesi ve ölümcüllüğü üzerinde önemli etkiye sahiptir.

COVID-19 hastaları yorgunluk, ateş, öksürük, koku veya tat alma kaybı, baş ağrısı gibi çeşitli semptomlarla başvururlar. Hastaların yaklaşık %30'unda ishal, mide bulantısı ve mide ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar bildirmiştir. (10,11)

Yapılan bir çalışmada, en sık görülen komplikasyonun pnömoni (%82,3) olduğu gösterilmiş ve aritmi ve şok da diğer komplikasyonlar arasında gösterilmiştir.[11] (10) Özellikle yaş, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp hastalığı ve akciğer hastalığının COVID-19 enfeksiyonu nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için önemli bir faktör olduğu izlenmiştir. (12,13)

ACE2, anjiyotensin II-anjiyotensin dönüşümünü sağlar ve endotel hücre fonksiyonunu korur, antiaterosklerotik görev yapar. ACE2 ile viral S proteinine bağlandığında, ACE2'nin bu koruyucu işlevi engellenmiş olur ve COVID-19 hastalarında vasküler oklüzyonlar görülür. (14)

Pandemi süreci ilerledikçe COVID-19 enfeksiyonunun oküler tutulumu ve etkileri aydınlatılmaya başlanmıştır. Pandeminin başında daha çok hastalığın ilk bulgusunun konjonktivit olabildiği ve hastalığın oküler yüzeyden bulaşabileceği, koruyucu gözlük kullanımının gerekliliği vurgulanmıştır. (15) Daha sonra hastalığın retinal, vasküler, nörooftalmolojik ve diğer oküler tutulumları olabildiği gösterilmiştir. (15)

SARS-CoV-2'ye karşı çok sayıda aşı geliştirilmiştir. Aşıların yoğun şekilde üretilip uygulanmasına rağmen birçok yeni suş oluşması nedeniyle aşılar korumada yetersiz kalabilmektedir. Bu nedenle aşı mekanizmalarını anlamak ve başka bir pandemi dalgasını önlemek için yeni aşı mekanizmaları geliştirmek büyük önem taşımaktadır. Şu anda virüse karşı yaygın olarak kullanılan dört tip aşı bulunmaktadır. Bunlar mRNA temelli aşılar, protein subunit (alt temelli) aşılar, viral vektör aracılı aşılar ve inaktive aşılardır. (16)

mRNA temelli aşılar genellikle tek bir SARS-CoV-2 antijeni içeren genetik koddan oluşur. Vücuda mRNA aşısı enjekte edildiğinde konak hücreler kodlanmış antijeni üretmek için bu genetik kodu kullanır, ardından vücut tepki verir ve antikorlar üretir. (16)

İnaktif aşılarda, SARS-CoV-2 virüs inaktivasyonu kimyasallar, ısı ya da radyasyon aracılığıyla sağlanmaktadır. Bu inaktive virüslerin vücuda enjekte edilmesi sonrasında bağışıklık yanıtı tetiklenir.

Aşılama ile aşının birçok yan etkisinin görülebileceği bilinmektedir. Lokal reaksiyonlarda enjeksiyon alanında şişme, ağrı ve kızarıklık görülebilmektedir. Sistemik reaksiyonlar sonucunda ateş, titreme, baş ağrısı, kas ağrısı gibi etkiler görülebilmektedir. (16)

Yapılan çalışmalarda SARS-CoV-2 virüsünün vasküler sistemi ve retinayı etkilediği gösterilmiştir. Biz bu çalışmada inaktif Sinovac-Coronavac aşısının ve Pfizer-BioNTech mRNA aşısının retina anatomisini ve retina vasküler dolaşımını nasıl etkilediğini optik koherens tomografi (OKT) ve optik koherens tomografi anjiografi (OKTA) ile göstermeyi amaçladık.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2.1. Makula anatomisi

### 2.1.1. Makula

Optik disk ve temporal vasküler arkların arasında kalan horizontal çapı yaklaşık olarak 5,5 mm olan santral alan makula ya da area santralis olarak adlandırılmaktadır. Makula gangliyon hücrelerinden zengindir, retinadaki gangliyon hücrelerinin yarıdan fazlası burada bulunmaktadır. Topografik olarak 4 bölümde incelenmektedir. (17)

**Fovea:** Optik sinir başından itibaren 4 mm temporal ve 0,8 mm inferiorda bulunan yaklaşık 1500 μm çapındaki renkli görme ve santral görmenin en keskin olduğu bölgedir. Fovea santralinde kon fotoreseptör yoğunluğu fazladır. Parafovea ve perifovea tarafından çevrelenmektedir.

**Foveola:** 350 μm çapında olan foveolanın kalınlığı yaklaşık olarak 150 μm dir. Foveola merkezi umbo olarak adlandırılır. Foveolada kan damarları bulunmaz. Kapiller damarlar halka formasyonu ile foveolayı çevreler. Bu damarlar iç nükleer tabaka (INT) düzeyindedir ve foveal avasküler zon (FAZ) olarak adlandırılır. Faz genişliği 250 μm ile 600 μm arasında değişmektedir.

**Parafovea:** Foveayı çevreleyen 500 μm çapındaki bir alandır. Bu bölgede iç nükleer hücre tabakası, ganglion hücre tabakası ve dış pleksiform tabaka diğer alanlara göre daha kalındır.

**Perifovea**: Parafoveayı çevreleyen 1500 μm çapındaki alandır.

## 2.2. Oküler Vaskuler Anatomi

### 2.2.1. Oküler Arteriyal Dolaşım

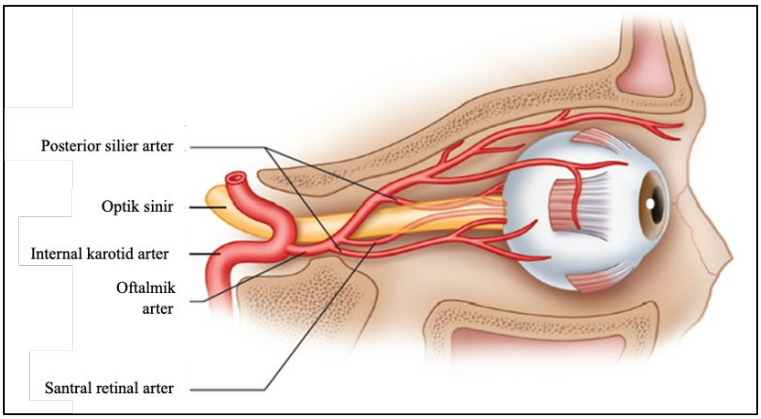
### 2.2.2. Oftalmik Arter

İnternal karotid arterin dalı olan oftalmik arter (OA) dura mater ve arachnoid kılıf arasında optik kanalda seyreder. Optik kanaldan çıkıp meningeal kılıfı delen arter daha sonra mediale döner ve nazosilier sinirin eşlik ettiği optik sinirin üzerinden geçer. OA, Üst göz kapağının medial ucunda oftalmik arter supratroklear ve dorsal nazal arterlere ayrılır. OA seyri sırasında yaklaşık %15 oranında optik sinirin üstünden değil altından geçer. (18,19)

### 2.2.3. Santral Retinal Arter

İnternal karotid arterden ayrılan oftalmik arterin (OA) bir dalı olan santral retinal arter, retinanın iç 2/3'lük kısmını besler ve göze girdikten sonra 4 dala ayrılır. Santral retinal arterden ayrılan bu 4 dal retinanın 4 farklı kadranının beslenmesini sağlar. Bazen optik disk ve makula arasındaki iç retinal alan posterior silier damarlardan kaynaklanan silioretinal arter tarafından beslenebilir.

Santral retinal arter (SRA) oftalmik arterin bir dalıdır ve optik sinirin inferolateralinde seyretmektedir. Optik sinirin alt kısmından geçtikten sonra globun yaklaşık 10-14 mm gerisinden superiora döner ve dura ve arachoidi delerek optik sinire girer. Subarachnoid aralığa geçtikten sonra santral retinal ven ile birlikte paralel seyir gösterir. Bu sırada optik sinirin pliyal damarlarıyla anastomoz yapan çok sayıda dal verir. SRA optik sinir seviyesinde superior ve inferior olmak üzere iki dala ayrılır. Bu dallar daha sonra retina kadranlarını besler. Lümeni yaklaşık olarak 200 mikrondur. (Şekil 2.1)




**Şekil 2.1.** Santral retinal arter (20)

### 2.2.4.Siliyoretinal Arter

Siliyoretinal arter, çoğunlukla posterior siliyer arter (PSA) in direkt dalıdır. Çoğunlukla retinaya optik sinir temporalinden giriş yapar. Bir gözde birden fazla sayıda ya da her iki gözde bulunduğu durumlar da olmaktadır. Siliyoretinal arter tıkanıklıklarında makulayı besleyen siliyoretinal arter bulunuyorsa merkezi görme kısmen korunabilir. Retinal ven tıkanıklıklarında siliyoretinal arter oklüzyonları da görülebilmektedir. (18,19)

### 2.2.5.Retinal Arteriyoller

Göz içine giren SRA arteriyollerine ayrılır. Bu damarların arteriyol olarak adlandırılmasının nedeni yaklaşık olarak 100 mikron çapında lümenlere sahip olmasıdır. SRA dik açı şeklinde bifürkasyonlarını verdikten sonra prekapiller (terminal) arteriyol olarak bitiş gösterir.

### 2.2.6.Retinal Kapiller Yatak

Terminal arteriyollerin her biri yaklaşık 10-20 adet kapiller pleksus ile sonlanır. İntralaminer lümen çapı yaklaşık 15-20 mikron civarındadır. Retinada kapiller pleksuslar üç katmanda bulunmaktadır.

1.Dış nükleer tabaka-İç nükleer tabaka arası: Derin vasküler pleksus

2. İç nükleer tabaka-Ganglion hücre tabakası arası: İntermediate vasküler pleksus

3. Ganglion hücre tabakası ve sinir lifi tabakası arası: Yüzeyel vasküler pleksus

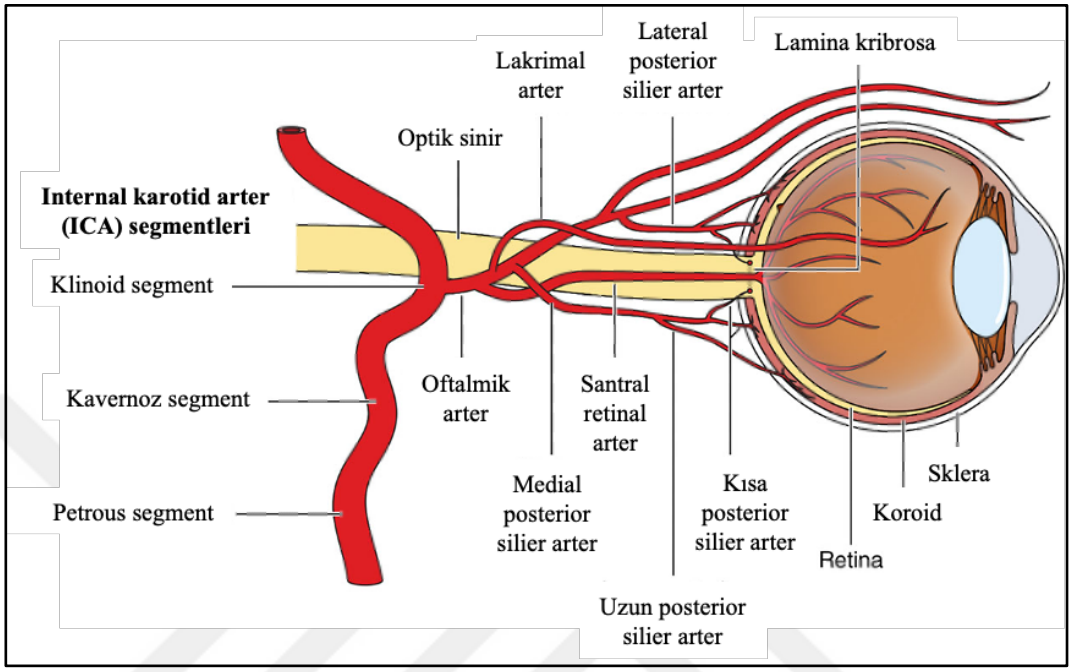
Bu katmanlar retinanın her kısmında eşit sayıda değildir.

### 2.2.7.Posterior Silier Arterler

Posterior silier arterler oftalmik arterin dallarından biridir.

Birçok kısa posterior silier arter oftalmik arterin optik siniri çaprazladığı bölgede ayrılır. Sayısı yaklaşık 7 adettir. Daha sonra dallanarak 16-20 dala ayrılırlar ve kısa silier arterlerle yakın komşuluk göstererek posterior koryokapillarisin beslenmesini sağlarlar.

Uzun posterior silier arterler genellikle 2 adettir. Oftalmik arterin optik siniri çaprazladığı bölgede ayrılırlar. Kısa posterior silier arterlerle ve anterior silier arterle anastomoz yaparlar. (21–23) (Şekil 2.2.)




**Şekil 2.2.** Santral retinal arter ve silier arterler (24)

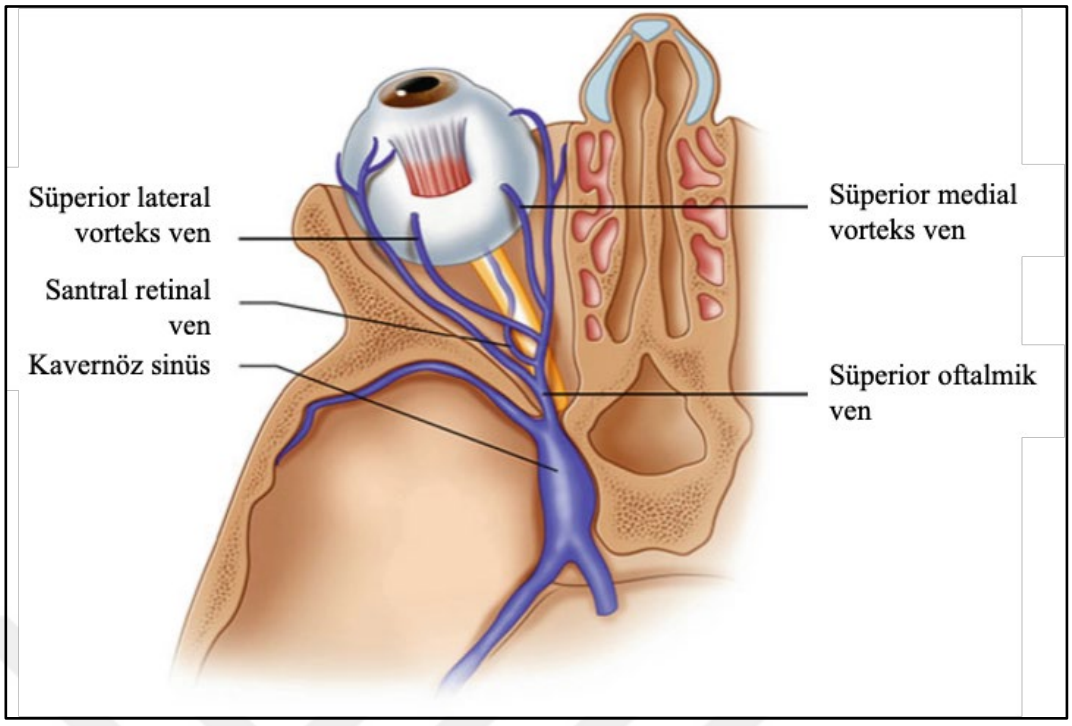
### 2.2.8.Anterior Silier Arter

Anterior silier arter, oftalmik arterin rektus kaslarına giden terminal dallarıdır. Lateral rektus kası hariç her kasta ikişer anterior silier arter bulunur, lateral rektus kasında ise tektir. İrisin majör arter halkasını uzun PSA ve anterior silier arter anastomozu oluşturur.

### 2.2.9. Retina Venöz Dolaşım

### 2.2.10. Santral Retinal Ven

Optik sinir içinde santral retinal arter ile birlikte ve temporalinde seyir göstermektedir. Retinal kapiller yatağı dolduran kan sonra venüller ile drene edilir ve en son santral retinal vene boşalır. Santral retinal ven de süperior oftalmik vene ya da direkt kavernöz sinüse drene olmaktadır. Çapı yaklaşık olarak 300 mikrondur. (18,19) (Şekil 2.3.)




**Şekil 2.3.** Santral retinal ven (25)

### 2.2.11. Süperior Oftalmik Ven

Orbital venöz dolaşımın büyük kısmını oluşturan süperior oftalmik ven santral retinal ven ile birleşir, üst orbital fissürü geçer ve sonunda kavernöz sinüste sonlanır.

### 2.2.12. İnferior Oftalmik Ven

Orbita taban ve medial duvarındaki venöz pleksustan başlar. İnferior oblik kası ve inferior rektus kasıyla birlikte vertiköz venleri de toplayarak bazen direkt bazen de superior oftalmik venle birleşerek kavernöz sinüse drene olur. (21–23)

## 2.3. Optik koherens tomografi (OKT)

### 2.3.1.Çalışma Prensipleri

OKT dokulardan iki veya üç boyutlu kesitler alınmasını sağlayan, dokulardan yansıyan ışığın koherensinin ölçümüne olanak veren yüksek çözünürlüklü, non-invazif bir görüntüleme yöntemidir. Görüntüleme hızı hasta uyumu nedeniyle önemlidir, bu nedenle fiber optik sistemler geliştirilmiştir. OKT esas olarak yansıyan ışığı görüntüler. Üç boyutlu görüntüler elde edilebilir. Dokuya zarar vermez, dokunun

mikroskop görüntülerine benzer veriler elde edilmesine olanak sağlar. Bu yüzden optik biyopsi olarak nitelendirilebilir. (26)

Çalışma prensibi olarak B-scan USG ye benzemekle birlikte OKT de ışık dalgası kullanılmaktadır. Kullanılan ışık dalgası sayesinde görüntüler yüksek çözünürlüktedir ancak doku penetrasyonu zayıftır. Bu nedenle retina altındaki yapıların görüntülenmesinde USG daha ideal bir yöntem olmakla birlikte OKT cihazının göze temas gerektirmemesi tercih edilme nedenlerinden biridir.

OKT sistemlerinde görüntü farklı retina tabakalarının farklı optik yansıtıcılığı olması sonucu elde edilir. Derin bir dokudan yansıyan ışık daha yüzeyel bir noktadan yansıyan ışığa göre daha uzun bir gecikme süresi içerir. (26)

OKT'de yansıyan bu ışınlar çok hızlıdır bu nedenle gecikme süresi referans bir ortamla karşılaştırılarak verilir. Bu ortam cihazda bulunan aynaya ve göze aynı anda ışık gönderilmesiyle elde edilir. Time Domain OKT (TD-OKT)de bu referans ayna hareketli iken Spectral Domain OKT (SD-OKT) de bu ayna sabittir. Bu sabitlik görüntü elde etme hızını arttırır.

Dokulardan yansıyan ışıkların farklı yoğunlukta olması nedeniyle farklı renk skalasında kesitler elde edilir.

Retina sinir lifi, RPE ve koryokapillaris tabakası yüksek yansıtıcılık içerir. Nedeni retina sinir lifinde aksonların uzun olması, RPE tabakasında yüksek melanin düzeyi ve koryokapillariste yüksek hemoglobin düzeyi sayesinde yüksek yansıtıcılık olmasıdır. Bu yapılar gri skala kesitlerde beyaz renkte görünürler. Daha iyi yorum için bilgisayar yazılımlarıyla gri skala renklendirilebilir. Bu şekilde beyaz renkte alanlar kırmızı ve sarı gösterilirken, gri alanlar siyah ve mavi renkle gösterilir.

İlk çıkan OKT cihazları time domain cihazlardır. Günümüzde daha çok SD-OKT cihazları kullanılmaktadır. (27)

Spectral Domain OKT (SD-OKT) daha yüksek çözünürlük ve yüksek hız da görüntü elde edilmesine olanak verir. Daha az hareket artefaktı vardır, bunlar ihmal

edilebilir düzeydedir. Transvers kesitlerde fokal patolojiler saptanabilir. Retinanın belli bir tabakasının 3 boyutlu görüntüsü ayrı bir haritada incelenebilir. Bu nedenle günümüzde pek çok hastalığı tanı, tedavi ve takibinde OKT önemli yere sahiptir.

### 2.4. Optik koherens tomografi anjiografi (OKTA)

Retina ve koroid vasküler hastalıklarının tanısında FFA (Fundus Fluorescein Anjiografi) ve ICG (Indocyanine Green Angiography) gibi yöntemler günümüzde altın standart yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemler boya temelli ve dinamik yöntemlerdir, daha pahalıdır ve daha invaziftir. Enjekte edilen maddeye bağlı alerjik reaksiyonlar gelişebilir. Atılım mekanizması nedeniyle karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı olanlarda ve gebelerde uygulanması sakıncalıdır. Bu dezavantajlarla beraber diğer yöntemlere üstünlüğü lezyondan ya da vasküler yapıdan kaynaklanan sızıntıyı, göllenmeyi ya da boyanmayı dinamik olarak gösterir. Bu yapılardan kaynaklanan görüntülerde derinlik bulgusu yoktur ve iki boyutludur. Ayrıca sızıntıya bağlı oluşan hiperfloresans sonucunda bazı derin kapiller yapıların değerlendirilmesi bozulur. (28)

Non-invazif bir yöntem olan OKTA ile retinadaki vasküler yapılan statik en-face görüntülemesi yapılmaya başlandı. Bu şekilde derin kapiller yapılar ile birlikte tüm mikrovasküler yapılar ayrıntılı şekilde incelenebilir ancak dezavantaj olarak sızıntı dinamik olarak gösterilemez. (29)

#### 2.4.1. OKTA Temel Bilgiler

Doppler OKT sadece vasküler yapıdaki kan akımının aksiyel ölçümünü yapar. OKTA teknolojisi ile vasküler yapıların hem aksiyel hem de transvers akımları ölçülebilmektedir. (30)

Günümüzde çeşitli SD-OKT veya SS-OKT temelli OKTA cihazları bulunmaktadır. Tek bir retina alanından kısa sürede ard arda iki yapısal/kesitsel B-scan görüntüleri alarak arasındaki farkı belirlemek (motion contrast) ve bunları B-scan OKT resmi üzerine aktarmak temel çalışma prensipleridir. Sinyaldeki sapma matematiksel olarak değerlendirilerek dekorelasyon sinyali oluşturulur. Bu sinyalde değişim varsa o noktada kan akımına atfedilir. Sonuç olarak renkli akım sinyali OKT

reflektansındaki faz, amplitüd ya da her ikisinin zamanla değişimi sonucunda oluşmaktadır. Bu durumda eritrosit gibi damar içinde hareket eden yapılar bu akım sinyalini oluşturan değişimlere yol açar. (Motion contrast). (30)

Renkli akım sinyali aktarılmış çok sayıda B-scan OKT görüntüleri birleştirilerek 3 boyutlu OKTA küpü oluşturulur. Daha sonra bu veri küpü kullanılarak istenilen seviyede kesitler alınır. Bu sayede retina ve koroid vasküler yapıları yüksek rezolüsyonlu en-face olarak görüntülenebilir. (30)

Boya temelli dinamik görüntüleme yöntemlerinde işlem süresi uzun ve invazif iken OKTA ölçümlerinde bu süre daha kısadır, non-invaziftir, hastanın ölçümlere gelmesi hasta takibi, hastalığın seyri ve tedavi yanıtı takibi çok daha kolaydır. (29–31)

OKTA görüntü rezolüsyonu belirli bir kesitteki A-scan sayısı arttıkça artar. Genellikle günümüzde kullanılan OKTA cihazlarında 400x400 A-scan bulunmaktadır.

Taranan alan büyüdükçe kesitlerin detayı ve rezolüsyonu azalırken, taranan alan küçülürse daha yüksek rezolüsyonda görüntüler elde edilebilmektedir. Yine büyük tarama alanlarında hareket artefaktı daha az iken, küçük tarama alanlarında hareket artefaktı daha fazladır. (31–33)

OKTA cihazları ile 3x3 mm, 6x6 mm ve 8x8 mm.lik alanlar değerlendirilebilir. FFA ve ICG gibi boya temelli dinamik görüntüleme cihazlarında daha geniş bir alan detaylı görüntülenebilirken OKTA da bunun için hızlı OKT sistemleri gerekmektedir.

Eğer OKTA cihazının AngioMontage özelliği varsa makulanın 6x6 mm lik tarama resimleri ve optik sinir resimleri birleştirilebilir ve görüntü rezolüsyonu bozulmadan daha geniş bir tarama alanı elde edilebilir. (30)

Optik sinirin derin ve yüzeyel vasküler yapıları 4,5x4,5 mm'lik tarama alanları şeklinde AngioDisc yazılımı ile görüntülenebilmektedir. Böylece optik nöropati ve glokom gibi optik sinir yapısını etkileyebilecek hastalıkların erken tanısı ve takibi mümkün olabilmektedir.

SSADA (split-spectrum amplitude-decorrelation angiography) algoritması ile vasküler yapılardaki dolaşan eritrositlerin hareket kontrastı hesaplanır, statik ve statik olmayan dokular arası sinyal farkları (dekorelasyon) bulunur. Ayrıca bir mikrovasküler ağ görüntüsü oluşturulur. OKTA'da oluşturulan bu görüntüler multimodal görüntüler şeklinde sunulur. Böylece hem vasküler yapılar incelenir hem de yapısal kesitler oluşturulup kantitatif değerlendirmeler yapılır ve multimodal görüntü platformu olarak görüntülenir.

Burada dikkat edilmesi gereken tüm görüntüler aynı anda değerlendirilmeli ve alınan kesitlerin seviyesine dikkat edilmelidir.

OKTA cihazı belli bir değerin altındaki (sensitivite eşiği) görece daha yavaş olan kan akımını ölçemez ve bu bölgede sanki kan akımı yokmuş gibi düşünülebilir. Vasküler yapıdaki eritrosit akım hızı yükseldikçe satürasyon limitine kadar bu yapıdaki parlaklık seviyesi yükselir. Akım hızı satürasyon limitinin üzerine çıkıp daha da artsa da ek bir parlaklık artışı görülmez. Bu nedenle OKTA cihazında kan akım hızı ölçümü göreceli olarak kesin sonuçlar vermez. Örneğin FFA da saptanabilen mikroanevrizmaların bir bölümü yavaş kan akımı nedeniyle OKTA da görülemeyebilirken, koroidin tabakalarında bulunan büyük koroid damarlarındaki yüksek akım hızının satürasyon sınırının üzerindeki değerleri ölçülemez. Bu nedenle OKTA da büyük koroid damarlar siyah olarak görülmektedir. (31–33)

### 2.4.2. OKTA ile Ölçüm Yapılırken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Lenste opasite var ise midriazis oluşturan ajanlar kullanılması gerekebilirken, rutin ölçülerde şart değildir.

Hastanın alnı ve çenesi tam yerine oturmalıdır.

Ölçüm öncesinde suni gözyaşı ile korneanın kuruması azaltılabilir.

Eğer makula detaylı incelenmek isteniyorsa 3x3 mm alanlı çekimler daha uygun iken, retinanın kapiller ağları detaylı incelenmek isteniyorsa 6x6 mm lik çekimler tercih edilmelidir.

Hasta takibe alınacaksa kontrol vizitlerindeki çekimlerin aynı büyüklükte yapılması gerekir.

Hareket artefarktı fazlaysa çekim yeniden tekrarlanabilir veya süresi kısa tutulabilir.

Mümkünse retinal ve koroidal tabakalar ayrı ayrı ince kesitlerle değerlendirilmelidir. (31)

### 2.4.3. OKTA kesitleri

1) Yüzeyel (süperficial) kapiller plexus (SKP): Kalınlığı ortalama 110-120 µm dir. Vasküler yapıdaki besleyici arteriol ve drene eden venüllerin oluşturduğu kapiller ağdan oluşur. Ganglion hücre tabakasında bulunmaktadır. (32)

2) Derin (deep) kapiller plexus (DKP): Kalınlığı yaklaşık olarak 60 µm olup iç nükleer tabakada bulunur. Bu pleksusta organizasyon poligonal şekildedir. Yapısı daha gevşek ve foveal avasküler zon (FAZ) alanı biraz daha geniştir. Derin kapiller damarlar radial seyirde santral kapiller vortekste toplanırken birleştirici bir vertikal venül ile yelpaze gibi yüzeyel venüllere drenajı sağlanır. Bu venüller de postkapiler venül yapılarak oluşturarak en sonunda santral retinal vene bağlanmaktadır. (32)

3) Dış (outer) retina: BM'nin yaklaşık olarak 10 µm altındaki ve dış pleksiform tabaka (OPL) arasındaki alanı kapsar. Bu alanda damar yapıları yoktur ve siyahtır. Artefarktlara bağlı küçük beyaz noktalar görülebilir. (32)

4) Koryokapillaris (KK): Bu alan vasküler açıdan birçok anastomoz bulundurmaktadır. BM'nin 10-20 µm alt kısmında bulunur. OKTA da sıkı bir damarsal yapı şeklinde benekli bir görünümde görülmektedir.

5) Koroidea: Koryokapillarisin altındaki Sattler tabakasında orta çapta koroid damarları bulunurken Haller tabakasında ise geniş çapta koroid damarları bulunmaktadır. Eğer retina pigment epiteli (RPE) intakt ise bu damarlar görülemez.

Retinal vasküler hastalıklarda tanı, tedavi ve takiplerde önerilen derin kapiller pleksusun kantitatif ölçümleridir.

Doku kesitleri OKTA küblerinden ya otomatik ya da manuel olarak oluşturulmaktadır. Eğer retinanın tabakaları çeşitli patolojiler nedeniyle ciddi oranda bozulmuş ise manuel segmentasyon daha çok tercih edilir. (32)

### 2.4.4. OKTA Cihazı ile Ölçülen Kantitatif Değerler

OKTA cihazında AngioAnalytics özelliği varsa segmentasyonlarda kan akımı hızı ve vasküler dansite hakkında kantitatif analizler hesaplanabilir. Bu sayede hastanın takip sürecinde tedaviye yanıtı ve hastalığın seyri hakkında objektif veriler alınabilir. Özellikle OKTA retinadaki vasküler dansite ve FAZ alanını ölçmek için non-invazif ve güvenilirliği yüksek bir yöntemdir. (33)

**FOVEAL AVASKÜLER ZON (FAZ)**

OKTA cihazı ile FAZ alanının ve çevresinin ölçümü, FAZ alanının iskemi sonrasında bozulmasını değerlendiren index AI (A-circularity ındex) hesaplanması, foveal damar dansitesi hesaplanabilir.

**AVASKÜLER (NON-FLOW) ALAN**

Normalde vaskuler olması gereken fakat damar içermeyen alanlar olarak tanımlanabilir. Derin ve yüzeyel kapiller pleksusta akım saptanmayan alanların (kapiller drop-out) $mm^2$ cinsinden toplamıdır.

**FLOW AREA**

FFA da sızıntıya bağlı net ölçülemeyen koroid ve retina vaskülarizasyon alanları OKTA ile daha iyi hesaplanabilmektedir. Dış retina tabakası, koryokapillaris, koroid tabakası flow areası hesaplanabilir. Hesaplanan alan $mm^2$ cinsindedir ve hasta tedavi takibinde önemlidir.

**VESSEL AREA DANSITY**

Fundusta santral alan damar dansitesinin en fazla olduğu alandır. Sırasıyla nazal ve temporal kadranlar gelmektedir. Santral alanda ise en yoğun damar dansitesi FAZ bölgesinin altındaki alandır. Bu alanlara göre çıkarılan haritalarda yüksek

dansiteli ise sarı-kırmızı renk, düşük dansiteli ise mavi renkte vasküler dansite alan haritaları oluşur. (34)

### 2.5. SARS-CoV-2 Virüs Yapısı

Coronavirüs, zarflı, tek sarmallı RNA virüsüdür. Geniş bir tropizme sahip olduğu için vücutta önemli etkiler meydana getirebilmektedir. 5′ and 3′ poly-A içerir ve 26-32 kb ile tüm RNA virüsleri içinde büyük bir genoma sahiptir. Bu virüs çeşitli aksesuar proteinleri, yapısal ve yapısal olmayan proteinleri kodlar.

Patogenezleri için hayati önem taşıyan yapısal olmayan proteinler NSP12, NSP13, NSP3 ve NSP5'tir ve yardımcı proteinler ORF3a, ORF6, ORF8, ORF7 ve ORF9'dur. (1–3)

İnsan popülasyonunu yakın tarihte 3 coronavirüs suşu etkilemiştir. 2002 yılında SARS-CoV-1 ve 2012 yılında MERS-CoV epidemiye neden olmakla birlikte 2019 yılında SARS-CoV-2 virüsü COVID-19 pandemisini başlatmıştır. Viral suşun yapısal komponentleri Spike protein (S), nukleokapsid protein (N), zarf proteini (E) ve zar proteini (M) dir. (4) SARS-CoV-2 virüsünün diğer suşlardan farkı bunlara ek olarak 8 aksesuar proteini kodlamasıdır. (2)

Hem SARS-CoV-1 hem de SARS-CoV-2 bağlanması için ana reseptör konak hücre üzerindeki anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE2) dir. SARS-CoV-2 virüsü yapısındaki spike proteini (S proteini) sayesinde ACE2'ye bağlanır. S proteini, S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birimden oluşur ve her S proteini, trimer yapıda üç S1/S2 alt biriminden oluşur. (5,6) (Şekil 2.4.)

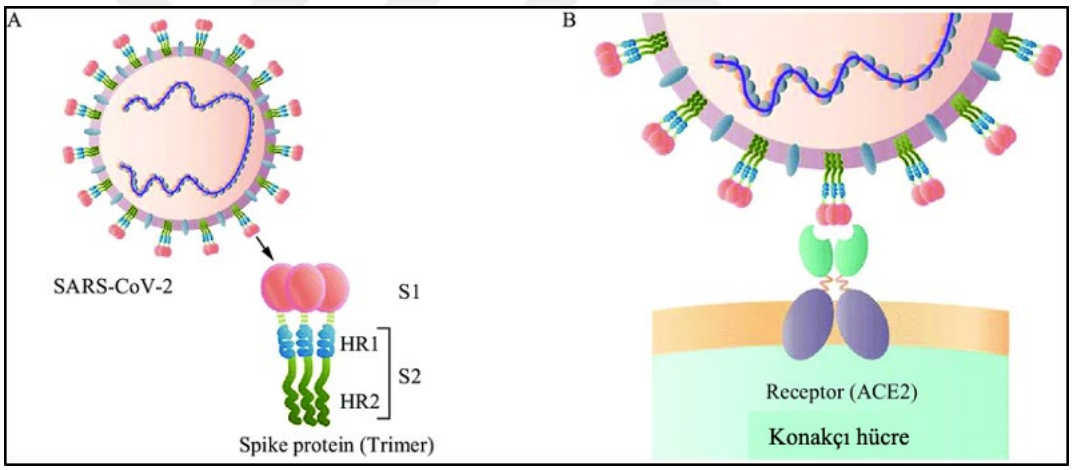
S1 alt ünitesi reseptör bağlama bölgesi sayesinde ACE2 ye bağlanmadan sorumlu iken S2 alt ünitesi hem transmembran bölge hem de füzyon peptidi içermektedir. (6)

SARS-CoV-2 virüsünün konak hücreye girişinde iki önemli anahtar faktör bulunmaktadır. Bunlardan ilki viral spike (S) proteini konak hücredeki ACE2

reseptöre başlanır, diğeri ise transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) adı verilen proteaz ile konak hücrese s protein üretilir. (7–9)

ACE2, endotel hücreleri, akciğerlerdeki pnömosit-2 ve enterositler gibi birçok hücre tipinde bulunan, ACE'ye benzerliği olan bir tip I transmembran metallokarboksipeptidazdır.

Viral spike proteinin (S) reseptör bağlayıcı bölgesi viral enfektivite için önemlidir ve SARS-CoV-1 ile SARS-CoV-2 arasındaki bu bölge %73-76 oranında benzerlik gösterir. Ancak SARS-CoV-2'deki S proteininin trimer yapının ACE2 reseptörüne SARS-CoV-1'den daha yüksek bir afiniteyle bağlandığı gösterilmiştir. (5,6) S proteinindeki mutasyonlar, virüsün tropizmi, enfektivitesi ve ölümcüllüğü üzerinde önemli etkiye sahiptir. (Şekil 2.4.)




**Şekil 2.4.** S proteini trimer yapısı ve ACE2 reseptörü şematik gösterimi (35)

COVID-19 hastaları yorgunluk, ateş, öksürük, koku veya tat alma kaybı ve baş ağrısı vb çeşitli semptomlarla başvururlar. Hastaların yaklaşık %30'unda ishal, mide bulantısı ve mide ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar bildirmiştir. (10,11)

254 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, en sık görülen komplikasyonun pnömoni (% 82,3) olduğu gösterilmiş ve aritmi ve şok da diğer komplikasyonlar arasında gösterilmiştir. (10) Özellikle yaş, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kalp hastalığı ve akciğer hastalığı olan kişilerin COVID-19 enfeksiyonları nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar için önemli bir faktör olduğu izlenmiştir. (12,13)

Virüs ilk olarak konak hücredeki toll-like hücreler tarafından tanınmaktadır. Bu tanınma işlemi sonrası NF-κB aktivasyonu oluşur ve sonrasında solunum yolu, gastrointestinal sistem ve böbrekteki konak hücreler üzerindeki ACE2 reseptörleri aktive olur. ACE2 aktivasyonu sonrası virüsler hücreye giriş yapar ve çoğalmaya başlar. (14) Bu kaskat SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ölüm nedenlerinin önemli bir kısmını oluşturan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) sitokin fırtınasını da başlatır. (15,16)

ACE2, anjiyotensin II-anjiyotensin dönüşümünü sağlar ve endotel hücre fonksiyonunu korur, antiaterosklerotik görev yapar. ACE2 ile viral S proteinine bağlandığında, ACE2'nin bu koruyucu işlevi engellenmiş olur ve COVID-19 hastalarında vasküler oklüzyonlar görülür. (14)

SARS-CoV-2 virüsü konakçı hücreye girdikten sonra patojen ilişkili moleküler patern denilen (PAMPs) aracılığıyla bağışıklık sistemini uyarmaya başlar. (18)

Bu virüs yoğun inflamatuar olaylara yol açan ve hücre ölümüne neden olan bir virüstür. DAMPs ve IL-6 gibi proinflamatuar sitokin üretimine yol açar. DAMPs'lar diğer inflamatuar hücrelerin ortama gelişini sağlar, inflamayonu tetikler. Viral yük ve inflamasyondaki artış nedeniyle sitokin fırtınası oluşur. Sonuçta durum çoklu organ yetmezliği ve septik şoka kadar ilerleyebilir. (36)

B lenfositler virüs nötralizasyonunda önemli rol alır. Ürettiği antikorlar S proteine bağlanarak ACE2 ile etkileşimini önler. Yine doğuştan gelen bağışıklık patojenle savaşmada etkindir ve bu bağışıklıktaki azalma sonucu viral yük artışı ve doku hasarı görülebilmektedir.

SARS-CoV-2 virüsüne karşı birçok aşı geliştirilmiş ve terapötik tedaviler denenmiştir.

### 2.6. COVID-19 aşısı

Her yıl aşılamayla yılda 2-3 milyon ölüm önlenebilmektedir. Aşılama sayesinde birçok hastalık önlenir ve her yıl milyonlarca yaşam kurtulur. Klinikte

kullanılacak güvenli bir aşının başarılı şekilde üretimi için yıllarca sürebilen çalışmalar yapılmaktadır. Tipik olarak, geliştirmeden sonra, aşının denenmesinde çeşitli aşamalar yer alır. (37)

Faz 1, hücreler, hayvanlar ve bir grup insan üzerinde immün stimülasyonu uyarmayı ve test yapılmasını kolaylaştıran preklinik fazdır. (38) Faz 2, daha yaşlı ve gençleri kapsayan birçok grubun cevabını görebilmek için yapılan çalışmaları kapsar. (39) Faz 3 ise aşının yeterliliğini saptamak için binlerce gönüllünün olduğu aşamaların kontrolünü içerir. (40) Aşı etkinliği, plaseboya kıyasla aşılanan grupta hastalığın yayılma hızının azalma yüzdesi olarak tanımlanır. (41)

COVID-19'a karşı bağışıklık kazanımı için farklı platformlarda farklı aşı yöntemleri kullanılmıştır. Bu yöntemler protein subunit kullanımı, non-replike viral vektör kullanımı, DNA, RNA, inaktive virüs, virüs benzeri partükül, canlı zayıflatılmış virüs gibi yöntemlerdir. Klinik faz aşıları arasında sadece 8 aday faz 4 aşamasındadır ve uygulanabilmektedir. 26 aday ise faz 3 aşamasında bulunmaktadır. (42)

### 2.6.1. Önde gelen aşı çalışmaları

### 2.6.2. Sinovac-Coronovac aşısı

İnaktive edilmiş patojenleri kullanarak bağışıklığı indükleyen aşıların pandemik yanıtta uzun bir geçmişi vardır. Bu tür aşılama geleneksel olarak en başarılı olanı olmasına rağmen, uzun işlem süresi mevcut COVID-19 pandemisinde bu yöntemi dezavantajlı hale getirmiştir.

Bu aşı alüminyum ile adjuvan olarak kullanılan inaktive bir aşıdır. Beta-propiolakton, özütlendikten sonra virüsü etkisiz hale getirmek için kullanılır ve viral partikül daha sonra bir adjuvan (alüminyum hidroksit) üzerine adsorbe edilir. (43)

Yapılan bir çalışmada farelere, bir alüminyum adjuvan veya bir salin plasebo ile birlikte CoronaVac'ın 1.5 ug, 3 ug ve 6 ug dozları uygulanmıştır. Hayvan deneylerinde, klinik öncesi verilere göre yeterli nötralize edici antikor titre seviyeleri ve spesifik IgG yanıtı oluştuğu gösterilmiştir. (43) Faz-1 çalışmasına 143 sağlıklı

gönüllünün katılımı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada tüm katılımcılar 18-59 yaş grubu arasında seçilmiş ve Faz-1 çalışmasına ilişkin herhangi bir sonuç sunulmamıştır. (44) Faz-2 çalışmasına 18-59 yaş grubu arasında 600 sağlıklı katılımcı olduğu belirtilmiştir. Randomize ve çift kör olarak yapılan bu çalışmada katılımcılar 2 gruba ayrılmıştır. Programlardan biri 0 ve 14 günlük bir program iken, diğeri 0 ve 28 günlük bir programdan oluşmaktaydı. Her programda 120 katılımcıya 3 μg, 120 katılımcıya 6 μg ve 60 katılımcıya plasebo verilmiştir. Her iki programda da oluştuğu bildirilen ağrı önemli bir semptom olarak vurgulanmıştır. (45) Hem 3 ug hem de 6 ug için, nötrleştirici antikor (NAb) yanıtları her iki programda da yüksek bulunmuştur. İkinci dozdan yirmi sekiz gün sonra, 0 ve 14 günlük programlardaki katılımcılar sabit NAb seviyelerine sahip iken ve 0 ve 28 günlerde katılımcılarda NAb seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Spesifik antikorlar için de benzer bir patern gözlenmiştir. Yaşlı erişkinlerde, NAb düzeylerinin yaşla birlikte azaldığı ve yüksek dozlar gerektirdiği gözlenmiştir. (45) Bu çalışmada, COVID-19 aşısı için T-hücre bağışıklığı analiz edilmemiştir.

CoronaVac aşısı tarafından oluşturulan bağışıklık tepkisinin derinlemesine incelenmesi gerekmektedir. Aşının T-hücre yanıtı hakkında analizlere ihtiyaç duyulmaktadır. (45)

Antiviral bağışıklık gelişimi aşılamadan 14 ve 28 gün sonra, destekleyici aşı zamanlaması ve dozajındaki farklılıklar ve rapel dozun değerlendirilmesi ile araştırılmaktadır. Bu inaktive viral aşılar, diğer aşı gruplarına kıyasla daha az yan etkiye sahip olma eğilimindedir. Uygulama sonrası enjeksiyon bölgesinde kızarıklık ve ağrı olabilmektedir. Sistemik yan etkilerin çoğu hafiftir ve ciddi yan etkiler bildirilmemiştir. Aşıdan sonra 72 saat içerisinde tüm yan etkilerin kaybolduğu görülmüştür. (46)

### 2.6.3. Pfizer-BionNTech aşısı

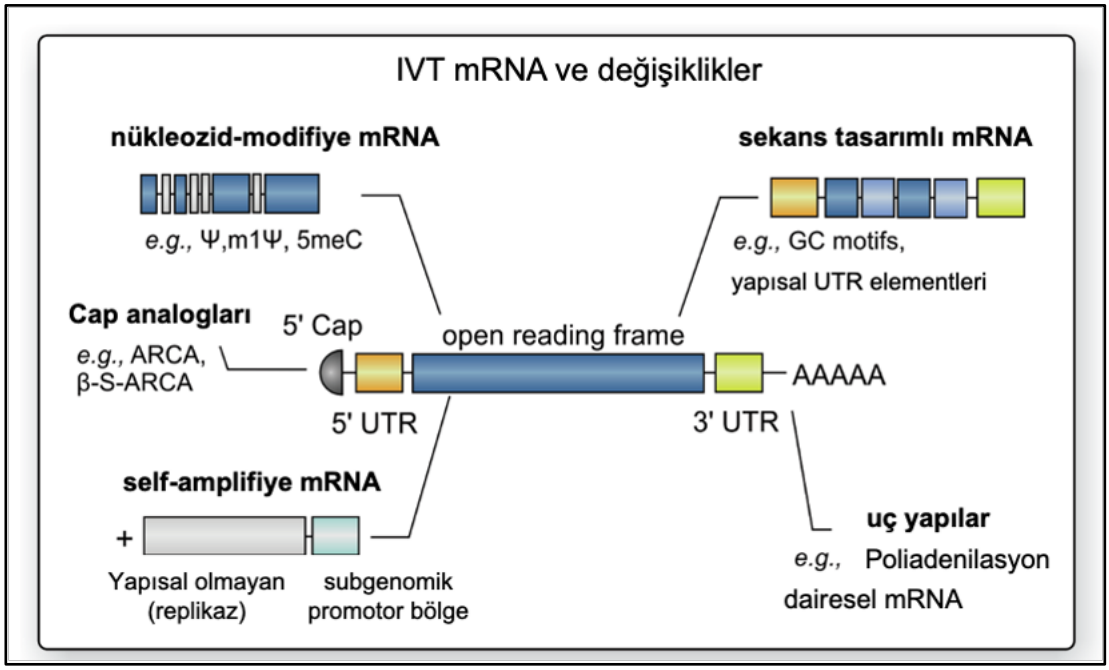
mRNA temelli bu aşı SARS-CoV-2 RBD (reseptör bağlayıcı bölge) kısmını kodlar. Bu aşı BNT162 olarak adlandırılmıştır. Çalışma mekanizması bağışıklığı güçlendirmeye dayanmaktadır. mRNA temelli aşılar genellikle tek bir SARS-CoV-2 antijeni içeren genetik koddan oluşur. Vücuda mRNA aşısı enjekte edildiğinde konak

hücreler kodlanmış antijeni üretmek için bu genetik kodu kullanır, ardından vücut tepki verir ve antikorlar üretir. (16)

mRNA temelli aşılardan farklı olarak vektör aracılı aşılarda genelde S proteini antijenin DNA'sı kullanılmaktadır. Bu yöntemde genetik kodu vücuda iletmek için vektör olarak modifiye edilmiş SARS-CoV-2 'den farklı bir virüs kullanılır. Bu virüsler S proteini için DNA içermektedir ve konak hücreye girdiğinde viral proteinler üretilerek bağışıklık yanıtının oluşmasını sağlar. (30)

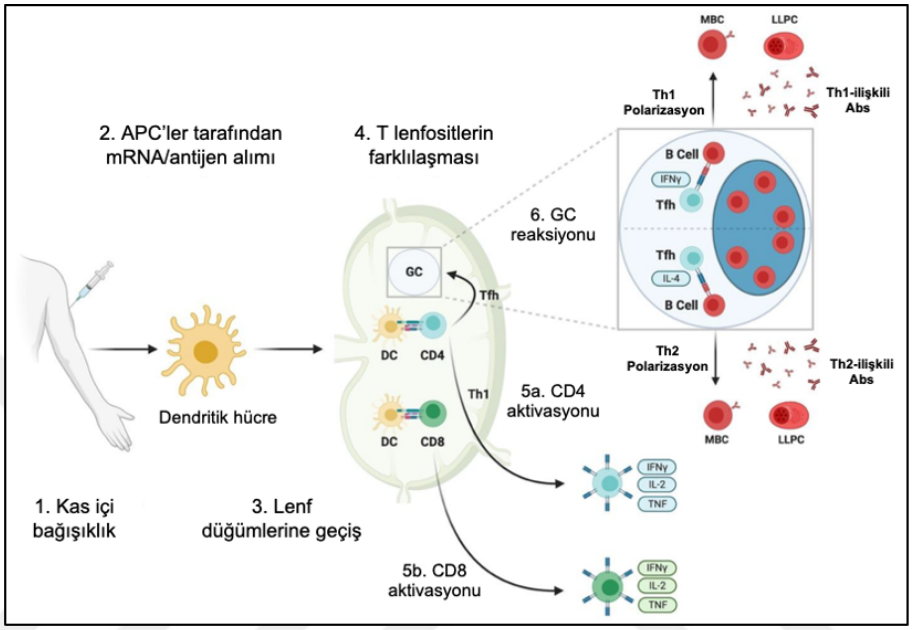
Pfizer-BioNTech iki aşı geliştirmiştir: BNT162b1 (S proteininin S1 alt biriminin bir parçası olan reseptör bağlayıcı bölgeden oluşur) ve BNT162b2 (S-protein amino asit dizisinden oluşur) (16)

İşlevsel bir mRNA aşısı için 5' cap ve 3' poli-A kuyruğu gerekmektedir. Aşılar geliştirilirken genellikle 5' cap kısmı modifiye edilir. mRNA aşılarının avantajlarından biri aşıları yeni viral suşlara karşı koruyucu hale getirmek için faydalı olacak olan diziyi değiştirerek modifiye edilebilme seçeneğinin olmasıdır. (47) (Şekil 2.5)




**Şekil 2.5.** In vitro transkripsiyon mRNA ve değişiklikler (48)

Enjeksiyon bölgesinde oluşan ilk yanıttan sonra enjekte edilen mRNA aşısı transloke edilir antijen sunucu hücreler tarafından tanınarak lenf nodlarına alınır. Konaktaki Toll-like reseptörler aktive olur ve sitokin üretimi başlar.CD4 ve CD8 hücre yanıtı gerçekleşir. Bu yanıt tekrar enfekte olma durumunda bağışıklık hafızasının oluşması için B lenfosit farklılaşmasını sağlar. (Şekil 2.6.)




**Şekil 2.6.** mRNA aşısının uygulanmasıyla başlayan yolağın şematize şekli (49)

Kullanılan mRNA aşıları için transferde lipid nanoparçacıkları kullanılır. Lipid yapıda olması sayesinde konak hücrenin zarına girişi daha kolaydır. Ancak bu kullanımın dezavantajları bulunmaktadır. Aşının saklanması için –20°C ve daha düşük donmuş sıcaklıklar gerekmektedir. Soğutulmuş sıcaklıklarda (2-8°C) saklanırsa daha kısa sürede kullanılması gerekmektedir. (50)

Yapılan bir çalışmada Amerika da faz1 ve faz 2 çalışması için 18-55 yaş arası 454 sağlıklı gönüllü incelenmiştir. Gönüllüler 10ug, 30ug ve 100 ug dozlar için 12'li gruplara ayrılmış ve 9 gönüllüden oluşan başka bir grup plasebo almıştır.10 µg ve 30 µg'lik iki doz, 20 gün arayla intramüsküler olarak verilmiştir. İkinci doz 100 µg grubuna uygulanmamıştır. Çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, gönüllülerde yüksek IgG seviyeleri saptanmıştır. IgG seviyesi, ikinci doz uygulamadan 7 gün sonra katılımcılarda yüksek saptanmış ve ikinci doz uygulamadan sonra 14 güne kadar

yüksek kalmıştır. 100 µg doz uygulanan gönüllülerin, ilk dozu aldıktan 21 gün sonra IgG seviyesinde bir artış görülmüş, sonraki günlerde bu düzey sabit kalmıştır. (51)

İlk dozdan 21 gün sonra ve ikinci dozun uygulanmasından 7 gün sonra NAb titrelerinde IgG seviyesinde yükselme gözlenmiştir. İkinci dozu almadıkları için 100 µg uygulanan grup için bir karşılaştırma yapılmamıştır. Bazı değerlerde, aşının ilk dozundan sonra 30 µg ve 100 µg uygulanan gruplarda önemli bir değişiklik saptanmamıştır. Elde edilen veriler sonucunda aşı için 10 µg ve 30 µg dozların uygun olduğu görülmüş ve bu dozlarda araştırmalara devam edilmektedir. (51)

BNT162 aşısı için, doza bağlı olarak lokal veya sistemik reaksiyonlar geliştiği görülmüştür. Enjeksiyon bölgesinde hafif veya orta derecede ağrı sık görülen bulgular olarak belirtilmektedir. 100 µg için bu yan etkilerin şiddetinin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Gözlenen yaygın yan etkiler baş ağrısı, titreme, yorgunluk, kas ve eklem ağrıları olmakla birlikte bu etkilerin doza bağlı olarak arttığı görülmüştür. İkinci dozdan sonra görülen bazı semptomların birkaç gün içerisinde gerilediği görülmüştür. Birinci ve ikinci dozların uygulanmasından sonra birkaç hastada ateş rapor edildi, ancak bir gün içerisinde düzeldiği kaydedilmiştir. Bazı gönüllülerde uyku bozukluğu saptanmıştır. Az sayıda hastada aşılama sonrasındaki yaklaşık bir haftalık dönemde eski düzeyine dönen lenfopeni ve nötropeni izlenmiştir. Diğer labaratuar değerlerinde anlamlı farklılık izlenmemiştir. (51)

Faz 2-3 çalışmaları 18-55 yaş ve 65-85 yaş arasındaki sağlıklı gönüllülerde yapılmıştır. Katılımcılara 21 gün aralıkla iki doz aşı uygulaması yapıldı. BNT162b1 ve BNT162b2 için genç erişkin ve yaşlılarda benzer dozda antikor titresi elde edildi. BNT162b2'nin güvenlik ve etkinlik değerlendirmesi hala devam etmektedir.

Piyasada Pfizer-BioNTech, Inc. (USA) ve Moderna, Inc. (USA) olarak bilinen aşılar mRNA temelli aşılardır. Pfizer-BioNTech aşısı, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) FDA tarafından 11 Aralık 2020 tarihinde 16 yaş ve üzerindeki bireylerde kullanılmak üzere onaylanmıştır ve şu anda ABD, Birleşik Krallık ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ülkeler dâhil 80'den fazla ülkede kullanılmaktadır.10 Mayıs 2021 de 12-15 yaş arası kişilere de kullanım onayı çıkmıştır.

Birçok ülkede yeni COVID-19 aşıları geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Aşıların bu enfeksiyona yanıtında belirleyici faktörlerden biri de serumda oluşturduğu nötralize edici antikor konsantrasyonudur. Nötralize edici antikorlar (NAb) S protein ve ACE2 etkileşimini bloklayarak viral replikasyonu önlemektedir. Aşılama sonrası nötralize edici antikor konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada mRNA-1273 ve NVX-CoV23373'ün en yüksek titre nötrleştirici antikor seviyelerine sahip olduğu ve Ad26.COV2.S ve CoronaVac'ın en düşük seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışma ile Moderna ve Novavax aşılarının nötralizan antikor konsantrasyonu açısından en iyi sonucun elde edildiği gösterilmiştir. (52) Aynı zamanda bu çalışmada aşıların büyük kısmında aşılamadan 250 gün sonrasında antikor titrelerinde büyük ölçüde azalma nedeniyle bağışıklık yanıtının kısa olduğu ve etkinlik seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Geliştirilen aşılar ve uygulanan terapötik tedavilere rağmen SARS-CoV-2 enfeksiyonu hala büyük bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Özellikle yeni suşların ortaya çıkmasıyla ve uzun vadede yeni salgınların görülme olasılığı düşünülerek aşı üreticileri aşılarda ek doz uygulanması gerektiğini öne sürmüşlerdir. Ayrıca yayılımını izlemek için PCR testleri yapılmaya başlanmıştır. Nazofarenks ve nazal swab PCR testleri, tükürük PCR testleri, seroloji testleri kullanılmaya başlanmıştır.

Sonuç olarak SARS-CoV-2, 2020’nin başlarında ortaya çıkan etkisini hala devam ettiren ve milyonlarca insan ölümüne neden olan bir pandemiye neden olmuştur. Geliştirilen birçok aşı ve ilaçlar yayılmasını sınırlandırmış ancak henüz ortadan kalkması sağlanamamıştır. Bu virüsün mutasyonu sonucunda yeni suşların ortaya çıkmasıyla da ilişkilidir.

### 2.7. Antiviral ilaçlar

Sağlıklı popülasyonda SARS-CoV-2’nin önlenmesi amacıyla aşı çalışmalarına ek olarak başta antiviral ilaçlar olmak üzere birçok terapötik tedaviler uygulanmıştır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında remdesivir, hidroksiklorokin ve lopinavir-ritonavir bulunmakta iken hidroksiklorokin ve lopinavir-ritonavir etkinliği tartışmalı olduğu için artık günümüzde kullanılmamaktadır.

FDA 24 Nisan 2020'de yatan COVID-19 hastaları için hidroksiklorokin kullanımını onaylamış ancak 15 Haziran 2020 tarihinde kardiovasküler komplikasyonlara yol açabilmesi nedeniyle onayı iptal etmiştir. Lopinavir-ritonavir ise mortaliteyi etkilemediği düşünülerek 4 Temmuz 2020'de iptal edilmiştir. (53,54)

Aynı zamanda tedavi için birçok monoklonal antikor geliştirilmiştir. Remdesevir, SARS-CoV-2 önlenmesinde kullanılan bir nükloozid analoğudur. FDA yetişkinlerde ve hastaneye yatırılan 12 yaş üstü pediatrik bireylerde kullanımını 22 Ekim 2020'de onaylamıştır. Klinik çalışmalarda Remdesivir'in hastaneye kaldırılan ve alt solunum yolu enfeksiyonu bulunan yetişkinlerde iyileşme süresini kısaltmada plasebodan üstün olduğunu gösterilmiştir. (55) Yapılan bazı çalışmalarda da Remdesivir'in etkisinin ciddi vakalarda az olduğu gösterilmiş bu nedenle plitidepsin gibi bazı yeni antiviral ilaçların denemeleri geliştirilmeye başlanmıştır.

### 2.8. Covid 19 hastalığı ve göze etkileri

Pandemi süreci ilerledikçe COVID-19 enfeksiyonunun oküler tutulumu ve etkileri aydınlatılmaya başlanmıştır. Pandeminin başında daha çok hastalığın ilk bulgusunun konjonktivit olabildiği ve hastalığın oküler yüzeyden bulaşabileceği, koruyucu gözlük kullanımının gerekliliği vurgulanmıştır. Daha sonra hastalığın retinal, vasküler, nörooftalmolojik ve diğer oküler tutulumları olabildiği gösterilmiştir. (15)

Oküler ACE2 reseptörlerinin en fazla optik sinir, silier cisim, koroid, retina pigment epiteli ve vasküler endotelde yer aldığı gösterilmiştir. (56)

Viral hastalıklarda retinal tutulum ya CMV enfeksiyonunda olduğu gibi retinal nöronlara direkt sitopatik etkiyle ya da HIV retinopatisinde olduğu gibi vasküler endoteli hedef alması şeklinde olmaktadır. (8,9) SARS CoV-2 vasküler perisitleri ACE-2 ekspresyonu ile tutabileceği gibi, viral enfeksiyonların kompleman aracılı endotel hücre disfonksiyonu ve mikrovasküler hasar ile oküler vasküler tutulum yapabilir. (57)

Gözyaşından, konjonktivadan ve retinadan izole edilen SARS-CoV2 virüsü gözün ön ve arka segmentinde spesifik lezyonlar oluşturmasa da birçok çalışmada retina kanamaları, atılmış pamuk manzarası gibi doğrudan ya da dolaylı retinal değişimler, retinal ven oklüzyonları, optik koherens tomografi angiografide (OKTA) vasküler dansitede önemli azalma gösterilmiştir. (58–61)

COVID-19 enfeksiyonunun endotel hasarı ile retinal damarlarda değişiklik yapabildiğini gösteren başka bir çalışmada, retinal venleri arterlerden daha fazla etkilediği, hastalığı geçirme süresi ne kadar yakınsa etkilenmenin o kadar belirgin olduğu belirtilmektedir. İlgili çalışmada COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastalar renkli fundus fotoğrafı ile değerlendirilmiş, retinal venlerde genişleme, venöz kıvrınlanma, atılmış pamuk manzarası ve retinal mikrohemorajiler izlenmiştir. (62)

Brezilya'da yapılan bir çalışmada 18 ciddi COVID-19 hastasının retinal incelemesinde 10 hastada (%55) iç retina katlarında akut vasküler lezyonlarla ilişkilendirilen mum alevi hemorajiler ve iskemi göstergesi olan atılmış pamuk manzarası bulgusu saptanmıştır. (63)

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile yapılan bir çalışmada, COVID -19 geçiren 80 hastanın gözü değerlendirilmiş ve radial perikapiller pleksus perfüzyon yoğunluğunun kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiş, bu bulgu mikrovasküler hasarla ilişkilendirilmiştir. (64)

### 2.9. COVID-19 aşıları ve göze etkileri

Aşılama ile aşının birçok yan etkisinin görülebileceği bilinmektedir. Lokal reaksiyonlarda enjeksiyon alanında şişme, ağrı ve kızarıklık görülebilmektedir. Sistemik reaksiyonlar sonucunda ateş, titreme, baş ağrısı, kas ağrısı gibi etkiler görülebilmektedir. Makrofajlar ve mast hücreleri üzerindeki Fc reseptörlerine bağlanan SARS-CoV-2 antikorları ADE (antibody-dependent enhancement) mekanizması yoluyla COVID-19'u şiddetlendirebilir. Bu durum aşı çalışmalarında kısıtlayıcı ve güvenlik riskleri oluşturabilecek bir faktördür.

Aşı sonrası literatürde göz kapaklarında ödem, purpurik lezyonlar, herpes zoster oftalmicus, PKP ve DMEK sonrası korneal greft rejeksiyonları, akut makular nöropati, santral seröz retinopati, retina dekolmanı, akut anterior üveit, panüveit, multifokal koroidit, Voght-Koyanagi-Harada hastalığı reaktivasyonu, optik nörit, arteritik anterior iskemik optik nöropati, 6.kranial sinir paralizisi, süperior oftalmik vende tromboz, serebral venöz sinüs trombozu oluşumu bildirilen vakalar olmuştur. (65)

# 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamız Bilkent Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde yapılmıştır. Çalışma için Helsinki Bildirgesi esas alınmıştır. Çalışmanın etik kurulu Ankara Şehir Hastanesi 1 nolu Etik Kuruldan (E1-21-1820) alınmıştır ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun hareket edilmiştir.

Çalışma grubundaki hastalar Bilkent Şehir Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğine Haziran-Ağustos 2021 tarihleri arasında başvuran sağlıklı gönüllüler arasından seçilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri 20-65 yaş aralığında daha önce SARS-CoV-2 enfeksiyon geçirme öyküsü bulunmayan, herhangi bir COVID-19 aşısı yapılmamış, görme keskinliği 10/10 olan, herhangi bir oküler ve sistemik hastalığı bulunmayan ve COVID-19 aşısı olmayı planlayan kişiler olarak belirlendi.

Çalışmaya yüksek miyopi (>-6.00 diyoptri), ambliyopi, ölçümü etkileyecek ön segment patolojisi, üveit, glokom, herhangi refraktif cerrahi veya göz içi cerrahisi geçirmiş, göz için topikal ilaç kullanımı olan, orbital travma veya cerrahi öyküsü olan, retinopati öyküsü olan hastalar dahil edilmedi. Ayrıca sistemik ilaç kullanımı ve sistemik hastalığı olan, otoimmün hastalığı bulunan, mevcut gebelik ve emzirme öyküsü bulunan bilinen Covid PCR (+)'liği öyküsü olan ve gönüllü olur formunu kabul etmeyen katılımcılar ile aşı sonrası kontrollere gelmeyen katılımcılar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma kriterlerine uygun kişilere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi verilerek aydınlatılmış onamları alındı. Katılımcılar aşı öncesi, aşıdan sonraki 2. haftada ve 1.ayda vizite çağırıldı. Katılımcılara her vizitte rutin refraksiyon ölçümü, görme keskinliği, göz içi basınç ölçümü, ön ve arka segment muayenesini içeren tam oftalmolojik muayene, OKT ile makula ve sinir lifi tabakası görüntülemesi, EDI-OKT koroid tabakası ölçümü ve OKTA yapıldı.

Oftalmolojik muayenede aşı öncesi başvuran gerekli kriterlerde katılımcıların Snellen eşeli kullanılarak hastaların en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EDGK) ölçüldü. Biyomikroskobik ön segment muayenesi ve Goldmann aplanasyon tonometresi ile göz içi basınç ölçümleri yapıldı. Pupil dilatasyonu için Sikloplejin %1

damla kullanıldı. Dilatasyon sonrası +90D fundus merceği ile ayrıntılı fundus muayenesi yapıldı. Muayenenin ardından katılımcılara OKT ile makula ve sinir lifi tabakası görüntülemesi, EDI-OKT koroid tabakası ölçümü ve OKTA ölçümleri yapıldı. Yapılan bu işlemler tüm katılımcılar için aşı sonrası 2.hafta ve aşı sonrası 1.ayda tekrarlandı. Ölçümler aynı kişi tarafından ve aynı saat aralığında yapıldı.

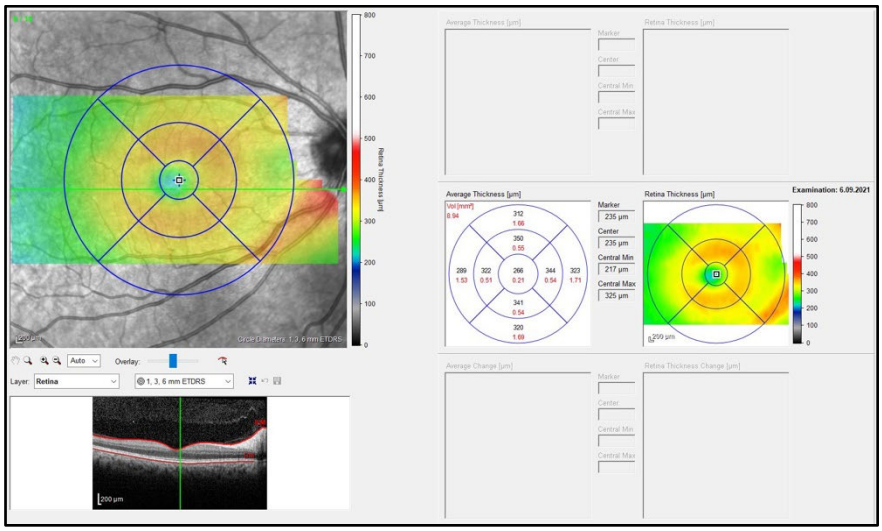
### 3.1. OKT parametreleri ve değerlendirilmesi

- OKT dokulardan iki veya üç boyutlu kesitler alınmasını sağlayan, dokulardan yansıyan ışığın koherensinin ölçümüne olanak veren yüksek çözünürlüklü, non-invazif bir görüntüleme yöntemidir

- OKT, retinal hastalık tanı ve takibinde büyük öneme sahiptir. Çalışmamızda Spektral Domain OKT cihazı (Spectralis OKT; Heidelberg Engineering, Almanya) kullanılmıştır. SD-OKT**,** yüksek çözünürlük ve yüksek hızda, retinal katmanların detaylı olarak incelenmesini sağlar. Çekimler bu konuda tecrübeli ve deneyimli hemşire tarafından yapılmıştır.

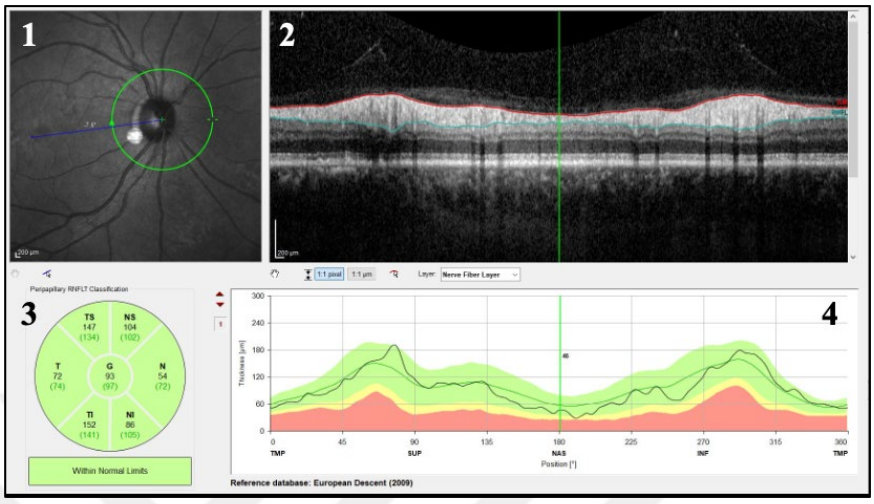
Değerlendirilen OKT parametreleri;

- ETDRS'de otomatik olarak ölçülen 9 kadrandan santral, superosantral, inferosantral, nazal, temporal retina kalınlığı değerleri kaydedildi. (Şekil 3.1.)




**Şekil 3.1.** ETDRS Grid skalasına göre otomatik ölçülen makula kalınlık haritası (Görüntü çalışmamıza ait olup hastane arşivimizden alınmıştır.)

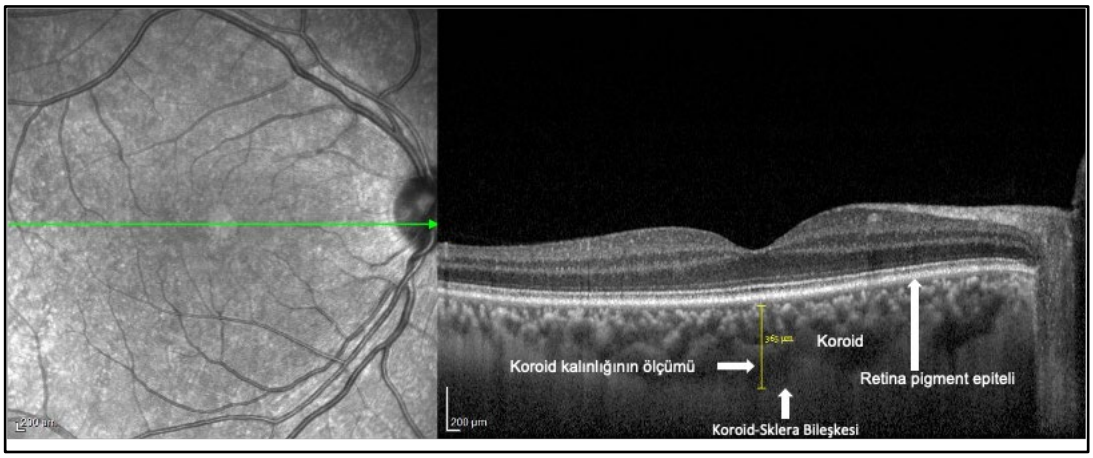
- Peripapiller retina sinir lifi kalınlığı ölçümü için global, temporalsuperior (ts), temporal inferior(tı), nazalsuperior (ns), nazalinferior (nı), nazal (n), temporal (t) sektörlerinin ölçümleri kaydedildi. (Şekil 3.2.)




**Şekil 3.2.** RNFL 7 Kadran Görüntüsü (Görüntü çalışmamıza ait olup hastane arşivimizden alınmıştır.)

1. Peripapiller RNFL kalınlığını ölçmek için optik diskin etrafına bir daire çizilir.
2. RNFL'yi gösteren bir resim
3. Global, temporalsuperior(ts), temporal inferior(tı), nazalsuperior (ns), nazalinferior (nı), nazal (n), temporal (t) için 7 kadran ölçümü alınır.
4. RNFL kalınlık haritası

- Çalışmamızda Spektral Domain OKT cihazı (Spectralis OKT; Heidelberg Engineering, Almanya)'nın EDI moduyla EDI-OKT ölçümleri yapılmıştır. Analiz için doğrudan fovea merkezinden geçen yatay kesitler kullanıldı. Koroid kalınlığı, retina pigment epiteli (en dıştaki hiperreflektif çizgi) ile skleranın iç kenarı arasındaki mesafe olarak tanımlandı. Koroid kalınlıkları subfoveal alandan, foveadan nazal ve temporal yönde 1.5 mm mesafeden manuel olarak ölçülerek kaydedildi. Koroid kalınlığının olası günlük varyasyonundan etkilenmeyi önlemek için tüm EDI-OKT incelemeleri aynı saatler arasında yapıldı.




**Şekil 3.3.** Koroidal kalınlık ölçümü (Görüntü çalışmamıza ait olup hastane arşivimizden alınmıştır.)

Koroidal kalınlık ölçümü: Subfoveal alanda RPE dış kenarından koroid-sklera bileşkesine dik çizgi (ortadaki sarı çizgi) çizilir. Sarı çizgi manuel olarak ölçülen subfoveal koroid kalınlığını göstermektedir.

Tüm ölçümler öncelikle radyal peripapiller kapiller (RPC) ağı için önceden ayarlanmış ayarlarla otomatik varsayılan segmentasyon kullanılarak elde edildi. OKT 3D cilt seti ile 3D Projeksiyon Artifakt Kaldırma kullanıldı. Disk alanı, rim alanı, çukurluk hacmi, vertikal C/D oranı, horizontal C/D oranı dahil olmak üzere optik sinir başı parametreleri ölçüldü.

### 3.2. OKTA Parametreleri ve Değerlendirilmesi

Çalışmamızda Optik Koherens Tomografi Angiografi (OKTA) cihazı RTVue-XR (Optovue, Angiovue, SD-OKT, Fremont, California USA) kullanılmıştır. Saniyede 70.000 A-scan tarama hızı ve 840 nm ışık kaynağı bulunmaktadır. Makula ölçümleri 6x6 mm HD çekimler ve optik disk görüntülemesi 4,5x4,5 mm HD çekimler ile yapılmıştır.

Angio retina taramaları otomatik olarak fovea merkez alınarak 1,3 ve 6 mm lik daireler ile alınarak yapıldı. 1 mm lik küçük dairesel alan foveal zone olarak tanımlandı.1mm ve 3 mm lik daireler arasındaki alan parafoveal ve 3-6 mm lik daireler arasında kalan perifovea olarak ölçüldü.

Parafoveal ve perifoveal alanlar otomatik olarak süperior hemi ve inferior hemi olmak üzere iki sektöre ve superior, inferior, temporal, nazal olmak üzere 4 kadrana bölündü.4 kadranın ortalama damar dansitesi kullanılarak parafoveal ve perifoveal değerler hesaplandı.

6x6 mm HD çekimler (400x400 A-Scans) ile geniş formatta yüksek çözünürlüklü Faz, Faz perimeter, faz-aı (A-circularity indeksi), faz-fd (foveal vessel density) ölçümleri değerlendirildi. Angiovue 3D artefarkt giderici sistem (3D Projection Artifact Removal (PAR)) kullanıldı. Bu sistem ile doğru yorumlama için gerekli damarlar korunurken artefarktlı damarları çıkarmak için analiz yapılır ve tüm arka segment projeksiyon artefarktı azaltılır.3D PAR ile gerçek damarlar daha iyi görüntülenir ve sinyal gücü korunur.

Ölçümler dilatasyon sonrası hastanın alnı ve çenesi tam yerine oturtularak alındı.

İhtiyacı olan hastalara sunigözyaşı sonrası ölçüm yapıldı.

Çalışmaya tarama kalitesi (scan quality) en az 7/10 olan hastalar dâhil edildi.

Vizitlerde ölçümler öncekiyle aynı büyüklükte yapıldı.

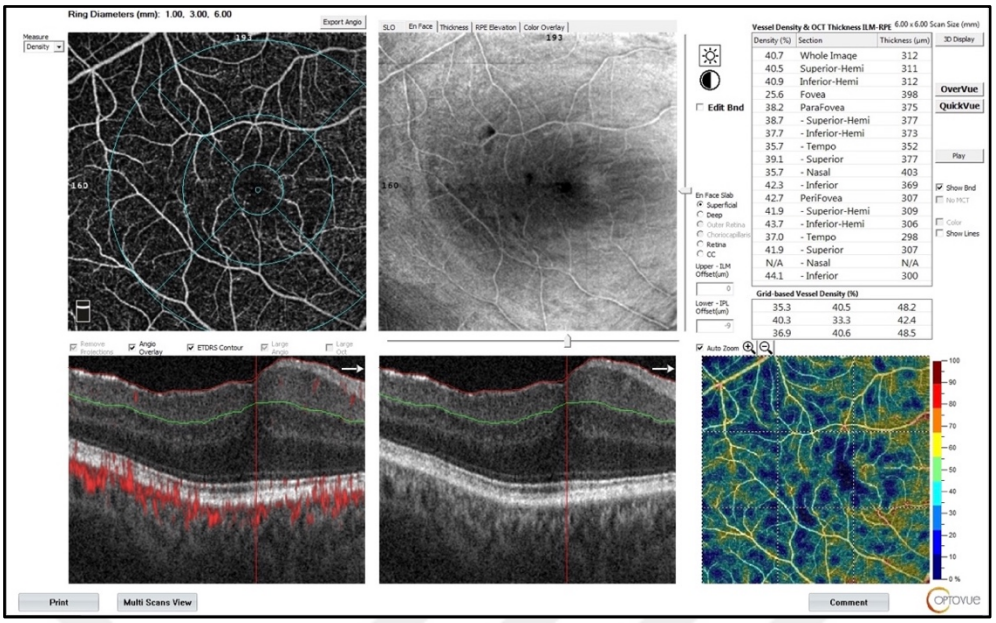
Ölçümler aynı kişi tarafından aynı saatler arasında yapıldı.

Cihaz otomatik segmentasyon yaptı, gerekirse manuel olarak düzeltildi.

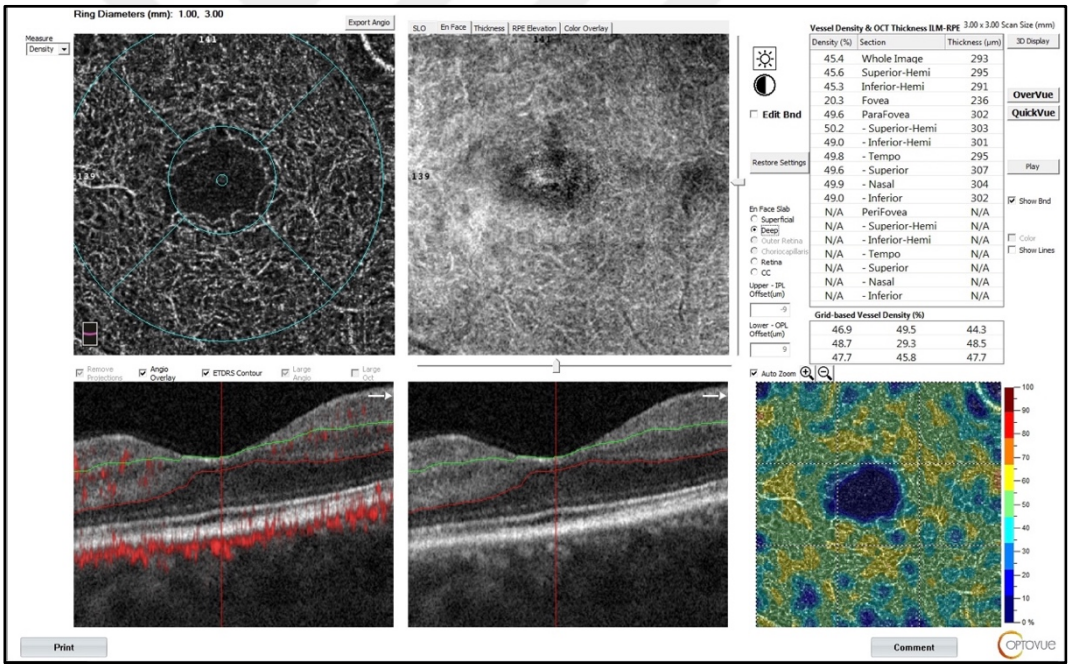
SSI (signal strength index)>50 olan segmentasyon hataları olmayan ölçümler alındı.

OKTA ölçümleri ile çalışmamızda yüzeyel (süperficial) kapiller plexus (YKP), derin (deep) kapiller plexus (DKP), retina, koryokapillaris (CC) için tüm alan, fovea, parafovea (süperior yarı, inferior yarı, temporal, süperior, nazal, inferior) ve perifovea (süperior yarı, inferior yarı, temporal, süperior, nazal, inferior) dansite verileri alındı. FAZ perim, FAZ aı (A-circularity indeksi), FAZ fd (foveal vessel density), dış retina akımı (flow outer retına), koryokapillaris akımı (flow area chorıocapillaris), cup disk alanı, çukurluk hacmi, rim area, disk alanı değerleri kaydedilmiştir.

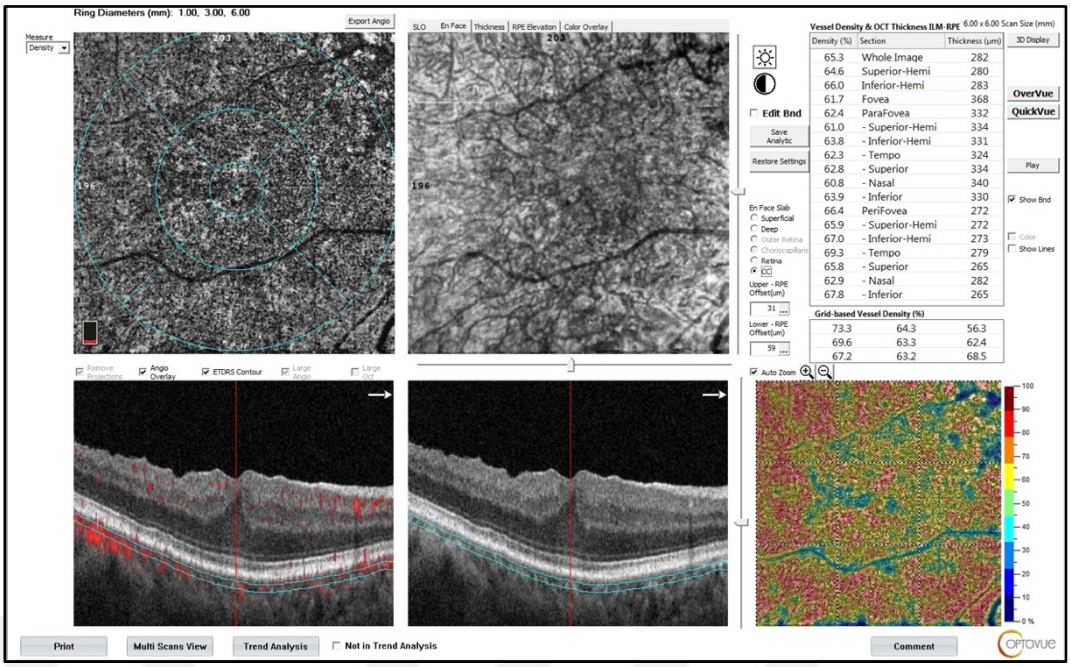
Şekil 3.4.-Şekil 3.7. arasında çalışma dışı hasta örnekleri sunulmuştur.



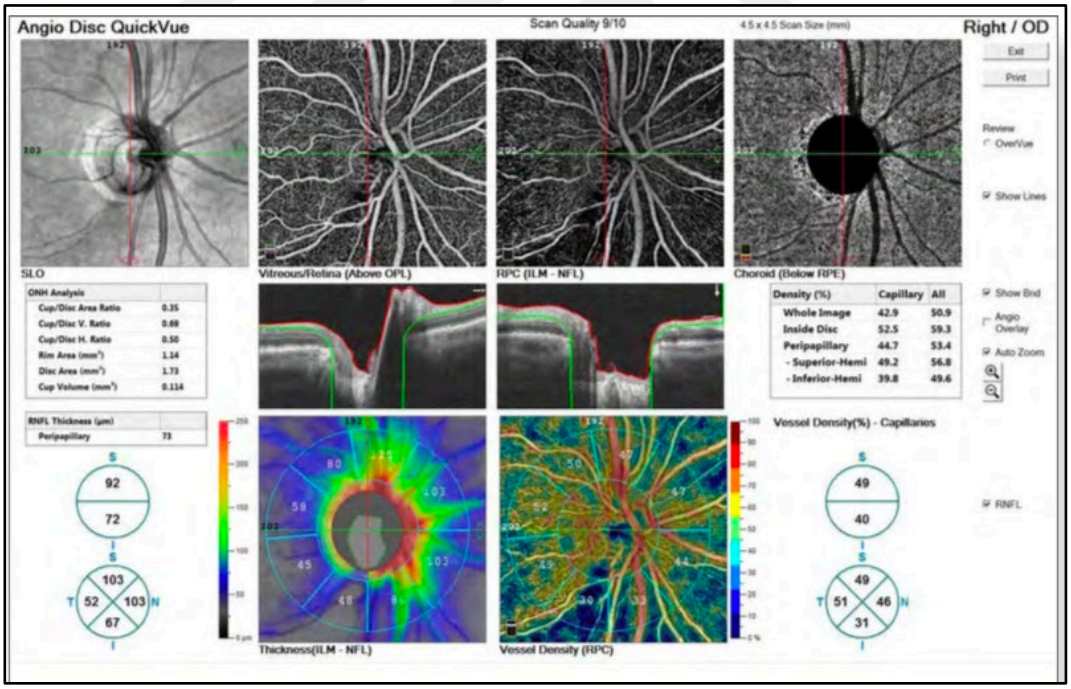

**Şekil 3.4.** Yüzeyel (süperficial) kapiller plexus (YKP) dansitesi haritalaması



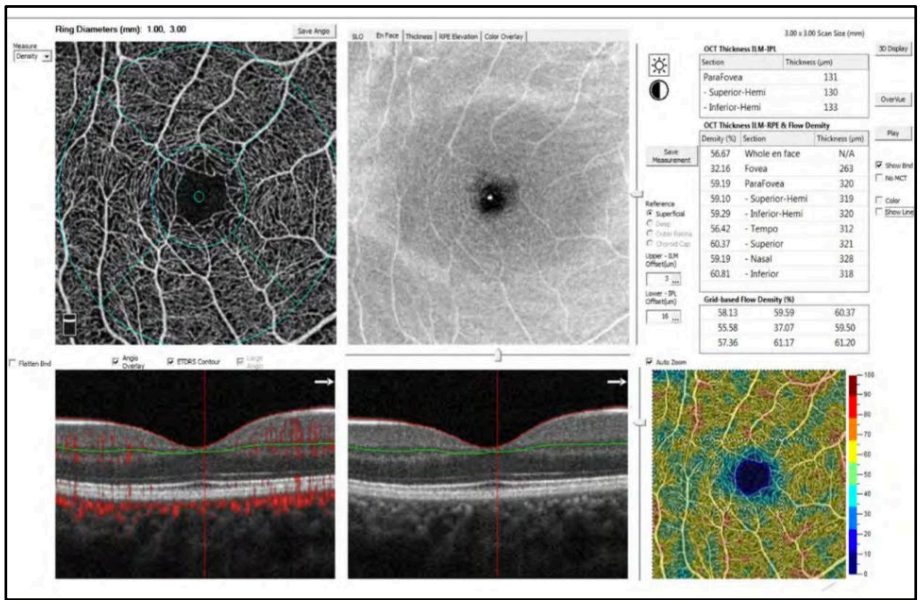

**Şekil 3.5.** OKTA'da derin (deep) kapiller plexus (DKP) dansitesi haritalaması




**Şekil 3.6.** OKTA'da koryokapiller damar dansitesi haritalaması
Çalışma dışı bir hasta örneği

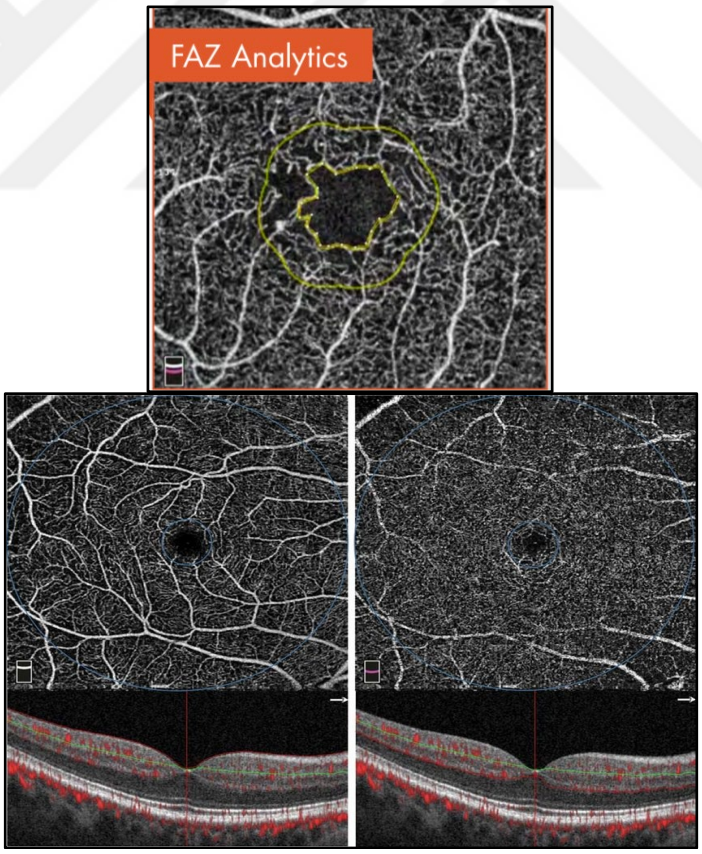



**Şekil 3.7.** OKTA RPC'ye dayalı damar yoğunluğu analizi Optic Disc QuickVue raporu



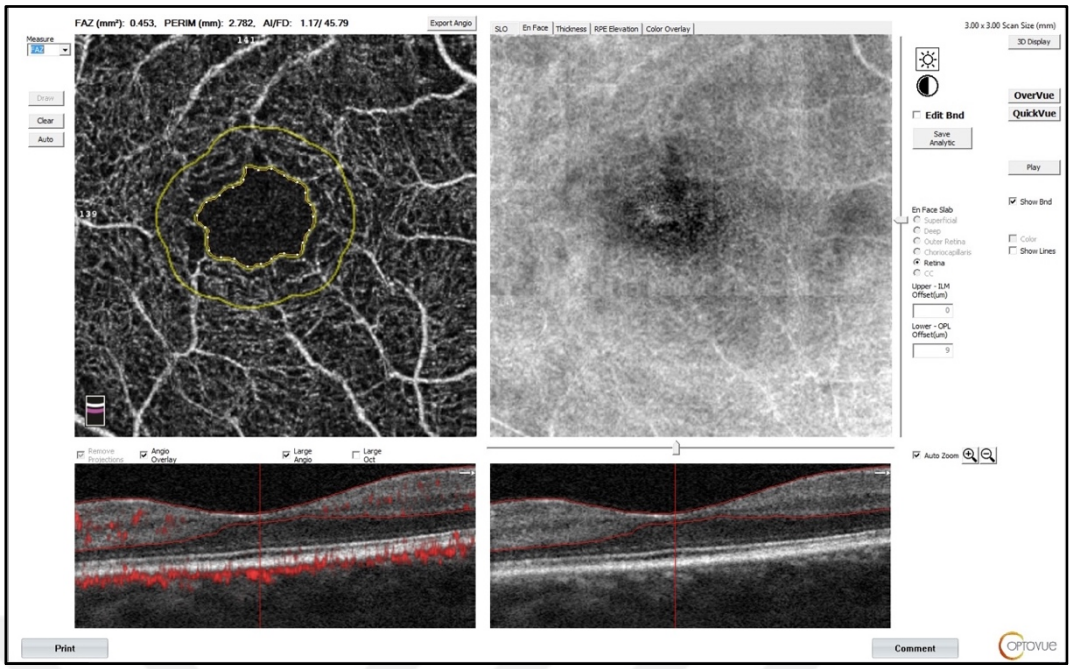

**Şekil 3.8.** OKTA damar dansitesi haritalaması

Damar tespiti için bir bölgenin ana hatlarını çizerek akış alanını ölçer.




**Şekil 3.9.** OKTA'da FAZ alanı ölçümü

Ölçümler, Foveal Avasküler Bölge (FAZ) alanı, çevre(perimeter), A-circularity indeksi ve foveal damar yoğunluğunu içerir. (Şekil 3.10)




**Şekil 3.10.** OKTA'da FAZ, Perimetri, AI (a-circularity ındex) ve Fd (Foveal damar yoğunluğu) ölçümü

### 3.3. İstatiksel Analiz

Nicel ölçümler ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin bağımsız 2 grup karşılaştırılması t testi, normal dağılmayan değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Farklı zaman noktalarında hastalara uygulanan ölçümler arasında farklılığın olup olmadığının tespiti için, normal dağılım varsayımı sağlandığında tekrarlanan ölçümler ANOVA (Repeated Meauseres ANOVA) testi, normal dağılım varsayımı sağlanmadığında ise Friedman testi yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Ölçümler arasında fark bulunduğunda ikili karşılaştırmalar yapılarak farkın hangi zaman noktalarından kaynaklandığı değerlendirilmiştir. Tüm ikili karşılaştırmalara Bonferroni düzeltmeleri uygulanmıştır. Analizlerde SPSS 23.0 versiyon paket programı kullanılmıştır. Analiz sonuçları $p<0,05$ olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

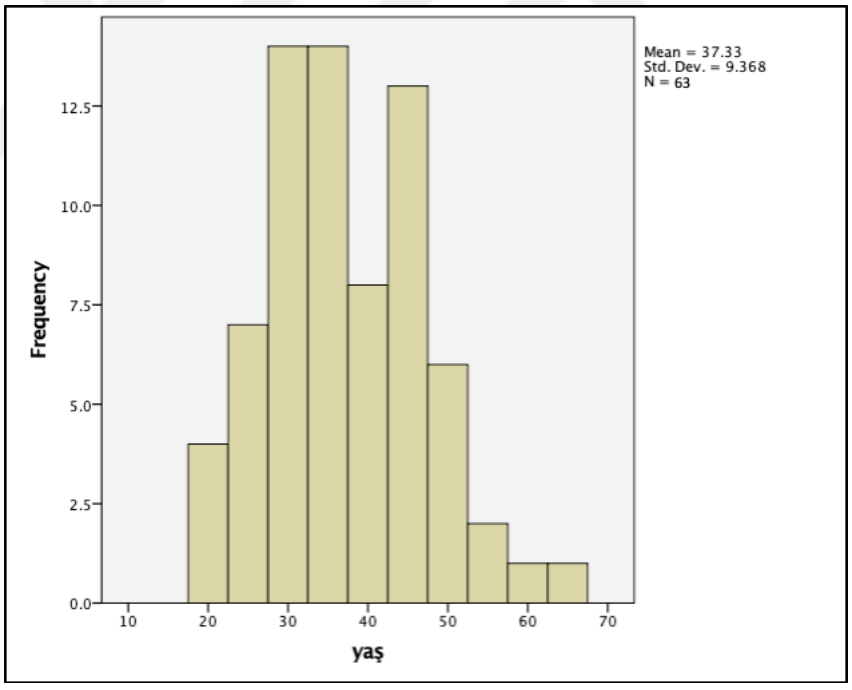
# 4. BULGULAR

Çalışma kriterlerine uygun 70 katılımcının çalışmaya dâhil edilmesi planlandı. Hastalar aşı tercihlerine göre 2 gruba ayrıldı. Pfizer-BioNTech aşısı olan grupta 32 hasta, Sinovac-CoronaVac aşısı olan grupta 38 hasta bulunmaktaydı. Pfizer-BioNTech grubunda 3 hasta, Sinovac-Coronavac grubunda 4 hasta aşı sonrası vizitlere katılmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 63 hasta çalışmayı tamamladı.

Çalışmaya katılan 63 kişinin yaş ortalaması 37.33± 9.37'dir.

**Tablo 4.1.** Tüm grubun yaş ve cinsiyet özellikleri

| | **N** | **ortalama** | **SS** | **Min** | **Max** |
|---|---|---|---|---|---|
| Yaş | 63 | 37.33 | 9.37 | 20 | 64 |




**Şekil 4.1.** Katılımcıların yaş dağılım grafiği

Çalışmaya katılanlardan 31 kişi (% 44) kadın, 39 kişi (%56) erkekdir.

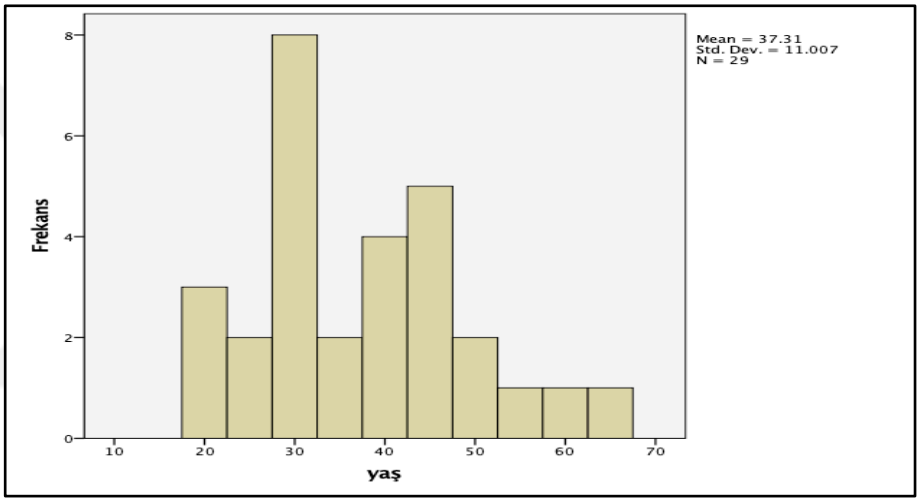
Çalışmaya katılan kadınların yaş ortalaması 38.65± 9.58, erkeklerin 36.28±9.19'dır

### 4.1. Pfizer-BioNTech Grubu

Çalışmaya Pfizer-BioNTech aşısı olan ortalama yaşı 37.31±11.01 olan 19 erkek (%65.5) 10 kadın (% 34.5) olmak üzere toplam 29 kişi katılmıştır. Olguların yaş dağılım grafiği Şekil 4.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.2.** Olguların demografik özellikleri

| | N | Ortalama±SS | Min | Max |
|---|---|---|---|---|
| Yaş | 29 | 37.31±11.01 | 20 | 64 |




**Şekil 4.2.** Pfizer-BioNTech aşısı olan olguların yaş dağılım grafiği

Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması 37.42±10.81, kadınların yaş ortalaması 37.10±11.97'dir. (Tablo 4.3.)

**Tablo 4.3.** Olguların demografik özellikleri

| Cinsiyet | Frekans | Yüzdelik | Ortalama± SS |
|---|---|---|---|
| Erkek | 19 | 65.5 | 37.42±10.81 |
| Kadın | 10 | 34.5 | 37.10±11.97 |

### 4.1.1. Pfizer-BioNTech Grubu OKT parametrelerinin değerlendirilmesi

Tabloda çoklu karşılaştırma sonuçlarında aşı öncesi değerlerini içeren grup 0, aşıdan sonraki 2.hafta değerlerini içeren grup 1 ve 4.hafta değerlerini içeren grup 2 olarak kodlanmıştır. (Tablo 4.4.)

EDI-OKT koroid temporal değişkeni için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken ($p>0.05$) EDI-OKT koroid santral ve EDI-OKT koroid nazal değişkenleri için anlamlı bir fark saptanmıştır. ($p<0.05$). Buna göre EDI-OKT koroid santral ve EDI-OKT koroid nazal değişkenleri için aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir artış olurken, 4.haftaya doğru anlamlı bir azalış olmuş ve aşı öncesi değerleri ile uyumlu hale gelinmiştir. (Tablo 4.4.)

**Tablo 4.4.** Pfizer-BioNTech Aşısı için EDI-OKT koroid kalınlığı değerleri (µm)

| EDI-OKT koroid kalınlığı değerleri (µm) | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | P-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Santral | 397.91±90.52 | 417.5±87.76 | 399.09±98.8 | **0.000** | 0,1 (0.001) 1,2(0.002) |
| | Nazal | 332.02±99.39 | 345.59±99.75 | 329.93±103.48 | **0.000** | 0,1(0.001) 1,2(0.010) |
| | Temporal | 327.44±86.55 | 341.22±68.89 | 328.17±92.78 | 0.307 | |

Retina kalınlığı (ETDRS) santral, retina kalınlığı (ETDRS) superosantral, retina kalınlığı (ETDRS) inferosantral, retina kalınlığı (ETDRS) nazal, retina kalınlığı (ETDRS) temporal değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir. ($p>0.05$) Buna göre aşı öncesine göre karşılaştırıldığında aşıdan 4 hafta sonraki değerlerde istatiksel olarak anlamlı bir artış olmuştur. (Tablo 4.5.)

**Tablo 4.5.** Pfizer-BioNTech aşısı için OKT-Retina kalınlığı (ETDRS) değerleri (µm)

| OKT-Retina kalınlığı (ETDRS) değerleri (µm) | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | P-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Santral | 272.62±15.43 | 276.70±23.10 | 277.38±23.43 | 0.729 | |
| | Superior | 347.16±18.23 | 346.16±39.02 | 345.29±37.34 | 0.029 | |
| | İnferior | 341.73±18.27 | 341.27±19.31 | 342.71±18.28 | 0.867 | |
| | Nazal | 331.73±17.68 | 337.16±37.79 | 334.86±36.82 | 0.974 | |
| | Temporal | 346.14±17.69 | 349.1±38.48 | 344.94±48.31 | 0.259 | |

RNFL santral, RNFL tı, RNFL ns, RNFL n ve RNFL t değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken RNFL ts ve RNFL nı değişkenleri için anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. Buna göre, RNFL ts değişkeni için aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olurken RNFL nı değişkeni için bir artış olmuştur. (Tablo 4.6.)

**Tablo 4.6.** Pfizer-BioNTech aşısı için OKT-RNFL (Retina sinir lifi tabakası) kalınlık değerleri (µm)

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **OKT-RNFL (Retina sinir lifi tabakası) kalınlık değerleri (µm)** | Santral | 101.96±11.63 | 113.57±39.67 | 114.13±38.4 | 0.253 | |
| | Temporal(t) | 142.09±19.21 | 135.91±22.7 | 137.34±23.36 | **0.003** | 0,1 (0.007) |
| | Temporal inferior(tı) | 148.47±21.56 | 147.23±22.22 | 148.62±22.69 | 0.470 | |
| | Nazal inferior(nı) | 113.96±20.46 | 119.53±20.97 | 118.36±20.55 | **0.035** | 0,1(0.026) |
| | Nazal süperior(ns) | 111.96±24.47 | 112.32±26.62 | 113.09±26.44 | 0.754 | |
| | Nazal | 75.09±15.76 | 78.19±15.58 | 79.11±15.16 | 0.070 | |
| | Temporal | 74.79±12.93 | 76.94±17.05 | 77.38±16.79 | 0.354 | |

### 4.1.2. Pfizer-BioNTech Grubu OKTA parametrelerinin değerlendirilmesi

Cup/disk alanı oranı, vertikal c/d oranı oranı ve horizontal c/d oranı değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05). (Tablo 4.7.)

**Tablo 4.7.** Pfizer-BioNTech aşısı için cup/disk oranı değerleri

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| **Cup/disk oranı değerleri** | Cup/disk alanı oranı | 0.11±0.11 | 0.12±0.11 | 0.11±0.11 | 0.158 |
| | Vertikal Cup/disk oranı | 0.30±0.23 | 0.29±0.23 | 0.30±0.23 | 0.455 |
| | Horizontal Cup/disk oranı | 0.25±0.18 | 0.25±0.18 | 0.25±0.18 | 0.273 |

Rim alanı ve disk alanı değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken ($p>0.05$), çukurluk hacmi değişkeni için anlamlı bir farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Buna göre, aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı artış olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.8.)

**Tablo 4.8.** Pfizer-BioNTech aşısı için rim alanı/disk alanı/çukurluk hacmi değerleri

| | **Değişkenler** | **Aşı Öncesi Ortalama±SS** | **2.hafta Ortalama±SS** | **4.hafta Ortalama±SS** | **p-Değeri** | **Çoklu Karşılaştırma** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Rim alanı/disk alanı/çukurluk hacmi değerleri** | Rim alanı ($mm^2$) | 16.81±0.33 | 16.48±0.44 | 16.81±0.32 | 0.255 | |
| | Disk alanı ($mm^2$) | 1.90±0.34 | 1.90±0.35 | 1.87±0.40 | 0.436 | |
| | Çukurluk hacmi ($mm^3$) | 0.04±0.06 | 0.08±0.21 | 0.05±0.09 | **0.010** | 0,1(0.005) |

Süperior yarı YKP vasküler dansite ve inferior yarı YKP vasküler dansite değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark yokken ($p>0.05$), tüm alan YKP vasküler dansite değişkeni için anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Buna göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olduğu görülmektedir. (Tablo 4.9.)

Parafovea süperior YKP vasküler dansite değişkeni için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken ($p>0.05$), fovea YKP vasküler dansite, parafovea YKP vasküler dansite, parafovea süperior yarı YKP vasküler dansite, parafovea inferior yarı YKP vasküler dansite, parafovea temporal YKP vasküler dansite, parafovea nazal YKP vasküler dansite, parafove inferior YKP vasküler dansite değişkenleri için anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Fovea YKP vasküler dansite değişkeni için aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir artış olurken, 4.haftaya doğru anlamlı bir azalış olmuş ve aşı öncesi değerleri ile uyumlu hale gelinmiştir. Parafovea YKP vasküler dansite, parafovea süperior yarı YKP vasküler dansite, parafovea inferior yarı YKP vasküler dansite, parafovea temporal YKP vasküler dansite, parafovea nazal YKP vasküler dansite,

parafove inferior YKP vasküler dansite değişkenleri incelendiğinde, aşı sonrası 2.hafta değerleri aşı öncesi değerlerinden daha istatiksel olarak anlamlı bir düşüş olduğu görülmektedir. (Tablo 4.9.)

Perifovea YKP vasküler dansite, perifovea süperior YKP vasküler dansite, perifovea nazal YKP vasküler dansite ve perifovea inferior YKP vasküler dansite değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken perifovea süperior yarı YKP vasküler dansite ve perifovea temporal YKP vasküler dansite değişkenleri için istatiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Buna göre perifovea süperior yarı YKP vasküler dansite değişkeni için aşı öncesine göre aşı sonrası 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. Perifovea temporal YKP vasküler dansite değişkeni için ise aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde ve 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. (Tablo 4.9.)

**Tablo 4.9.** Pfizer-BioNTech aşısı için YKP vasküler dansite (%)

| | **Değişkenler** | **Aşı Öncesi Ortalama±SS** | **2.hafta Ortalama±SS** | **4.hafta Ortalama±SS** | **p-Değeri** | **Çoklu Karşılaştırma** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite (%)** | Tüm alan | 47.24±4.33 | 46.51±4.08 | 46.82±4.15 | **0.012** | 0,1(0.010) |
| | Süperior yarı | 47.02±4.34 | 46.63±3.88 | 46.70±4.22 | 0.611 | |
| | İnferior yarı | 47.88±3.90 | 47.14±3.86 | 47.12±4.09 | 0.120 | |
| | Fovea | 19.71±5.75 | 20.80±7.15 | 19.67±5.56 | **0.002** | 0,1(0.003)<br>1,2(0.010) |
| | Parafovea | 48.96±5.08 | 46.78±6.04 | 48.38±4.79 | **0.010** | 0,1(0.002) |
| | Süperior yarı | 48.61±5.66 | 46.97±5.59 | 48.26±5.38 | **0.023** | 0,1(0.028) |
| | İnferior yarı | 49.47±4.97 | 47.74±4.96 | 48.53±4.86 | **0.031** | 0,1(0.003) |
| | Temporal | 49.46±5.25 | 46.89±5.47 | 48.56±6.15 | **0.012** | 0,1(0.002) |
| | Süperior | 48.48±5.84 | 47.75±5.63 | 48.57±5.26 | 0.229 | |
| | Nazal | 48.11±5.33 | 46.49±5.53 | 53.03±5.54 | **0.000** | 0,1(0.004) |
| | İnferior | 49.47±4.97 | 47.874±4.96 | 48.53±4.86 | **0.031** | 0,1(0.004) |
| | Perifovea | 48.36±4.06 | 48.16±4.13 | 48.50±4.03 | 0.488 | |
| | Süperior yarı | 47.27±4.42 | 47.18±4.03 | 47.19±4.38 | **0.049** | 0,2(0.012) |
| | Temporal | 44.23±4.52 | 43.29±4.25 | 43.33±5.08 | **0.034** | 0,1(0.001)<br>0,2(0.000) |
| | Süperior | 47.54±4.74 | 47.21±3.83 | 47.63±4.63 | 0.845 | |
| | Nazal | 51.55±4.76 | 51.18±4.28 | 51.32±4.87 | 0.082 | |
| | İnferior | 48.17±4.57 | 47.79±4.52 | 47.39±4.59 | 0.140 | |

Tüm alan DKP vasküler dansite ve süperior yarı DKP vasküler dansite değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken inferior yarı DKP vasküler dansite değişkeni incelendiğinde anlamlı bir farklılık vardır. Buna göre inferior yarı DKP vasküler dansite değişkeni aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olurken, 4.haftaya doğru anlamlı bir artış olmuş ve aşı öncesi değerleri ile uyumlu hale gelinmiştir. (Tablo 4.10.)

Fovea DKP vasküler dansite, parafovea DKP vasküler dansite, parafovea süperior yarı DKP vasküler dansite, parafovea süperior DKP vasküler dansite, parafovea nazal DKP vasküler dansite ve parafovea inferior yarı DKP vasküler dansite değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken parafovea inferior yarı DKP vasküler dansite, parafovea inferior DKP vasküler dansite değişkenleri için bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık bu iki değişken için aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalış olarak ortaya çıkmıştır. (Tablo 4.10.)

Perifovea temporal DKP vasküler dansite ve perifovea süperior DKP vasküler dansite değişkenleri incelendiğinde, aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken perifovea DKP vasküler dansite, perifovea süperior yarı DKP vasküler dansite, perifovea inferior yarı DKP vasküler dansite, perifovea nazal DKP vasküler dansite ve perifovea inferior DKP vasküler dansite değişkenleri için anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Buna göre perifovea süperior yarı DKP vasküler dansite, perifovea inferior yarı DKP vasküler dansite, perifovea nazal DKP vasküler dansite ve perifovea inferior DKP vasküler dansite değişkenlerinin aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olurken perifovea süperior yarı DKP vasküler dansite, perifovea inferior yarı DKP vasküler dansite, perifovea nazal DKP vasküler dansite ve yanı sıra perifovea DKP vasküler dansite değişkenlerinin aşı sonrası 4.hafta değerleri 2.hafta değerlerine göre anlamlı bir artış olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.10.)

**Tablo 4.10.** Pfizer-BioNTech aşısı için DKP vasküler dansite (%)

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Derin kapiller pleksus vasküler dansite (%)** | Tüm alan | 45.76±4.90 | 44.99±4.69 | 46.05±5.89 | 0.151 | |
| | Süperior yarı | 46.01±4.76 | 45.39±4.74 | 46.55±6.24 | 0.182 | |
| | İnferior yarı | 45.99±5.31 | 44.28±5.05 | 46.18±5.96 | **0.002** | 0,1(0.009) 1,2(0.014) |
| | Fovea | 36.74±6.09 | 36.95±6.79 | 37.33±5.72 | 0.393 | |
| | Parafovea | 51.44±4.53 | 50.99±3.52 | 51.8±5.24 | 0.250 | |
| | Superior yarı | 51.37±4.41 | 51.43±3.44 | 52.01±5.07 | 0.357 | |
| | İnferior yarı | 51.81±4.34 | 50.56±3.90 | 51.76±5.35 | **0.000** | 0,1(0.002) |
| | Temporal | 52.95±3.46 | 52.38±3.02 | 53.47±4.09 | 0.055 | |
| | Superior | 50.67±4.76 | 45.40±6.10 | 51.12±5.52 | 0.357 | |
| | Nasal | 52.81±4.18 | 43.35±6.17 | 53.08±5.45 | 0.766 | |
| | İnferior | 50.49±5.25 | 48.91±5.42 | 50.36±6.23 | **0.018** | 0.1(0.006) |
| | Perifovea | 47.94±5.17 | 46.79±5.46 | 48.68±5.88 | **0.013** | 1,2(0.031) |
| | Superior yarı | 46.83±5.19 | 46.27±5.23 | 47.96±6.27 | **0.000** | 0,1(0.000) 1,2(0.000) |
| | İnferior yarı | 46.95±6.01 | 45.31±5.8 | 47.14±6.75 | **0.000** | 0,1(0.007) 1,2(0.008) |
| | Temporal | 50.58±5.03 | 50.43±4.61 | 50.75±6.12 | 0.809 | |
| | Superior | 45.59±5.89 | 45.4±6.10 | 46.84±6.80 | 0.111 | |
| | Nasal | 45.12±5.66 | 43.35±6.17 | 46.04±6.77 | **0.000** | 0,1 (0.013) 1,2(0.002) |
| | İnferior | 46.17±7.18 | 44.01±7.02 | 45.84±7.74 | **0.001** | 0,1(0.005) |

Süperior yarı retina vasküler dansite değişkeni için aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken, tüm alan retina vasküler dansite ve inferior yarı retina vasküler dansite değişkenleri için anlamlı bir farklılık olduğu görülmektedir. Buna göre tüm alan retina vasküler dansite değişkeninin değerleri aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. İnferior yarı retina vasküler dansite değişkeni için ise aşı öncesine göre aşı sonrası hem 2.hafta hem de 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. (Tablo 4.11.)

Parafovea inferior retina vasküler dansite değişkeni için aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken fovea retina vasküler dansite, parafovea retina vasküler dansite, parafovea süperior yarı retina vasküler dansite, parafovea inferior yarı retina vasküler dansite, parafovea temporal retina vasküler dansite, parafovea süperior retina vasküler dansite ve parafovea nazal retina vasküler dansite değişkenleri için istatiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.

Buna göre bu farklılık tüm bu değişkenler için aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olarak ortaya çıkmıştır. (Tablo 4.11.)

Perifovea retina vasküler dansite, perifovea süperior yarı retina vasküler dansite, perifovea temporal retina vasküler dansite, perifovea süperior retina vasküler dansite ve perifovea nazal retina vasküler dansite değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken perifovea inferior yarı retina vasküler dansite ve perifovea inferior retina vasküler dansite değişkenleri için anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Bu farklılık bu değişkenler için aşı öncesine göre karşılaştırıldığında aşı sonrası 2.hafta değerlerinde ve 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olarak ortaya çıkmıştır. (Tablo 4.11.)

**Tablo 4.11.** Pfizer-BioNTech aşısı için retina vasküler dansite (%)

| | **Değişkenler** | **Aşı Öncesi Ortalama±SS** | **2.hafta Ortalama±SS** | **4.hafta Ortalama±SS** | **p-Değeri** | **Çoklu Karşılaştırma** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Retina vasküler dansite** | Tüm alan | 50.77±4.98 | 49.77±3.94 | 49.85±5.14 | **0.004** | 0,1(0.005) |
| | Süperior yarı | 50.76±4.62 | 50.12±3.98 | 50.14±4.78 | 0.205 | |
| | İnferior yarı | 51.46±4.00 | 50.17±3.62 | 50.27±4.28 | **0.002** | 0,1(0.002)<br>0,2(0.005) |
| | Fovea | 34.41±6.06 | 33.08±5.94 | 33.92±5.32 | **0.010** | 0,1(0.004) |
| | Parafovea | 54.15±5.17 | 52.39±4.98 | 53.38±5.26 | **0.001** | 0,1(0.004) |
| | Süperior yarı | 53.02±6.87 | 51.77±6.06 | 52.77±6.77 | **0.003** | 0,1(0.015) |
| | İnferior yarı | 54.92±4.31 | 52.38±5.15 | 53.87±4.63 | **0.024** | 0,1(0.001) |
| | Temporal | 55.98±5.15 | 54.05±4.35 | 50.67±5.82 | **0.000** | 0,1(0.011) |
| | Süperior | 52.99±5.53 | 51.55±5.53 | 52.68±5.38 | **0.009** | 0,1(0.011) |
| | Nazal | 54.72±4.8 | 52.47±5.75 | 53.49±5.23 | **0.006** | 0,1(0.001) |
| | İnferior | 53.79±4.69 | 52.09±5.34 | 52.78±5.15 | 0.058 | |
| | Perifovea | 52.15±3.83 | 50.7±4.2 | 51.56±3.99 | 0.051 | |
| | Süperior yarı | 51.44±4.00 | 50.43±3.94 | 50.70±4.60 | 0.268 | |
| | İnferior yarı | 51.36±4.53 | 49.88±4.53 | 50.10±4.83 | **0.004** | 0,1(0.003)<br>0,2(0.003) |
| | Temporal | 52.09±4.94 | 51.34±5.12 | 50.67±5.82 | 0.154 | |
| | Süperior | 50.05±3.90 | 50.52±4.32 | 49.75±4.47 | 0.744 | |
| | Nazal | 52.98±3.98 | 52.09±3.70 | 52.53±4.23 | 0.118 | |
| | İnferior | 50.75±4.30 | 49.29±3.97 | 49.48±4.73 | **0.000** | 0,1(0.001)<br>0,2(0.014) |

Tüm alan KK vasküler dansite, süperior yarı KK vasküler dansite ve inferior yarı KK vasküler dansite değişkenlerinin aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Bu değişkenler için aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olurken, süperior yarı KK vasküler dansite ve inferior yarı KK vasküler dansitedeğişkenleri için ayrıca aşı sonrası 4.hafta değerlerinde de azalış olmuştur. (Tablo 4.12.)

Parafovea süperior yarı KK vasküler dansite, parafovea inferior yarı KK vasküler dansite, parafovea temporal KK vasküler dansite, parafovea süperior KK vasküler dansite, parafovea nazal KK vasküler dansite ve parafovea inferior KK vasküler dansite değişkenleri incelendiğinde aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken fovea KK vasküler dansite ve parafovea KK vasküler dansite değişkenleri için anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Buna göre fovea KK vasküler dansite değişkeni için aşı öncesine göre karşılaştırıldığında aşı sonrası 2.hafta ve 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. Parafovea KK vasküler dansite değişkeni için aşı öncesine göre karşılaştırıldığında aşı sonrası 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. (Tablo 4.12.)

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Buna göre perifovea süperior yarı KK vasküler dansite, perifovea inferior yarı KK vasküler dansite, perifovea temporal KK vasküler dansite, perifovea süperior KK vasküler dansite, perifovea nazal KK vasküler dansite ve perifovea inferior KK vasküler dansite değişkenleri için aşı öncesine göre karşılaştırıldığında aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. Ayrıca perifovea süperior yarı KK vasküler dansite ve perifovea inferior KK vasküler değişkenleri için bu azalış 4.hafta değerlerinde de olmuştur. (Tablo 4.12.)

**Tablo 4.12.** Pfizer-BioNTech aşısı için koriyokapillaris vasküler dansite **(%)**

| | **Değişkenler** | **Aşı Öncesi Ortalama±SS** | **2.hafta Ortalama±SS** | **4.hafta Ortalama±SS** | **p-Değeri** | **Çoklu Karşılaştırma** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Koriyokapillaris vasküler dansite (%)** | Tüm alan | 70.12±4.78 | 68.99±5.63 | 68.46±7.16 | **0.013** | 0,1(0.003) |
| | Süperior yarı | 70.68±3.89 | 69.58±4.77 | 69.31±5.97 | **0.039** | 0,1(0.005)<br>0,2(0.011) |
| | İnferior yarı | 71.07±2.59 | 69.6±4.96 | 69.5±5.48 | **0.016** | 0,1(0.001)<br>0,2(0.011) |
| | Fovea | 68.97±5.99 | 66.2±10.39 | 66.06±9.70 | **0.009** | 0,1(0.001)<br>0,2(0.003) |
| | Parafovea | 69.73±3.10 | 68.91±4.45 | 68.73±4.77 | **0.002** | 0,2(0.016) |
| | Süperior yarı | 69.59±3.17 | 69.25±3.65 | 69.28±3.32 | 0.412 | |
| | İnferior yarı | 70.02±3.45 | 69.29±4.69 | 69.02±5.06 | 0.073 | |
| | Temporal | 68.86±3.66 | 68.31±4.86 | 68.58±4.85 | 0.296 | |
| | Süperior | 70.41±3.74 | 69.25±5.48 | 69.22±5.66 | 0.092 | |
| | Nazal | 68.53±3.53 | 67.84±3.98 | 68.17±4.05 | 0.254 | |
| | İnferior | 71.2±3.83 | 70.21±4.86 | 69.71±5.69 | 0.063 | |
| | Perifovea Süperior yarı | 71.57±2.81 | 70.26±4.88 | 70.18±5.41 | **0.008** | 0,1(0.002)<br>0,2(0.013) |
| | İnferior yarı | 71.96±2.52 | 70.34±5.08 | 70.43±5.47 | **0.012** | 0,1(0.000) |
| | Temporal | 72.45±2.73 | 70.80±5.31 | 70.77±6.39 | **0.016** | 0,1(0.000) |
| | Süperior | 71.59±2.83 | 70.21±5.15 | 70.26±5.49 | **0.013** | 0,1(0.003) |
| | Nazal | 70.84±2.82 | 69.65±4.55 | 69.8±4.50 | **0.007** | 0,1(0.002) |
| | İnferior | 72.32±2.66 | 70.58±5.29 | 69.97±7.05 | **0.004** | 0,1(0.000)<br>0,2(0.008) |

Faz PERIM, Faz aı, Faz fd (foveal dansite), akım alanı dış retina ve akım alanı cc değişkenlerinin aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken, Faz FAZ ve akım alanı koryokapillaris değişkenleri için istatiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Bu farklılık Faz FAZ değişkeni için aşı öncesi ile aşı sonrası 4.hafta değerleri arasında olup, 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. Akım alanı koryokapillaris değişkeni için aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir artış olurken, aşı sonrası 4.hafta değerlerinde 2.hafta değerlerine göre bir azalış olmuştur. (Tablo 4.13.)

**Tablo 4.13.** Pfizer-BioNTech aşısı için faz ve akım alanı değerleri

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Faz ve akım alanı değerleri** | Faz FAZ | 0.26±0.07 | 0.26±0.07 | 0.25±0.07 | **0.002** | 0,2(0.014) |
| | Faz PERIM | 1.92±0.36 | 1.92±0.37 | 1.90±0.34 | 0.256 | |
| | Faz aı | 1.11±0.13 | 1.13±0.17 | 1.12±0.17 | 0.895 | |
| | Faz fd | 52.26±4.86 | 51.23±4.90 | 51.22±4.94 | 0.098 | |
| | Akım alanı dış retina | 1.34±1.02 | 1.33±1.01 | 1.42±1.01 | 0.156 | |
| | Akım alanı koryokapillaris | 1.91±0.53 | 2.00±0.48 | 1.87±0.58 | **0.029** | 0,1(0.005)<br>1,2(0.001) |
| | Akım alanı cc | 2.34±0.39 | 2.32±0.42 | 2.32±0.44 | 0.643 | |

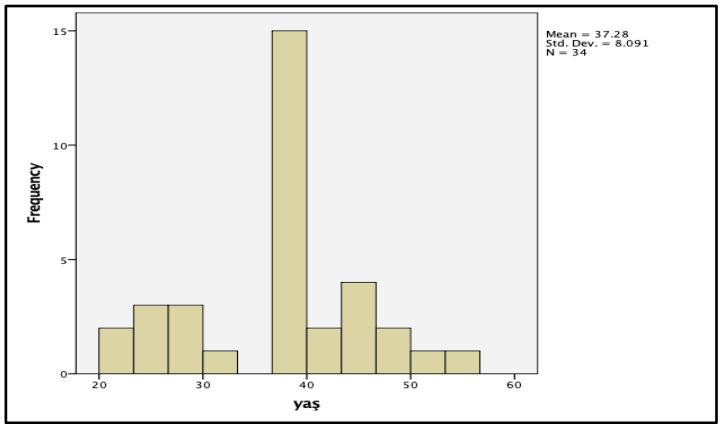
Perim: Perimetre aı: A-circularity index fd: Foveal dansite

### 4.2. Sinovac-CoronaVac Grubu

Çalışmaya 8 erkek 26 kadın olmak üzere toplam 34 kişi çalışmaya katılmıştır. (Tablo 4.14.)

Olguların yaş-dağılım grafiği Şekil 4.3.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.14.** Olguların demografik özellikleri




**Şekil 4.3.** Olguların yaş dağılım grafiği

Çalışmaya katılan erkeklerin yaş ortalaması 41.38±7.67, kadınların yaş ortalaması 36.02±7.93 dir. (Tablo 4.15.)

**Tablo 4.15.** Olguların demografik özellikleri

| | **N** | **Yüzdelik** | **Cinsiyet** | **Ortalama±SS** |
|---|---|---|---|---|
| Yaş | 8 | 23.5 | Erkek | 41.38±7.67 |
| | 26 | 76.5 | Kadın | 36.02±7.93 |

### 4.2.1. Sinovac-CoronaVac grubu OKT parametrelerinin değerlendirilmesi

EDI-OKTkoroid santral, EDI-OKT nazal ve EDI-OKT temporal değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. (p>0.05). (Tablo 4.16.)

**Tablo 4.16.** Sinovac-CoronaVac aşısı için EDI-OKT koroid kalınlığı değerleri (μm)

| **EDI-OKT koroid kalınlığı değerleri** (μm) | **Değişkenler** | **Aşı Öncesi Ortalama±SS** | **2.hafta Ortalama±SS** | **4.hafta Ortalama±SS** | **p-Değeri** |
|---|---|---|---|---|---|
| | Santral | 410.74±42.77 | 417.91±39.61 | 410.61±40.48 | 0.313 |
| | Nazal | 367.74±40.21 | 377.22±39.59 | 368.37±38.70 | 0.274 |
| | Temporal | 367.00±36.78 | 377.13±32.76 | 366.02±38.17 | 0.224 |

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. (p>0.05) (Tablo 4.17.)

**Tablo 4.17.** Sinovac-CoronaVac aşısı için OKT-Retina kalınlık (ETDRS) değerleri (μm)

| **OKT-Retina kalınlık (ETDRS) değerleri** (μm) | **Değişkenler** | **Aşı Öncesi Ortalama±SS** | **2.hafta Ortalama±SS** | **4.hafta Ortalama±SS** | **p-Değeri** | **Çoklu Karşılaştırma** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Santral | 265.04±22.66 | 266.63±22.62 | 270.67±25.38 | 0.116 | |
| | Superior | 344.12±12.42 | 339.84±23.52 | 322.132±40.54 | 0.150 | |
| | İnferior | 337.54±15.62 | 338.85±16.51 | 336.73±16.20 | 0.336 | |
| | Nazal | 337.98±12.87 | 339.00±14.00 | 335.96±14.52 | 0.104 | |
| | Temporal | 328.76±15.05 | 332.45±17.23 | 332.40±15.28 | 0.240 | |

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. (p>0.05) (Tablo 4.18.)

**Tablo 4.18.** Sinovac-CoronaVac aşısı için OKT-RNFL (retina sinir lifi tabakası) kalınlık değerleri (µm)

| OKT-RNFL (Retina sinir lifi tabakası) kalınlık değerleri (µm) | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Santral | 101.90±7.77 | 102.65.13±7.94 | 104.70±8.77 | 0.062 | |
| | Temporal inferior (tı) | 146.08±16.72 | 148.35±18.57 | 145.38±20.14 | 0.133 | |
| | Nazal inferior (nı) | 110.57±21.14 | 115.00±23.36 | 117.29±23.16 | 0.090 | |
| | Nazal süperior (ns) | 105.±19.44 | 106.31±22.17 | 108.04±20.45 | 0.464 | |
| | Nazal (n) | 76.35±13.19 | 77.35±12.77 | 83.61±19.91 | 0.054 | |
| | Temporal (t) | 76.44±12.57 | 77.50±12.90 | 80.62±16.33 | 0.112 | |

### 4.2.2. Sinovac-CoronaVac grubu OKTA parametrelerinin değerlendirilmesi

Cup disk alanı oranı ve c/d vertikal oranı değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamazken c/d horizontal oranı değişkeni için anlamlı bir farklılık bulunmuştur. Buna göre bu değişkenin aşı öncesine göre karşılaştırıldığında aşı sonrası 2.hafta ve 4.hafta değerlerinde istatiksel olarak anlamlı bir azalış olmuştur. (Tablo 4.19.)

**Tablo 4.19.** Sinovac-CoronaVac aşısı için cup/disk oranı değerleri

| Cup/disk oranı değerleri | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Cup/disk alanı oranı | 0.13±0.08 | 0.12±0.08 | 0.112±0.08 | 0.788 | |
| | Vertikal Cup/disk oranı | 0.35±0.14 | 0.31±0.16 | 0.32±0.16 | 0.160 | |
| | HorizontalCup/disk oranı | 0.31±0.13 | 0.27±0.15 | 0.27±0.14 | **0.028** | 0,1(0.023) 0,2(0.021) |

Çukurluk hacmi, rim alanı ve disc alanı değişkenleri için aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. (p>0.05). (Tablo 4.20.)

**Tablo 4.20.** Sinovac-CoronaVac aşısı için rim alanı/disk alanı/çukurluk hacmi değerleri

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| **Rim alanı/disk alanı/çukurluk hacmi değerleri** | Çukurluk hacmi ($mm^3$) | 0.03±0.04 | 0.03±0.04 | 0.03±0.04 | 0.783 |
| | Rim alanı ($mm^2$) | 1.78±0.35 | 1.81±0.33 | 1.80±0.33 | 0.316 |
| | Disk alanı($mm^2$) | 2.01±0.40 | 1.99±0.36 | 1.98±0.38 | 0.505 |

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. ($p>0.05$) (Tablo 4.21.)

**Tablo 4.21.** Sinovac-CoronaVac aşısı için YKP vasküler dansite (%)

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| **Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite (%)** | Tüm alan | 47.04±3.11 | 46.76±3.45 | 47.07±2.98 | 0.715 |
| | Süperior yarı | 46.89±3.07 | 46.75±3.59 | 47.00±2.86 | 0.843 |
| | İnferior yarı | 47.24±3.35 | 46.89±3.47 | 47.23±3.26 | 0.646 |
| | Fovea | 18.39±6.8 | 17.77±6.91 | 18.19±6.82 | 0.192 |
| | Parafovea | 47.36±4.48 | 47.27±4.66 | 47.35±4.66 | 0.845 |
| | Süperior yarı | 47.25±4.39 | 47.31±4.87 | 47.42±4.52 | 0.929 |
| | İnferior yarı | 47.51±5.00 | 47.12±5.28 | 47.37±5.21 | 0.836 |
| | Temporal | 47.32±4.28 | 47.7±4.56 | 47.74±4.31 | 0.412 |
| | Süperior | 48.41±4.60 | 48.27±5.03 | 48.51±5.13 | 0.969 |
| | Nazal | 45.54±5.31 | 45.48±5.47 | 45.35±5.22 | 0.608 |
| | İnferior | 48.20±5.35 | 47.77±5.30 | 47.95±5.83 | 0.513 |
| | Perifovea Süperior yarı | 47.59±3.27 | 47.34±3.77 | 47.60±2.88 | 0.785 |
| | İnferior yarı | 48.20±3.30 | 47.63±3.51 | 48.10±3.06 | 0.737 |
| | Temporal | 43.43±4.21 | 42.93±4.69 | 43.49±4.26 | 0.747 |
| | Süperior | 47.59±3.27 | 47.34±3.77 | 47.6±2.88 | 0.785 |

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. (p>0.05) (Tablo 4.22.)

**Tablo 4.22.** Sinovac-CoronaVac aşısı için DKP vasküler dansite (%)

| Derin kapiller pleksus vasküler dansite (%) | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| | Tüm alan | 46.93±4.98 | 46.73±5.03 | 47.44±4.57 | 0.500 |
| | Süperior yarı | 47.3±5.24 | 47.78±5.5 | 47.78±5.12 | 0.637 |
| | İnferior yarı | 46.3±5.35 | 46.21±4.84 | 46.63±4.91 | 0.828 |
| | Fovea | 35.34±7.55 | 34.74±7.78 | 35.10±7.37 | 0.495 |
| | Parafovea | 52.90±4.85 | 52.87±4.2 | 52.94±5.26 | 0.502 |
| | İnferior yarı | 53.21±4.59 | 53.00±4.29 | 53.49±4.47 | 0.725 |
| | Temporal | 54.37±3.97 | 54.03±3.89 | 54.79±3.70 | 0.347 |
| | Süperior | 52.48±5.16 | 51.69±5.25 | 52.39±4.89 | 0.412 |
| | Nazal | 53.85±4.74 | 54.05±4.91 | 53.89±4.43 | 0.707 |
| | İnferior | 51.92±4.88 | 51.67±5.09 | 52.33±4.76 | 0.585 |
| | Perifovea Süperior yarı | 48.33±5.62 | 48.33±5.94 | 48.89±5.26 | 0.629 |
| | İnferior yarı | 47.82±5.74 | 47.32±5.57 | 48.18±5.09 | 0.476 |
| | Temporal | 51.76±4.75 | 50.91±5.35 | 51.86±4.74 | 0.245 |
| | Süperior | 47.08±6.37 | 47.15±6.94 | 48.48±5.55 | 0.127 |
| | Nazal | 46.39±6.19 | 46.63±6.50 | 46.74±5.99 | 0.912 |
| | İnferior | 46.47±6.73 | 45.95±6.20 | 46.72±5.65 | 0.680 |

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05). (Tablo 4.23.)

**Tablo 4.23.** Sinovac-Coronavac aşısı için retina vasküler dansitesi (%)

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| **Retina vasküler dansitesi (%)** | Tüm alan | 50.46±3.27 | 50.54±3.9 | 50.43±3.96 | 0.981 |
| | Süperior yarı | 50.41±3.44 | 50.56±4.43 | 50.70±3.66 | 0.856 |
| | İnferior yarı | 50.45±3.42 | 50.44±3.73 | 50.44±3.72 | 1.000 |
| | Fovea | 31.98±6.58 | 31.38±7.27 | 31.97±7.03 | 0.493 |
| | Parafovea | 52.91±4.27 | 52.83±5.64 | 52.94±5.29 | 0.679 |
| | Süperior yarı | 52.90±4.37 | 53.17±5.44 | 53.34±4.52 | 0.815 |
| | İnferior yarı | 52.97±4.71 | 53.31±5.63 | 53.21±5.06 | 0.917 |
| | Temporal | 54.69±4.16 | 54.94±5.44 | 55.19±4.67 | 0.732 |
| | Süperior | 52.74±4.62 | 52.82±5.67 | 52.92±4.94 | 0.780 |
| | Nazal | 52.05±5.04 | 52.53±6.05 | 52.09±5.45 | 0.679 |
| | İnferior | 52.25±5.08 | 52.61±5.81 | 52.57±5.49 | 0.896 |
| | Perifovea Süperior yarı | 50.74±3.45 | 50.30±5.68 | 51.03±3.84 | 0.532 |
| | İnferior yarı | 50.82±3.31 | 50.75±3.94 | 50.81±3.49 | 0.992 |
| | Temporal | 50.35±4.59 | 50.04±6.00 | 50.77±4.65 | 0.528 |
| | Süperior | 50.09±3.65 | 50.39±4.66 | 50.20±3.82 | 0.793 |
| | Nazal | 52.57±2.98 | 52.94±3.55 | 52.77±3.15 | 0.350 |
| | İnferior | 50.23±3.59 | 50.10±3.87 | 50.12±3.49 | 0.979 |

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05). (Tablo 4.24.)

**Tablo 4.24.** Sinovac-CoronaVac aşısı için koriyokapillaris vasküler dansite (%)

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|---|
| **Koriyokapillaris vasküler dansite (%)** | Tüm alan | 70.22±2.68 | 69.59±3.86 | 69.61±3.96 | 0.064 |
| | Süperior yarı | 70.28±2.74 | 69.8±3.95 | 70.22±2.85 | 0.301 |
| | İnferior yarı | 70.02±2.75 | 69.4±3.65 | 69.88±2.75 | 0.158 |
| | Fovea | 66.77±4.85 | 65.21±6. | 66.23±5.40 | 0.226 |
| | Parafovea | 68.63±3.74 | 68.26±3.81 | 68.57±3.51 | 0.478 |
| | Süperior yarı | 68.50±3.71 | 68.34±3.82 | 68.59±3.74 | 0.708 |
| | İnferior yarı | 69.13±3.93 | 68.30±4.03 | 68.81±3.54 | 0.070 |
| | Temporal | 68.53±4.76 | 67.95±5.30 | 68.95±4.82 | 0.073 |
| | Süperior | 60.02±4.03 | 68.87±4.14 | 68.45±4.25 | 0.510 |
| | Nazal | 67.86±4.58 | 76.74±77.95 | 68.52±4.93 | 0.104 |
| | İnferior | 69.43±4.06 | 68.77±3.88 | 68.73±4.14 | 0.069 |
| | Perifovea Süperior yarı | 70.66±3.38 | 70.61±3.91 | 70.84±3.09 | 0.197 |
| | İnferior yarı | 71.26±2.82 | 70.63±3.04 | 70.92±2.85 | 0.176 |
| | Temporal | 71.88±3.02 | 71.31±3.43 | 71.69±3.18 | 0.319 |
| | Süperior | 70.93±2.93 | 70.12±5.07 | 70.65±3.08 | 0.054 |
| | Nazal | 70.39±3.19 | 69.68±3.71 | 70.25±3.81 | 0.080 |
| | İnferior | 71.26±2.91 | 70.75±2.92 | 70.91±2.88 | 0.373 |

Tablodaki tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerler arasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (p>0.05). (Tablo 4.25.)

**Tablo 4.25.** Sinovac-CoronaVac aşısı için faz ve akım alanı değerleri

| | Değişkenler | Aşı Öncesi Ortalama±SS | 2.hafta Ortalama±SS | 4.hafta Ortalama±SS | p-Değeri | Çoklu Karşılaştırma |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Faz ve flow alan değerleri** | Faz FAZ | 0.28±0.10 | 0.28±0.11 | 0.29±0.10 | 0.921 | |
| | Faz PERIM | 2.03±0.38 | 2.03±0.39 | 2.04±0.38 | 0.867 | |
| | Faz aı | 1.09±0.04 | 1.10±0.04 | 1.11±0.11 | 0.525 | |
| | Faz fd | 51.61±4.87 | 51.12±5.37 | 51.68±4.59 | 0.562 | |
| | Akım alanı outer retina | 0.99±0.39 | 0.96±0.43 | 0.94±0.40 | 0.571 | |
| | Akım alanı koryokapillaris | 2.11±0.12 | 2.10±0.12 | 2.11±0.11 | 0.618 | |
| | Akım alanı cc | 2.08±0.21 | 2.10±0.12 | 2.11±0.11 | 0.225 | |

### 4.3. Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech gruplarının karşılaştırılması

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz iki farklı aşının çalışma parametreleri üzerine etkilerini karşılaştırabilmek amacıyla her bir değerlendirme parametresi için, aşı sonrası 2. Hafta ve 4. Hafta ölçüm değerleri aşı öncesi ölçüm değerlerinden çıkarılarak 'aşı sonrası değişim değerleri' hesaplanmıştır. Aşağıda Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech gruplarının 'aşı sonrası değişim değerleri' nin karşılaştırmaları sunulmuştur.

#### 4.3.1. Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech grupları için OKT parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi

EDI-OKTsantral, EDI-OKTnazal ve EDI-OKTtemporal değişkenlerinin aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki ortaya çıkan değişim miktarı, Sınovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre anlamlı olarak daha düşüktür. (Tablo 4.26.)

**Tablo 4.26.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası EDI-OKT koroid kalınlığı değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | **Sınovac-CoronaVac Ortalama±SS** | **Pfizer-BioNTech Ortalama±SS** | **p-Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **EDI-OKT koroid kalınlığı değişimi değerleri (µm)** | Santral 2.hafta | 5.08±26.03 | 20.95±41.76 | **0.030** |
| | Santral 4.hafta | 0.00±18.87 | 1.48±37.29 | 0.809 |
| | Nazal 2.hafta | 6.64±24.33 | 23.78±26.08 | **0.002** |
| | Nazal 4.hafta | 1.10±15.71 | 5.17±24.80 | 0.354 |
| | Temporal 2.hafta | 10.55±32.59 | 12.02±69.39 | **0.039** |
| | Temporal 4.hafta | -0.81±23.54 | 2.60±48.61 | 0.263 |

Aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki retina kalınlığı (ETDRS) superosantral değişkeninde ortaya çıkan değişim miktarının, Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının anlamlı olarak daha az olduğu gözlenmiştir. Retina kalınlığı (ETDRS) temporal deki bu değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüştür. Benzer sonuç aşı sonrası 4.hafta ile aşı öncesi arasındaki değişim miktarında da gözlenmiştir. (Tablo 4.27.)

**Tablo 4.27.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası OKT-retina kalınlığı değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | Sınovac-CoronaVac Ortalama±SS | Pfizer-BioNTech Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|
| **OKT-Retina kalınlığı (ETDRS) değişimi değerleri** (µm) | Superior 2.hafta | -5.00±21.60 | -5.14±15.14 | **0.039** |
| | Superior 4.hafta | -22.97±39.72 | -5.44±15.48 | 0.345 |
| | İnferior 2.hafta | 1.34±5.96 | -0.59±5.14 | 0.082 |
| | İnferior 4.hafta | -0.59±10.74 | 0.98±5.93 | 0.371 |
| | Nazal 2.hafta | 1.52±8.37 | 1.49±8.97 | 0.986 |
| | Nazal 4.hafta | -1.79±9.96 | -0.96±8.04 | 0.647 |
| | Temporal 2.hafta | 2.74±8.89 | -1.98±8.08 | **0.006** |
| | Temporal 4.hafta | 4.67±10.00 | -1.73±10.77 | **0.003** |
| | Santral 2.hafta | 1.48±6.67 | 3.41±18.61 | 0.500 |
| | Santral 4.hafta | 5.53±12.67 | 4.77±20.12 | 0.823 |

RNFL tı değişkeni için aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki ortaya çıkan değişim miktarı incelendiğinde Sinovac-CoronaVac aşısı olanların bu değeri anlamlı olarak artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüş olduğu gözlenmiştir. RNFL santraldeki aşı sonrası 4.hafta ile aşı öncesi arasındaki değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre anlamlı olarak daha düşük değerlere sahip olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.28.)

**Tablo 4.28.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası OKT-RNFL (Retina sinir lifi tabakası) kalınlık değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | Sınovac-CoronaVac Ortalama±SS | Pfizer-BioNTech Ortalama±SS | p-Değeri |
|---|---|---|---|---|
| **OKT-RNFL (Retina sinir lifi tabakası) kalınlık değişimi değerleri (µm)** | Temporalsüperior(ts) 2.hafta | -5.24±15.29 | -7.50±14.60 | 0.452 |
| | Temporalsüperior(ts) 4.hafta | -9.02±18.31 | -4.61±12.62 | 0.169 |
| | Temporalinferior(tı)2.hafta | 2.06±8.73 | -2.10±9.81 | **0.027** |
| | Temporalinferior(tı)4.hafta | -65.82±19.92 | -69.39±22.95 | 0.413 |
| | Nazalinferior(nı) 2.hafta | 4.98±10.73 | 5.78±17.62 | 0.785 |
| | Nazalinferior(nı) 4.hafta | 6.35±14.47 | 2.75±17.67 | 0.274 |
| | Nazalsüperior(ns) 2.hafta | 1.46±14.08 | 0.24±7.64 | 0.538 |
| | Nazalsüperior(ns) 4.hafta | 3.05±16.62 | 0.55±9.71 | 0.905 |
| | Nazal(n) 2.hafta | 0.68±7.08 | 3.46±12.27 | 0.169 |
| | Nazal(n) 4.hafta | 9.53±18.08 | 4.00±13.85 | 0.095 |
| | Temporal(t) 2.hafta | 0.94±6.46 | 1.52±16.87 | 0.821 |
| | Temporal(t) 4.hafta | 4.06±15.62 | 2.75±16.92 | 0.692 |
| | Santral 2.hafta | 4.24±21.82 | 14.28±46.56 | 0.623 |
| | Santral 4.hafta | 5.55±10.92 | 11.63±38.77 | **0.029** |

### 4.3.2. Sinovac-CoronaVac ve Pfizer-BioNTech grupları için OKTA parametrelerinin değişimlerinin değerlendirilmesi

2.hafta ile aşı öncesi arasındaki vertikal c/d oranında ortaya çıkan değişim miktarının Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Horizontal c/d oranında ortaya çıkan bu değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların bu değeri anlamlı olarak azalırken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise aynı kaldığı gözlenmiştir. (Tablo 4.29.)

Aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasında çukurluk hacmi değişkeninde ortaya çıkan değişim miktarı anlamlı olarak Pfizer-BioNTech aşısı olanların artarken Sinovac-CoronaVac aşısı olanların ise aynı kaldığı gözlenmiştir. (Tablo 4.29.)

**Tablo 4.29.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası cup/disk oranı değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | **Sinovac-CoronaVac Ortalama±SS** | **Pfizer-BioNTech Ortalama±SS** | **P-Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Cup/disk oranı değişimi değerleri** | Vertikal c/d oranı 2.hafta | -0.04±0.12 | -0.01±0.05 | **0.044** |
| | Vertikal c/d oranı 4.hafta | -0.03±0.11 | -0.00±0.01 | 0.237 |
| | Horizontal c/d oranı 2.hafta | -0.03±0.12 | 0.00±0.02 | **0.025** |
| | Horizontal c/d oranı 4.hafta | -0.03±0.11 | 0.00±0.02 | 0.326 |
| | Cup disk oranı 2.hafta | -0.01±0.06 | 0.00±0.01 | 0.282 |
| | Cup disk oranı 4.hafta | -0.01±0.06 | 0.00±0.01 | 0.822 |
| | Rim alanı 2.hafta | 0.03±0.11 | -0.03±0.17 | 0.237 |
| | Rim alanı 4.hafta | 0.02±0.19 | 0.00±0.06 | 0.983 |
| | Disk alanı 2.hafta | -0.02±0.14 | 0.01±0.05 | 0.214 |
| | Disk alanı 4.hafta | -0.03±0.19 | -0.02±0.22 | 0.898 |
| | Çukurluk hacmi 2.hafta | -0.00±0.02 | 0.04±0.21 | **0.019** |
| | Çukurluk hacmi 4.hafta | -0.00±0.03 | 0.01±0.05 | 0.113 |

Aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki fovea YKP vasküler dansite da ortaya çıkan değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların bu değeri azalırken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise arttığı gözlenmiştir. Parafovea YKP vasküler dansite daki bu değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının istatistiksel olarak daha az olduğu gözlenmiştir. Ayrıca parafovea süperior yarı YKP vasküler dansite deki bu değişim miktarı Sinovac-CoronaVac aşısı olanların anlamlı olarak artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüştür. (Tablo 4.30.)

Aşı sonrası 4.hafta ile aşı öncesi arasındaki parafovea temporal YKP vasküler dansite daki değişim miktarı, Sinovac-CoronaVac aşısı olanların artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüş olduğu gözlenmiştir. (Tablo 4.30.)

**Tablo 4.30.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası YKP vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | **Sinovac-CoronaVac Ortalama±SS** | **Pfizer-BioNTech Ortalama±SS** | **p-Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite değişimi değerleri (%)** | Tüm kadran 2.hafta | -0.26±3.16 | -0.44±3.26 | 0.762 |
| | Tüm kadran 4.hafta | 0.02±3.29 | -0.32±2.13 | 0.486 |
| | Süperior yarı 2.hafta | -0.11±3.33 | -0.39±3.33 | 0.633 |
| | Süperior yarı 4.hafta | 0.11±3.34 | -0.94±6.35 | 0.244 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.32±3.21 | -0.48±3.17 | 0.776 |
| | İnferior yarı 4.hafta | -0.01±3.31 | -1.27±6.46 | 0.167 |
| | Fovea 2.hafta | -0.60±2.97 | 1.09±3.32 | **0.004** |
| | Fovea 4.hafta | -0.20±2.22 | 0.32±3.13 | 0.284 |
| | Parafovea 2.hafta | -0.06±4.71 | -2.17±5.57 | **0.025** |
| | Parafovea 4.hafta | -0.01±5.05 | -0.55±2.78 | 0.449 |
| | Süperior yarı 2.hafta | 0.07±4.89 | -1.64±4.55 | **0.049** |
| | Süperior yarı 4.hafta | 0.16±4.98 | -0.34±2.86 | 0.484 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.36±5.08 | -1.73±4.51 | 0.120 |
| | İnferior yarı 4.hafta | -0.13±5.39 | -0.91±2.99 | 0.317 |
| | Temporal 4.hafta | 0.42±4.18 | -2.57±5.43 | **0.001** |
| | Temporal 4.hafta | 0.42±4.88 | -0.87±5.15 | 0.157 |
| | Superıor 2.hafta | -0.09±4.94 | -0.73±3.97 | 0.441 |
| | Superıor 4.hafta | 0.10±5.85 | 0.08±2.95 | 0.985 |
| | Nasal 2.hafta | -0.05±6.18 | -1.62±5.25 | 0.135 |
| | Nasal 4.hafta | -0.19±5.35 | -1.07±3.73 | 0.284 |
| | İnferior 2.hafta | -0.42±5.23 | -1.97±4.56 | 0.139 |
| | İnferior 4.hafta | -0.25±6.04 | -0.75±2.94 | 0.634 |
| | Perifovea Superior yarı 2.hafta | -0.24±3.45 | -0.08±3.56 | 0.810 |
| | Superior yarı 4.hafta | 0.02±3.14 | -0.30±2.67 | 0.544 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.57±3.14 | -0.42±3.20 | 0.788 |
| | İnferior yarı 4.hafta | -0.02±5.36 | -0.86±5.87 | 0.404 |
| | Temporal 2.hafta | -0.50±4.05 | -0.93±3.79 | 0.551 |
| | Temporal 4.hafta | 0.05±4.67 | -0.87±2.94 | 0.185 |
| | Superior 2.hafta | -0.39±3.64 | -0.11±3.67 | 0.680 |
| | Superior 4.hafta | -0.01±3.01 | 0.08±2.26 | 0.831 |
| | Nasal 2.hafta | -0.35±3.16 | -0.23±3.22 | 0.848 |
| | Nasal 4.hafta | -0.09±2.64 | -0.23±3.19 | 0.787 |
| | İnferior 2.hafta | -0.42±3.34 | -0.20±3.10 | 0.709 |
| | İnferior 4.hafta | -0.05±3.49 | -0.79±2.83 | 0.198 |

Aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki inferior yarı DKP VD'deki değişim miktarı, istatistiksel olarak Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının daha az olduğu gözlenmiştir. Aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki parafovea inferior DKP VD değişim miktarı, istatistiksel olarak Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının daha az olduğu gözlenmiştir. Perifovea nazal DKP VD değişkeninde aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki değişim miktarı, istatistiksel olarak Sinovac-CoronaVac aşısı olanların artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüştür. (Tablo 4.31.)

**Tablo 4.31.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası derin kapiller pleksus vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | **Sinovac-CoronaVac Ortalama±SS** | **Pfizer-BioNTech Ortalama±SS** | **P-Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Derin kapiller pleksus vasküler dansite değişimi değerleri (%)** | Süperior yarı 2.hafta | -0.11±4.85 | -0.62±4.06 | 0.530 |
| | Süperior yarı 4.hafta | 0.48±5.58 | 0.52±4.10 | 0.970 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.08±5.20 | -1.90±3.87 | **0.034** |
| | İnferior yarı 4.hafta | 0.33±6.37 | 0.19±3.07 | 0.875 |
| | Fovea 2.hafta | -0.60±3.77 | 0.06±2.93 | 0.291 |
| | Fovea 4.hafta | -0.24±4.14 | 0.58±2.41 | 0.177 |
| | Parafovea 2.hafta | -0.03±4.52 | -0.45±3.23 | 0.565 |
| | Parafovea 4.hafta | 0.05±6.47 | 0.35±2.81 | 0.736 |
| | Süperior yarı 2.hafta | -0.14±4.33 | 0.06±3.46 | 0.785 |
| | Süperior yarı 4.hafta | -5.07±5.90 | -4.85±4.96 | 0.823 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.21±4.32 | -1.25±2.76 | 0.112 |
| | İnferior yarı 4.hafta | 0.28±5.29 | -0.05±3.29 | 0.673 |
| | Temporal 4.hafta | -0.34±4.14 | -0.56±2.99 | 0.741 |
| | Temporal 4.hafta | 0.42±4.36 | 0.49±2.27 | 0.896 |
| | Superıor 2.hafta | -0.78±4.63 | -0,26±3,45 | 0.482 |
| | Superıor 4.hafta | -0.08±5.6 | 0.45±3.29 | 0.513 |
| | Nasal 2.hafta | 0.21±4.53 | 0.22±2.66 | 0.986 |
| | Nasal 4.hafta | 0.05±4.88 | 0.28±3.75 | 0.765 |
| | İnferior 2.hafta | -0.04±4.55 | -1.55±3.55 | **0.047** |
| | İnferior 4.hafta | 0.41±5.14 | -0.12±3.91 | 0.518 |
| | Perifovea Superior yarı 2.hafta | 0.00.±5.10 | -0.56±4.47 | 0.525 |
| | Superior yarı 4.hafta | 0.56±5.4 | 1.09±3.96 | 0.528 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.5±5.24 | -1.64±4.32 | 0.196 |
| | İnferior yarı 4.hafta | 0.37±5.87 | 0.18±3.23 | 0.867 |
| | Temporal 2.hafta | -0,86±4,01 | -0,15±4,47 | 0.354 |
| | Temporal 4.hafta | 0,10±5,23 | 0.17±3.18 | 0.925 |
| | Superior 2.hafta | 0.06±5.92 | -0.19±5.20 | 0.805 |
| | Superior 4.hafta | 1.40±6.11 | 1.21±4.35 | 0.844 |
| | Nasal 2.hafta | 0.24±5.84 | -1.77±4.45 | **0.037** |
| | Nasal 4.hafta | 0.35±6.97 | 0.89±4.00 | 0.595 |
| | İnferior 2.hafta | -0.52±6.92 | -2.16±5.51 | 0.154 |
| | İnferior 4.hafta | 0.24±7.54 | -0.32±3.67 | 0.592 |

Tüm alan retina vasküler dansite değişkeninde aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki değişim miktarı, istatistiksel olarak Sinovac-CoronaVac aşısı olanların artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüş olduğu görülmektedir. (Tablo 4.32.)

Parafovea retina vasküler dansite değişkeninin aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki değişim miktarları, istatistiksel olarak Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının daha az olduğu gözlenmiştir. Parafovea süperior yarı retina vasküler dansite, parafovea inferior yarı retina vasküler dansite, parafovea temporal retina vasküler dansite, parafovea süperior retina vasküler dansite ve parafovea nazal retina vasküler dansite değişkenlerinin bu değişim miktarları istatiksel olarak Sinovac-CoronaVac aşısı olanların artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüştür. (Tablo 4.32.)

Aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasında perifovea inferior yarı retina vasküler dansite ve perifovea inferior retina vasküler dansitede ortaya çıkan değişim miktarı, Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının istatistiksel olarak daha az olduğu gözlenmiştir. Aşı sonrası 4.hafta ile aşı öncesi arasındaki perifovea temporal retina vasküler dansitedeki değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüştür. (Tablo 4.32.)

**Tablo 4. 32.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası retina vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | **Sinovac-CoronaVac Ortalama±SS** | **Pfizer-BioNTech Ortalama±SS** | **P-Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Retina vasküler dansite değişimi değerleri (%)** | Tüm kadran 2.hafta | 0.08±3.82 | -1.00±5.08 | **0.022** |
| | Tüm kadran 4.hafta | -0.03±4.23 | -0.89±2.9 | 0.145 |
| | Süperior yarı 2.hafta | 0.15±4.10 | -0.64±4.36 | 0.307 |
| | Süperior yarı 4.hafta | 0.29±4.28 | -0.59±3.10 | 0.198 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.01±3.83 | -1.29±3.80 | 0.091 |
| | İnferior yarı 4.hafta | -0.01±4.27 | -1.15±2.80 | 0.106 |
| | Fovea 2.hafta | -0.60±4.21 | -1.33±3.92 | 0.329 |
| | Fovea 4.hafta | -0.01±4.55 | -0.47±2.58 | 0.493 |

**Tablo 4.32.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası retina vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması (devam)

| | | Sinovac-CoronaVac Ortalama±SS | Pfizer-BioNTech Ortalama±SS | P-Değeri |
|---|---|---|---|---|
| **Retina vasküler dansite değişimi değerleri (%)** | Parafovea 2.hafta | -0.09±5.47 | -1.76±5.32 | **0.020** |
| | Parafovea 4.hafta | 0.03±5.39 | -0.74±2.83 | 0.259 |
| | Süperior yarı 2.hafta | 0.25±5.06 | -1.25±5.19 | **0.011** |
| | Süperior yarı 4.hafta | 0.41±5.22 | -0.24±2.68 | 0.437 |
| | İnferior yarı 2.hafta | 0.28±5.24 | -2.54±5.41 | **0.004** |
| | İnferior yarı 4.hafta | 0.19±5.69 | -1.01±3.19 | 0.144 |
| | Temporal 4.hafta | 0.23±4.62 | -1.93±4.97 | **0.014** |
| | Temporal 4.hafta | 0.49±5.34 | -0.65±2.89 | 0.136 |
| | Superıor 2.hafta | 0.06±4.89 | -1.44±4.44 | **0.049** |
| | Superıor 4.hafta | 0.17±6.07 | -0.30±2.78 | 0.622 |
| | Nasal 2.hafta | 0.37±6.47 | -2.25±5.34 | **0.014** |
| | Nasal 4.hafta | -0.06±5.77 | -1.18±3.53 | 0.133 |
| | İnferior 2.hafta | 0.32±5.80 | -1.69±5.66 | 0.115 |
| | İnferior 4.hafta | 0.28±6.07 | -0.97±3.45 | 0.153 |
| | Perifovea Superior yarı 2.hafta | -0.37±5.80 | -1.01±3.80 | 0.480 |
| | Superior yarı 4.hafta | 0.36±4.17 | -0.71±3.34 | 0.121 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.05±3.94 | -1.48±4.32 | **0.038** |
| | İnferior yarı 4.hafta | 0.01±3.96 | -1.21±3.02 | 0.077 |
| | Temporal 2.hafta | -0.24±5.33 | -0.75±5.22 | 0.599 |
| | Temporal 4.hafta | 0.49±5.25 | -1.37±3.81 | **0.028** |
| | Superior 2.hafta | 0.04±4.80 | 0.48±4.35 | 0.929 |
| | Superior 4.hafta | 0.20±4.69 | -0.29±3.43 | 0.504 |
| | Nasal 2.hafta | 0.32±3.46 | -0.89±3.32 | 0.080 |
| | Nasal 4.hafta | 0.14±3.39 | -0.43±2.41 | 0.273 |
| | İnferior 2.hafta | -0.10±4.09 | -1.45±3.94 | **0.044** |
| | İnferior 4.hafta | -0.08±4.10 | -1.22±3.12 | 0.329 |

Parafovea süperior yarı KK vasküler dansite değişkeninin aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasındaki değişim miktarı, istatistiksel olarak Sinovac-CoronaVac aşısı olanların Pfizer-BioNTech aşısı olanlara göre azalışının daha az olduğu gözlenmiştir. Aşı sonrası 4.hafta ile aşı öncesi arasında parafovea nazal KK vasküler dansitede ortaya çıkan değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların artarken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise düşmüştür. (Tablo 4.33.)

**Tablo 4.33.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası koryokapillaris vasküler dansite değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | **Sinovac-CoronaVac Ortalama±SS** | **Pfizer-BioNTech Ortalama±SS** | **P-Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Koryokapillaris vasküler dansite değişimi değerleri (%)** | Tüm kadran 2.hafta | -0.63±2.98 | -1.14±4.87 | 0.478 |
| | Tüm kadran 4.hafta | -0.60±3.91 | -1.61±6.09 | 0.271 |
| | Süperior yarı 2.hafta | -0.48±3.01 | -1.11±4.88 | 0.235 |
| | Süperior yarı 4.hafta | -0.06±2.24 | -1.33±4.51 | 0.073 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.61±2.83 | -1.47±4.44 | 0.199 |
| | İnferior yarı 4.hafta | -0.13±2.54 | -1.52±5.06 | 0.060 |
| | Fovea 2.hafta | -1.56±5.13 | -2.77±8.44 | 0.331 |
| | Fovea 4.hafta | -0.54±5.10 | -2.81±7.94 | 0.151 |
| | Parafovea 2.hafta | -0.37±2.47 | -0.83±3.52 | 0.400 |
| | Parafovea 4.hafta | -0.06±2.66 | -0.97±3.43 | 0.130 |
| | Süperior yarı 2.hafta | -0.05±2.38 | -0.98±3.69 | **0.036** |
| | Süperior yarı 4.hafta | 0.20±2.45 | -0.86±3.35 | 0.134 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.77±2.79 | -0.73±3.48 | 0.942 |
| | İnferior yarı 4.hafta | -0.26±2.88 | -0.97±3.63 | 0.228 |
| | Temporal 4.hafta | -0.44±3.37 | -0.55±4.04 | 0.867 |
| | Temporal 4.hafta | 0.56±3.77 | -0.27±3.54 | 0.207 |
| | Superıor 2.hafta | -0.07±2.91 | -1.16±4.11 | 0.092 |
| | Superıor 4.hafta | -0.50±3.36 | -1.16±3.58 | 0.292 |
| | Nasal 2.hafta | -0.54±3.34 | -0.92±3.38 | 0.542 |
| | Nasal 4.hafta | 0.78±3.27 | -0.71±3.75 | **0.020** |
| | İnferior 2.hafta | -0.66±2.98 | -0.99±3.82 | 0.598 |
| | İnferior 4.hafta | -0.70±3.47 | -1.43±4.04 | 0.280 |
| | Perifovea Superior yarı 2.hafta | -0.05±2.50 | -1.31±4.26 | 0.082 |
| | Superior yarı 4.hafta | 0.18±3.22 | -1.35±4.63 | 0.077 |
| | İnferior yarı 2.hafta | -0.55±2.45 | -1.62±4.66 | 0.107 |
| | İnferior yarı 4.hafta | -0.26±2.32 | -1.48±5.09 | 0.096 |
| | Temporal 2.hafta | -0.47±2.67 | -1.66±4.98 | 0.097 |
| | Temporal 4.hafta | -0.09±2.73 | -1.63±5.74 | 0.146 |
| | Superior 2.hafta | -0.69±4.77 | -1.37±4.48 | 0.418 |
| | Superior 4.hafta | -0.59±2.54 | -1.19±3.64 | 0.289 |
| | Nasal 2.hafta | -0.03±2.17 | -1.00±3.63 | 0.075 |
| | Nasal 4.hafta | -0.43±2.38 | -1.74±4.91 | 0.056 |
| | İnferior 2.hafta | -0.27±2.56 | -2.27±6.63 | 0.114 |
| | İnferior 4.hafta | | | |

Faz faz değişkeninin aşı sonrası 4.hafta ile aşı öncesi arasındaki değişim miktarı Pfizer-BioNTech aşısı olanların bu değeri anlamlı olarak azalırken Sinovac-CoronaVac aşısı olanların ise aynı kaldığı gözlenmiştir. Aşı sonrası 2.hafta ile aşı öncesi arasında akım alanı koryokapillaris de ortaya çıkan değişim miktarı ise Sinovac-CoronaVac aşısı olanların azalırken, Pfizer-BioNTech aşısı olanların ise arttığı gözlenmiştir. (Tablo 4.34.)

**Tablo 4.34.** Sinovac ve Pfizer-BioNTech aşılarının aşı sonrası Faz ve akım alanı değişim değerlerinin karşılaştırılması

| | | **Sinovac-CoronaVac Ortalama±SS** | **Pfizer-BioNTech Ortalama±SS** | **p-Değeri** |
|---|---|---|---|---|
| **Faz ve akım alanı değişimi değerleri** | Faz faz 2.hafta | 0.00±0.06 | 0.00±0.02 | 0.221 |
| | Faz faz 4.hafta | 0.00±0.04 | -0.01±0.03 | **0.023** |
| | Faz perim 2.hafta | 0.00±0.18 | 0.00±0.07 | 0.900 |
| | Faz perim 4.hafta | 0.01±0.13 | -0.02±0.10 | 0.232 |
| | Faz aı 2.hafta | 0.00±0.04 | 0.02±0.12 | 0.226 |
| | Faz aı 4.hafta | 0.01±0.11 | 0.01±0.11 | 0.964 |
| | Faz fd 2.hafta | -0.49±4.02 | -1.03±4.62 | 0.490 |
| | Faz fd 4.hafta | 0.06±4.87 | -1.00±3.11 | 0.144 |
| | Akım alanı outer retina 2.hafta | -0.04±0.35 | -0.01±0.41 | 0.689 |
| | Akım alanı outer retina 4.hafta | -0.05±0.38 | 0.08±0.43 | 0.091 |
| | Akım alanı koryokapillaris 2.hafta | -0.01±0.09 | 0.09±0.23 | **0.004** |
| | Akım alanı koryokapillaris 4.hafta | 0.00±0.09 | -0.04±0.18 | 0.094 |
| | Akım alanı cc 2.hafta | 0.02±0.17 | -0.02±0.14 | 0.206 |
| | Akım alanı cc 4.hafta | 0.03±0.19 | -0.02±0.17 | 0.093 |

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda Pfizer-BioNTech aşısının retinal kapiller pleksus vasküler dansitesine etkisini belirlemek için yapılan OKTA ölçümlerinde Pfizer-BioNTech aşısı için YKP vasküler dansite, DKP vasküler dansite, retina vasküler dansite, koryokapillaris vasküler dansite değerlerinde aşı sonrası 2.haftada aşı öncesine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı ölçüde azalma gözlenmiş olup aşı sonrası 4.haftada aşı öncesiyle uyumlu değerler gözlenmiştir.

Yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite ile ilgili olarak tüm alan, parafovea (süperior yarı, inferior yarı, temporal, nazal, inferior) değerleri aşıdan sonraki 2.haftada aşı öncesine göre anlamlı düşükken, aşı sonrası 4.haftada bazal seviyesine ulaşmıştır. Perifovea süperior yarı ve temporal kadranlarında ise aşı öncesine göre aşı sonrası 4.hafta değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Derin kapiller pleksus vasküler dansite ile ilgili olarak inferior yarı, parafovea (inferior yarı, inferior) ve perifovea inferior değerlerinde aşı öncesi ile karşılaştırıldığında aşı sonrası 2.hafta değerlerinde önemli ölçüde azalma gözlenmiştir. Inferior yarı, perifovea (süperior yarı, inferior yarı, nasal) için aşı sonrası 2.hafta değerlerinde anlamlı bir azalış olurken, 4.haftaya doğru anlamlı bir artış olmuş ve aşı öncesi değerleri ile uyumlu hale gelinmiştir.

Literatürde mRNA temelli aşıların retinal mikrovasküler vasküler dansiteye etkisini araştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Aşıdan sonraki 2.haftada retinal mikrovasküler dansitedeki değişiklikleri açıklamak için olası mekanizmalar vardır. Bunlardan biri mRNA aşılarının COVID-19 benzeri sistemik etkilere yol açabileceğine yöneliktir. Angeli F ve ark, yaptıkları çalışmada mRNA aşılarının bir başka hastalığı tetikleyebileceğini ve aktif COVİD-19 hastalığını taklit edebileceğini öne sürmüştür. (66)

Pfizer-BioNTech aşısı mRNA parçacıkları içermektedir. Translasyonla bir spike proteinine dönüştürülür. Bu proteinin tanınması ile antikor üretimi sağlanmaktadır. Aşılanmış bir hücre öldüğünde veya bağışıklık sistemi tarafından yok

edildiğinde, büyük miktarda spike proteini serbest kalmaktadır. (Serbest yüzen Spike proteinleri). SARS-CoV-2'nin reseptör olarak ACE2 kullandığı bilinmektedir. Hedef hücreleri istila eder. Bu nedenle, serbest yüzen spike proteinleri ile diğer hücrelerin ACE2'si arasındaki etkileşimler oldukça makul mekanizmalardır.

Yapılan başka bir çalışmada adenovirüs vektörlü aşılar ve mrna aşıları ile üretilen spike proteininin reseptör bağlama işlevselliği ve prefüzyon yapısı nedeniyle SARS-CoV-2'nin doğal benzeri taklitlerine sahip olduğu gösterilmiştir. (67)

Aşılar tarafından üretilen Spike proteininin doğal benzeri yapısı, ACE2 ile etkileşime girme, ACE2 internalizasyonu ve bozulmasını teşvik etme potansiyeline sahiptir. Bu mekanizma platelet agregasyonunu arttırır. (68)

Hücre membranının dış kısmındaki ACE2 reseptörünün spike protein ile etkileşimi sonucu oluşan aktivite kaybı daha az Ang2 inaktivasyonu ve daha az Ang1 üretimine yol açmaktadır. Bu mekanizma neticesinde Ang1-7 yetersizliği ve Ang2 aşırı aktivasyonunun inflamasyonu, trombozisi ve diğer yan etkileri tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Yani ACE2 de ki azalmayla Ang2 aşırı aktivitesi ve Ang1-7 inaktivasyonu sonucu dengesizlik inflamasyon, tromboz ve diğer yan etkileri tetikleyebilmektedir.

Bu bağlamda aşılanan hücrelerden serbestleşen spike proteinleri ve ace 2 etkileşiminin de bu yan etkilere sahip olabileceği düşünülmektedir. Yani aşı COVID-19'un oluşturduğu sistemik etkileri taklit edebilir ve bu yan etkilere yol açabilmektedir.

Dias L ve ark, Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2 vakada serebral venöz tromboz bildirmişlerdir. (69) Çalışmada mRNA aşıları sonrası doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sisteminin anormal aktivasyonuna yol açabilen bir dizi immünolojik olay oluşabileceğinden bahsedilmiştir. (70)

Başka bir çalışmada öne sürülen bir diğer mekanizma ise translasyon öncesi mrna tanıyıcı reseptörlerle etkileşim sonucu proinflamatuar kaskadın

başlayabileceğine yöneliktir. Bu mekanizma teorik olarak, tromboembolik olaylar için tetikleyici olarak katkıda bulunabilir. (71)

Yapılan bir çalışmada aşının moleküler taklitçilik ile COVID-19 benzeri etki yapabileceği öne sürülmüştür. Burada aşının kendi antijenlerine karşı bir bağışıklık tepkisini tetiklemesi (örneğin, antikor ve/veya T-hücrelerinin kendi antijenleriyle çapraz reaksiyonu) söz konusudur. (72)

Alternatif olarak, hücre dışı çıplak RNA'nın, kan pıhtılaşmasını ve trombüs oluşumunu aktive ettiği gösterilmiştir. (73)

Maleki A ve ark yaptığı çalışmada SARS-CoV-2 spike glikoproteini ile insan proteinleri arasında benzerliklerden bahsedilmiştir. SARS-CoV-2 immünoglobulinG (IgG) ve immünoglobulin M (IgM) antikorları pozitif test edilen bazı hastaların ANA, antidsDNA, RF, AM gibi otoimmün antikorların geliştiği gösterilmiştir. (74)

Yine mRNA aşısı sonrası serumda SARS-CoV-2 spike proteinine karşı yüksek IgA ve IgG antikorları tespit edilmiştir. SARS-CoV-2 spike proteini ve th1 e karşı oluşan nötralize edici antikorlar daha sonra büyük arterler, dış retinal tabakalar, RPE hücreleri ile çapraz reaksiyon oluşturabilmektedir. Bu reaksiyon sonucu aşı sonrası otoimmün reaksiyonlar ve retinal tabakalarda protrombotik ve proinflamatuar olaylar görülebilmektedir. (75)

COVID-19 mRNA aşılarına dahil edilen adjuvanlar, endosolik veya sitoplazmik nükleik asit reseptörleri aracılığıyla doğuştan gelen bağışıklığı uyarmaktadır. Bu nedenle bu ajanların indüklediği otoimmün, proinflamatuar olaylar ve protrombotik mekanizmaların aktivasyonu gelişebilmektedir. (76)

Bu mekanizmalarla örtüşen aşıdan sonraki 2.haftada retinal mikrovasküler dansitedeki değişikliklerle ilgili sonuçlarımız COVID-19 hastalarındaki retinal mikrovasküler yapıdaki vasküler dansite değişikliklerin gösterildiği çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Abrishami ve ark, COVİD-19 enfeksiyonu geçiren 31 hastayı iyileştikten en az iki hafta sonra 23 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmış ve OKTA ölçümlerinde yüzeyel kapiller pleksus dansitesi ve derin kapiller pleksus dansitesinde anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. Çalışmalarında whole, superior hemi, inferior hemi, fovea, parafovea (superior hemi, inferior hemi, temporal, superior, nasal, inferior) kadranlarını değerlendirmişlerdir. DCP-parafoveal inferior hemi ve parafoveal temporal kadranları hariç yüzeyel ve derin kapiller plaksus dansitesinde anlamlı bir azalma bulmuşlardır. (60)

Savastano ve ark., COVID-19 geçirmiş 80 hastaya geçirdikten 1 ay sonra ve 30 OKT ve OKTA ölçümleri yapmışlar ve 30 sağlıklı kontrol grubuyla sonuçları karşılaştırmışlardır. Ölçümler sonucunda radial peripapiller kapiller pleksus perfüzyon dansitesi COVID-19 geçirenlerde anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Ayrıca bu değerler tedavi edilen hastalarda da tedavi almayanlara göre düşük saptanmıştır. (77)

Turker IC ve ark., COVID-19 geçirmiş 27 hastanın 54 gözünün OKTA ölçümlerini değerlendirdikleri çalışmalarında yüzeyel ve derin kapiller pleksusta foveal ve parafoveal (4 kadran: nazal, temporal, superior, inferior) zone vasküler dansitesi, koryokapiller akım alanı ve FAZ alanı değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçlarında derin kapiller pleksustaki parafoveal tüm kadranlar ve yüzeyel kapiller pleksustaki parafoveal bölge superior ve nazal bölge anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (78)

Gonza´lez-Zamora J ve ark., COVID-19'a bağlı pnömoni nedeniyle hospitalize edilen 25 hastayı taburcu olduktan 14 gün sonra OKT ve OKTA çekimleri ile değerlendirmiş ve 25 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. COVID-19 geçiren hastalarda hem derin hem de yüzeyel kapiler pleksusta foveal alanda damar dansitesi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. (79)

Hazar L. ve ark., COVID-19 geçirmiş 50 hastayı PCR negatif taburcu olduktan sonra incelemiş ve 50 kontrol grubuyla OKTA ölçümlerini kıyaslamışlardır. Ölçümlerin sonucunda yüzeyel kapiller plaksusta superior hemi, superior ve inf kadranlarda COVID-19 geçirenlerde anlamlı olarak daha düşük damar dansitesi ölçülmüştür. Derin kapiller pleksusta parafovea, superior hemi ve superior kadranlarda

damar dansitesi COVİD-19 geçirenlerde anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ayrıca laboratuar parametrelerinden lökosit ve nötrofil düzeyi derin vasküler pleksus parafovea, superior ve superior hemi kadranlarında ölçülen değerlerle negatif korele bulunmuştur. (80)

Guemes Villahoz ve ark., trombotik olaylarla birlikteliği olan ve olmayan COVİD-19 tanısı konmuş hastaları, tanı süresinden 12 hafta sonra OKTA çekimleriyle inceleyerek sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslamışlardır.19 trombotik olayla birlikteliği olan COVID-19 hastası,47 trombotik olayla birlikteliği olmayan COVID-19 hastası ve 29 sağlıklı kontrol hastası incelenmiştir. COVID-19 hastalarındaki yüzeyel vasküler dansite (santral, inner, outer) ve perfüzyon dansitesi (outer, complete) ölçümleri sağlıklı gruba göre anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Trombotik olayla birlikteliği olan ve olmayanlar arasında OKTA parametrelerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir. (81)

Gilda Cennamo ve ark., COVID-19 geçiren ve üzerinden 6 ay süre geçmiş 40 hasta ile sağlıklı kontrol grubunun OKTA ölçümlerini karşılaştırmıştır. COVID-19 geçirenlerde yüzeyel kapiller pleksusta tüm kadran ve derin kapiller pleksusta tüm kadranlarda ve radial peripapiller pleksusta istatiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür. (82)

Brantl's ve ark., COVID-19 geçirmiş 21 hastaya tanıdan 3 ay sonra OKT ve OKTA ölçümleri yapmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalardan birinde optik drusen öyküsü, birinde retina dekolmanı öyküsü ve 2'sinde glokom öyküsü bulunmaktadır. Çalışma sonuçlarında sağlıklı gruptaki santral damar dansitesi COVID-19 geçirip hospitalize olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek ve hospitalize olup covid geçirenlerde hospitalize olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. (83)

Markan ve ark., COVID-19 geçiren 93 takipli hastadan 5 hastada 7 gözde erken dönemde atılmış pamuk manzarası tespit etmiş ve bu hastalara fundus görüntüleme, SD-OKT ve OKTA görüntülemesi yapmıştır. Atılmış pamuk manzarasına denk gelen OKTA bölümlerinde yüzeyel ve derin pleksusu içeren tüm tabakalarda dekorelasyon sinyali izlenmiş ve çözüldüğünde akım sinyali değişim göstermiştir. (84)

Çalışmamızda Pfizer-BioNTech aşısının retinal kapiller pleksusun vasküler dansitesine etkisini belirlemek için yapılan OKTA ölçümlerinde Pfizer-BioNTech aşısı için YKP vasküler dansite, DKP vasküler dansite, retina vasküler dansite, koryokapillaris vasküler dansite aşıdan sonraki 2.hafta değerlerinde aşıdan öncekine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiş olup, bu sonuçlar COVID-19 geçiren hastalarda yapılan OKTA çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir. Bu bulgular, retinal mikrovasküler sistemde mRNA aşılarının COVID-19 benzeri etki yapabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda 2.haftada azalan değerlerin 4.hafta sonunda bazal değerlere dönmesi bize mRNA aşısının retinal mikrovaskülariteye olan etkisinin daha kısa süreli ve reversibl olabileceğini düşündürmektedir. COVID-19 hastalığının tetiklediği yoğun inflamasyon ve protrombotik olayların bununla ilişkili bulunabilir.

Lee YK ve ark., yazdıkları derlemede 22 Ağustos 2021 tarihinde COVİD-19 aşısı olan kişilerdeki göz bulguları literatürde araştırılmıştır. Derlemeye 31 çalışma dahil edilmiş ve göz kapağı, kornea ve oküler yüzey, retina, üvea, sinir, vasküler tromboz ve gözün farklı bölgelerine ve komşu dokulara göre diğerleri olarak sınıflandırılmıştır. 6 hastada göz kapağında ödem, göz kapağında purpurik lezyonlar ve herpes zoster oftalmikus görülmüştür. 6 hastada korneal ve oküler yüzey problemleri görülmüştür. 7 hastada aşı sonrası retinal bulgular bildirilmiştir. Akut makular nöropati, santral seröz retinopati, retina dekolmanı bu bulgulardan biridir. 7 hastada akut anterior üveit, panüveit, multifokal koroidit, VKH-reaktivasyonu gibi üveal bulgular bildirilmiştir. Optik nevrit, arteritik anterio iskemik optik nöropati, 6.CN paralizisi nöral bulgular olarak bildirilmiştir. 8 hastada vasküler tromboz ilişkili oküler bulgular bildirilmiştir. Bu derlemede aşı sonrası oküler semptomların COVID-19 sonrası semptomlara benzediği ancak prevalansının çok daha düşük olması ve aşının COVID-19'u önlemedeki faydaları nedeniyle aşı olunması gerektiği savunulmuştur. Bu derlemede bahsedilen aşılar mRNA ve adenoviral vektör aracılı aşılardır. (85)

Ng XL ve ark, yazdıkları derlemede COVİD-19 aşılaması sonrası raporlanan oküler yan etkileri özetlemiş, klinik özellikleri ve yönetiminini tartışmaktadır. Bu derlemede COVİD-19 aşısı oküler bulgularıyla ilgili 23 vaka değerlendirilmiştir. Fasial sinir paralizisi, Bell's palsi, 6.CN paralizisi, süperior oftalmik vende tromboz,

korneal greft rejeksiyonu, üveit, santral seröz koryoretinopati, vogh-kayanagi-harada reaktivasyonu, Graves hastalığının başlangıcı dâhil olmak üzere 74 bireyde oküler komplikasyonlar bildirilmiştir. Bu çalışmada aşı sonrası oluşan bu etkilerin COVID-19 hastalığının kendisinin bildirilen oküler belirtilerine benzemesi nedeniyle insan vücudunun COVID-19 aşılarına karşı bağışıklık tepkisinin, COVID-19 aşısı sonrası oküler yan etkilerin patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak aşı sonrası oluşan yan etki insidansının COVID-19 geçirenlere göre daha az olduğuna ve tedaviye daha iyi yanıt verdiğine dikkat çekilmiştir. (65)

COVID-19 hastalığı immün sistem, RAA ve trombotik denge sistemlerinin ortak mekanizması olan vasküler endoteli etkilemektedir. Vasküler endotel homeostaz mekanizması, bağışıklık yeterliliğinin düzenlenmesi, inflamatuar denge, sıkı bağlantı bölgeleri, hemodinamik stabilite ve ayrıca trombotik ve fibrinolitik yolların dengesi gibi birçok mekanizmadan sorumludur. (86)

Son araştırmalar, SARS-CoV-2'nin vasküler endotelyuma zarar vererek birden fazla organda geri dönüşü olmayan iskemik hasara neden olabileceğini göstermiştir. Tüm iç organlarda fonksiyonel bozukluklara yol açan bu mikrodolaşım bozukluğunun yüksek mortalite ve morbidite oranının nihai nedeni olduğuna inanılmaktadır. (87)

Kompleman aktivasyonu, hipoksi, trombositler ve tiroksin kinazlar gibi çeşitli mekanizmalar SARS-CoV-2 enfeksiyonu sırasında endotelyal bozulmaya katkıda bulunmaktadır. (88)

Genel bir inflamatuar reaksiyon ve tamamlayıcı unsurlarla birlikte endotel disfonksiyonu, COVID-19 hastalarında tanımlanan genel protrombotik duruma katkıda bulunabilir ve damarlarda ve arterlerde tıkanmalara yol açabilir. (89)

Bu fenomen nedeniyle, COVID-19'un atipik trombozlar (böbrek damarları, rahim damarları ve mezenterik damarlar) ve miyokardiyal mikro-trombotik damarlar gibi nadir klinik olaylara neden olduğu gösterilmiştir. Endotel düzensizliği ve artan geçirgenliğin de COVID-19 hastalarında organ hasarının erken belirtileri olduğu bildirilmektedir. (89)

COVID-19 sonucunda oluşan hiperinflamatuar durumun da damarlar üzerinde zararlı etkileri vardır ve endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. (90)

Aktive edilmiş endotel hücreleri, proinflamatuar gen ekspresyonunu indükleyerek, bağışıklık hücrelerini çekerek, inflamatuar hücrelerin ortama gelmesini sağlar ve lokalize inflamasyon oluşur. Enfekte hücrelerde endotelyal permebealite artar, vasküler sızıntı oluşur. Aktive olan nötrofiller de trombozu şiddetlendirmektedir. Regüle ve kendi kendini sınırlayan bir bağışıklık mekanizmasında bu olay reversibldır ve endotel disfonksiyonu düzelmektedir.

Buna karşılık COVID-19 sonrası bağışıklık tepkisinin artması ve doğuştan gelen bağışıklık tepkisi ile ortaya çıkan protrombotik durum mikrovasküler ve makrovasküler endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır. (91)

Klinik çalışmalar, COVID-19 hastalarının artmış fibrinojen, fibrin yıkım ürünleri, D-dimer ve VWF faktörüne sahip olduğunu göstermiştir ve bunların düzeyindeki artışla hastalığın ciddiyeti ve tromboz riski korele bulunmuştur. (92)

Yapılan bir çalışmada COVID-19 geçirenlerde pulmoner vasküler yapıda yoğun tromboz ve mikroanjiopatiye rastlanmıştır. (93)

SARS-CoV-2, hedef hücrelere girişi kolaylaştırmak ve enfeksiyonu başlatmak için anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (ACE2) kullanmaktadır.

Genel olarak endotel hücreleri ve retina kapillerlerinde bol miktarda ACE2 reseptörü bulundurduğu için bu durum onları doğrudan SARS-CoV-2 hedefi haline getirir ve trombotik olaylara yatkınlık görülmektedir.

Bu mekanizmalar doğrultusunda literatürde SARS-CoV-2 virüsünün retinal mikrovasküler vasküler dansitede değişikliğe etkisini belirleyen çalışmalar bulunmaktadır.

Bu çalışmalarda görüldüğü gibi Beni ve ark. yaptıkları çalışmanın dışındaki çalışmalarda COVID-19 geçirenlerde yüzeyel ve derin pleksus vasküler dansitede anlamlı azalma görülmüştür.

Çalışmamızda Pfizer-BioNTech aşısının retinal kapiller pleksusun vasküler dansitesine etkisini belirlemek için yapılan OKTA ölçümlerinde Pfizer-BioNTech aşısı için FAZ alanı aşı sonrası 4.haftada aşı öncesine kıyasla anlamlı ölçüde azalmış bulundu.

Gonzalez-Zamora J ve ark., yaptığı çalışmada COVID-19'a bağlı pnömoni nedeniyle hospitalize edilen 25 hastayı taburcu olduktan 14 gün sonra OKT ve OKTA çekimleri ile değerlendirmiş ve 25 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. COVID-19 geçiren hastalarda FAZ alanı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. (79)

Hazar L. ve ark., yaptığı çalışmada COVID-19 geçirmiş 50 hastayı PCR negatif taburcu olduktan sonra incelemiş ve 50 kontrol grubuyla OKTA ölçümlerini kıyaslamışlardır. COVID-19 geçiren hastalarda FAZ alanında anlamlı fark bulunmamıştır. (80)

Guemes-Villahoz N. ve ark., yaptığı çalışmada COVİD-19 tanısı konmuş hastaları, tanı süresinden 12 hafta sonra OKTA çekimleriyle inceleyerek sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslamışlardır COVID-19 geçiren hastalarda FAZ alanında anlamlı fark bulunmamıştır. (81)

Çalışmamızda Pfizer-BioNTech aşısının retinal kapiller pleksusun vasküler dansitesine etkisini belirlemek için yapılan OKTA ölçümlerinde Pfizer-BioNTech aşısı için koryokapillaris alan akım değeri değişkeni için aşı öncesine göre aşı sonrası 2.hafta değerlerinde anlamlı ölçüde bir artış olurken, aşı sonrası 4.hafta değerlerinde 2.hafta değerlerine göre anlamlı bir azalma olmuştur ve bazal değerlere ulaşmıştır.

Turker IC ve ark, yaptıkları çalışmada koryokapillaris alan akım değerleri çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu açıdan çalışmamızın aşıdan sonraki 2.hafta sonuçlarıyla uyumludur. (78)

Çalışmamıza göre, RNFL ts değişkeni için aşı sonrası 2.hafta değerlerinde önemli bir azalış olurken RNFL nı değişkeni için bir artış olmuştur. RNFL global için anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Gonzalez-Zamora J ve ark., ölçümler sonucunda COVID-19 geçiren hastalarda kontrol grubuna kıyasla ganglion hücre tabakası anlamlı olarak daha ince ve RNFL tabakası anlamlı olarak daha kalın bulunmuştur. (79)

Beni ve ark., yaptığı çalışmada ölçümlerde COVID-19 geçirenlerde peripapiller RNFL ölçümleri (superior, inferior, temporal) kadranlarda anlamlı olarak artmış olarak gösterilmiştir. (94)

Gilda Cennamo ve ark., yaptığı çalışmada RNFL ölçümlerinde COVID-19 geçirenlerde sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı azalma izlenmiştir. (82)

Ören ve ark., yaptığı çalışmada, COVID-19 geçirmiş 35 hastaya OKT ölçümleri yaparak 25 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda Tüm kadranlarda RNFL kalınlık ölçümleri COVID-19 grubunda sağlıklı gruba göre daha ince çıkmış ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (95)

Barbara Burgos- Blasco ve ark., yaptıkları çalışmada 6-18 yaş arası COVID-19 geçirmiş 29 hastanın OKT ölçümlerini yaparak 61 sağlıklı kontrol hastasıyla kıyaslamıştır. Çalışma sonucunda COVID-19 geçirenlerde RNFL global kalınlık, superotemporal, inferotemporal ve nazal kadran değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür. (81)

Çalışmamızda aşı öncesiyle kıyaslandığında EDI-OKT koroid kalınlığı santral (subfoveal) ve nazal ölçümleri aşı sonrası 2.haftada anlamlı olarak artmış, 4.haftaya doğru ise anlamlı olarak azalmıştır.

Abrishami M ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 17 COVID-19 hastasının 34 gözü kaydedilmiştir. İyileşmeden 1 ay ve 3 ay sonra alınan retina ve koroid görüntülemeleri sonucunda subfoveal, nazal ve temporal koroid kalınlığı değerlerinde anlamlı bir

değişim bulunamamıştır. Biz çalışmamızda koroid kalınlığını aşı sonrası 2.haftada anlamlı olarak artmış bulduk. (60)

COVID-19 mRNA aşısı sonrası santral seröz koryoretinopati görülen olgular bildirilmiştir. Yapılan OKTA ölçümlerinde koryokapillaris akımında sinyal artışı saptanmıştır. mRNA aşısı, serbest hücre dışı mRNA'yı artırabilir, bu da endotel hücrelerinin geçirgenliğini artırabilir ve koryokapillaris sızıntısına neden olabilir. Ayrıca mRNA aşıları, serum kortizol düzeylerini artırmak için endojen glukokortikoid salınımını tetikleyebilir. Kompleman yolunun aktivasyonunu indükleyebilen polietilen glikolden oluşan lipit nanoparçacıkları, koroid kalınlaşmasına ve neovaskülarizasyona yol açabilir. Bu mekanizma ve artan koroid kalınlığı aşı sonrası 2.hafta değerlerimizle uyumlu bulunmuştur. (96)

Ören ve ark., yaptığı çalışmada, COVID-19 geçirmiş 35 hastaya OKT ölçümleri yaparak 25 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Çalışma sonucunda santral makula kalınlığı COVID-19 grubunda sağlıklı gruba göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. Bizim çalışmamızda retinal kalınlık (ETDRS) ölçümlerinde anlamlı fark bulunamadı. (95)

Abrishami M ve ark. yaptığı bir çalışmada ise 17 COVID-19 hastasının 34 gözü kaydedilmiştir. İyileşmeden bir ay ve 3 ay sonra alınan retina ve koroid görüntülemeleri sonucunda retinal kalınlık değerlerinde anlamlı bir değişim bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da retinal kalınlık (ETDRS) ölçümlerinde anlamlı fark bulunamadı. Bu açıdan çalışmamızla uyumludur. (60)

Barbara Burgos- Blasco ve ark., yaptıkları çalışmada 6-18 yaş arası COVID-19 geçirmiş 29 hastanın OKT ölçümlerini yaparak 61 sağlıklı kontrol hastasıyla kıyaslamıştır. Çalışma sonucunda COVID-19 geçirenlerde makular kalınlık için anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu açıdan çalışmamızla uyumludur. (81)

Ralene Sim ve ark., COVID-19 geçiren hastalara fundus görüntülemesi ve OKT ölçümleri yapmış ve retinal bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında retina kalınlıkları açısından hiçbir kadranda anlamlı bir fark bulamamışlardır. Bu açıdan çalışmamızla uyumludur. (97)

Çalışmamızda Sinovac-CoronaVac aşısının retinal kapiller pleksusun vasküler dansitesine etkisini belirlemek için yapılan OKTA ölçümlerinde Sinovac-CoronaVac aşısı için YKP vasküler dansite, DKP vasküler dansite, retina vasküler dansite, koryokapillaris vasküler dansite, optik disk vasküler yoğunluk değerleri, FAZ, EDI-OKT koroid kalınlığı değerlerinde tüm değişkenlerin aşı öncesi ile aşı sonrası değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Gedik ve ark., yaptığı çalışmada Sinovac-CoronaVac aşısı olacak 40 kişinin aşılama öncesi ve aşılamadan sonraki 1 hafta içindeki OKTA görüntüleri çekilmiş, ardından retinal ve optik disk vasküler değerleri, foveal avasküler bölge (FAZ), koryokapiller kan akımı, subfoveal koroid kalınlığı ve retina kalınlığı analiz edilerek karşılaştırılmıştır. (98)

Yüzeysel kapiller pleksus, derin kapiller pleksus ve optik disk vasküler yoğunluk değerleri, FAZ, koryokapillaris akım alanı, subfoveal koroid kalınlığı ve retina kalınlığı değerleri için aşı öncesi ve aşı sonrası anlamlı fark bulunamamıştır. Bulgular bu açıdan çalışmamızla uyumlu izlenmektedir.

Bizim çalışmamızın bu çalışmaya üstünlüğü, karşılaştırdığımız farklı bir aşı grubumuzun olması ve hastaların aşıdan sonra 2.hafta ve 4.hafta olmak üzere iki farklı ölçümünün alınmasıdır.

Yapılan çalışmalarda aşı olanlarda ve COVID-19 geçirenlerde arka segment ve orbital patolojilerin erken dönemde görüldüğü bildirilmiştir. Sen M ve ark, yaptığı çalışmada arka segment patolojilerinin ortaya çıkma süresinin ortalama 12 gün olduğu belirtilmiştir. Biz de bu çalışmalara dayanarak erken dönem bulguları saptayabilmek için aşıdan sonra 2.hafta ölçümlerini aldık ve 4.hafta ölçümleriyle sonuçlarımızı karşılaştırdık. (99)

Birçok ülkede yeni COVİD-19 aşıları geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Aşıların bu enfeksiyona yanıtında belirleyici faktörlerden biri de serumda oluşturduğu nötralize edici antikor konsantrasyonudur. Nötralize edici antikorlar (NAb) S protein ve ACE2 etkileşimini bloklayarak viral replikasyonu önlemektedir. Aşılama sonrası nötralize edici antikor konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada

mRNA-1273 ve NVX-CoV23373'ün en yüksek titre nötrleştirici antikor seviyelerine sahip olduğu ve Ad26.COV2.S ve CoronaVac'ın en düşük seviyelere sahip olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışma ile Moderna ve Novavax aşılarının nötralizan antikor konsantrasyonu açısından en iyi sonucun elde edildiği gösterilmiştir. (52) Aynı zamanda bu çalışmada aşıların büyük kısmında aşılamadan 250 gün sonrasında antikor titrelerinde büyük ölçüde azalma nedeniyle bağışıklık yanıtının kısa olduğu ve etkinlik seviyesinde azalma olduğu gösterilmiştir.

Doroftei B ve ark aşıların etkinliğinin, etkinliğinin ve güvenliğinin cinsiyet, yaş grubu ve advers reaksiyonların sıklığına göre raporlandığı 19 makaleden bir derleme oluşturmuşlardır. Buna göre 11 aşıdan 3'ünde (Pfizer-BioNTech %95, Moderna %94 ve sputnık v %92) etkinlik yüzde doksanın üzerinde bulunmuştur. (100)

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz aşıların, OKT ve OKTA parametreleri üzerindeki etkilerini karşılaştırmak amacıyla herbir aşı için 'aşı sonrası değişim değeri' hesaplanmıştır. Bu hesaplama Pfizer-BioNTech ve Sinovac-Coronavac için ayrı ayrı yapılarak ikisi arasında kıyaslama yapılmıştır. Bulgularımıza göre Pfizer-BioNTech ve Sinovac-Coronavac aşısı 2.hafta değişim değerleri karşılaştırıldığında Pfizer-BioNTech aşısı, aşı öncesi ve aşı sonrası 2.hafta arasındaki retinal mikrovasküler dansite değişim miktarı Sinovac-Coronavac aşısına göre anlamlı olarak daha fazladır ve Pfizer-BioNTech aşısında aşı sonrası 2.hafta değerleri aşı öncesine göre anlamlı olarak azalmıştır.

Doroftei B ve ark çalışmalarında belirttiği gibi Pfizer-BioNTech aşısının Sinovac-Coronavac a göre daha yüksek etkinlik düzeyinin olmasının bu sonuca neden olabileceğini düşünmekteyiz. Pfizer-BioNTech aşısının yüksek etkinliği, oluşturduğu inflamatuar yanıt ve protrombotik olaylar nedeniyle erken dönemde retinal mikrovasküler dansitede azalmaya neden olabilir. COVID-19 enfeksiyonunda viral yük artışı, yoğun inflamasyon artışı ve sitokin fırtınası görülebilirken, Pfizer-BioNTech aşısında erken dönemde COVID-19 benzeri bulgular görülebilir ancak 4.haftada değerler bazal düzeyine ulaşmaktadır. Yani etkisi daha hafif ve reversibldır.

# 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız Pfizer-BioNTech ve Sinovac-Coronavac aşısının retina anatomisine ve retinal vasküler dansiteye etkisini inceleyen ilk çalışmalar arasındadır.

Çalışmaya katılan kişilerin daha önce COVID-19 öyküsü bulunmaması ve aşı öyküsünün olmaması nedeniyle naif bir gruptan oluşması çalışmamızın güvenilirliği için önemli avantajlarındandır.

Bu çalışmada Pfizer-BioNTech aşısı ve Sinovac-Coronavac aşısı olan kişilerin aşı öncesi ve aşı sonrası 2.hafta ve 4.hafta arka segment yapıları ve vasküler dansite değerleri karşılaştırılmıştır.

Çalışmamız Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada koroid kalınlığının 2.haftada önemli ölçüde arttığını ve 4.haftada bazal değerlere döndüğünü göstermiştir.

Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada yüzeyel kapiller pleksus tüm alan, parafovea ve perifovea vasküler dansite aşı öncesine kıyasla anlamlı olarak azalırken, foveal alan VD anlamlı olarak artmıştır ve 4.haftada aşı öncesi değerleriyle uyumlu hale gelmiştir.

Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada derin kapiller pleksus için vasküler dansite aşı öncesine kıyasla anlamlı olarak azalırken 4.haftada aşı öncesi değerleriyle uyumlu hale gelmiştir.

Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada retina vasküler dansite değerleri aşı öncesine kıyasla anlamlı olarak azalırken 4.haftada aşı öncesi değerleriyle uyumlu hale gelmiştir.

Pfizer-BioNTech aşısı sonrası 2.haftada koriyokapillaris VD değerleri aşı öncesine kıyasla anlamlı olarak azalırken foveal ve parafoveal alanda azalma 4.haftada devam etmektedir.

Çalışmamız Sinovac-Coronavac aşısı sonrası 2.hafta ve 4.haftada retinal mikrovasküler yapı vasküler dansitesinde anlamlı bir değişim olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda aşı öncesi ve sonrası değişim değerlerinin Pfizer-BioNTech ve Sinovac-Coronavac için karşılaştırmasında yüzeyel kapiller pleksus VD değerlerinde, Pfizer-BioNTech aşısında Sinovac-Coronavac aşısına göre 2.haftada foveada anlamlı artış ve parafoveada anlamlı azalış görülmüştür.

Derin kapiller pleksus VD değişim değerlerinin Pfizer-BioNTech ve Sinovac-Coronavac için karşılaştırmasında, inferior yarı ve parafovea inferiorda Pfizer-BioNTech aşısında Sinovac-Coronavac aşısına göre 2.hafta değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Retina vasküler dansite değişim değerlerinin Pfizer-BioNTech ve Sinovac-Coronavac için karşılaştırmasında, Pfizer-BioNTech aşısında Sinovac-Coronavac aşısına göre 2.haftada değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Koriyokapillaris vasküler dansite değerlerinin Pfizer-BioNTech ve Sinovac-Coronavac için karşılaştırmasında Pfizer-BioNTech aşısında Sinovac-Coronavac aşısına göre 2.haftada değerlerinde anlamlı azalma görülmüştür.

Çalışmamız, Pfizer-BioNTech aşısında aşı sonrası 2.hafta retinal mikrovasküler yapıdaki vasküler dansite değerlerinde önemli ölçüde azalma olduğunu ve 4.haftada bu değerlerin aşı öncesiyle uyumlu hale geldiğini, Sinovac-Coronavac aşısının ise retinal mikrovasküler yapı vasküler dansitede aşı öncesi ve sonrası anlamlı bir değişime yol açmadığını göstermiştir.

Bu konuda prospektif, çok merkezli, daha uzun dönem takiplerin, daha farklı yapıda aşı çeşitlerinin ve daha çok sayıda hastanın değerlendirilebildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

# 7. KAYNAKLAR

1. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. Vol. 109, Journal of Autoimmunity. Academic Press; 2020.

2. Hatmal mon M, Alshaer W, I Al-Hatamleh MA, Hatmal M, Smadi O, Taha MO, et al. cells Comprehensive Structural and Molecular Comparison of Spike Proteins of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV, and Their Interactions with ACE2. 2638;9. Available from: www.mdpi.com/journal/cells

3. Masters PS. Coronavirus genomic RNA packaging. Virology. 2019 Nov 1;537:198–207.

4. Kaur N, Singh R, Dar Z, Bijarnia RK, Dhingra N, Kaur T. Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV2. Infection, Genetics and Evolution. 2021 Apr 1;89.

5. Bai C, Warshel A. Critical Differences between the Binding Features of the Spike Proteins of SARS-CoV-2 and SARS-CoV. 2020; Available from: https://dx.doi.org/10.1021/acs.jpcb.0c04317

6. Huang Y, Yang C, Xu XF, Xu W, Liu SW. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. 2020; Available from: https://doi.org/10.1038/s41401-020-0485-4

7. Ozono S, Zhang Y, Ode H, Sano K, Tan TS, Imai K, et al. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-021-21118-2

8. Rahman N, Basharat Z, Yousuf M, Castaldo G, Rastrelli L, Khan H, et al. molecules Virtual Screening of Natural Products against Type II Transmembrane Serine Protease (TMPRSS2), the Priming Agent of Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Available from: www.mdpi.com/journal/molecules

9. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Cell. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8.

10. Zhou Z, Zhao N, Shu Y, Han S, Chen B, Shu X. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. Gastroenterology. 2020 Jun 1;158(8):2294–7.

11. Perisetti A, Goyal H, Gajendran M, Boregowda U, Mann R, Sharma N. Prevalence, Mechanisms, and Implications of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. Front Med (Lausanne). 2020 Oct 30;7.

12. O'hearn M, Liu J, Cudhea F, Micha R, Mozaffarian D. Coronavirus disease 2019 hospitalizations attributable to cardiometabolic conditions in the united states: A comparative risk assessment analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10(5):1–27.

13. Caramelo F, Ferreira ; N, Oliveiros ; B. Estimation of risk factors for COVID-19 mortality - preliminary results. medRxiv [Internet]. 2020 Feb 25 [cited 2022 Sep 12];2020.02.24.20027268. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.24.20027268v1

14. Biswas S, Thakur V, Kaur P, Khan A, Kulshrestha S, Kumar P. Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery. Med Hypotheses. 2021 Jan 1;146.

15. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. Acta Ophthalmol [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 13];98(8):e951–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421258/

16. Huang Q, Zeng J, Yan J. COVID-19 mRNA vaccines. Journal of Genetics and Genomics. 2021 Feb 20;48(2):107–14.

17. Yannuzzi LA. The Retinal Atlas. Elsevier. In 2010. p. 1–7.

18. Schubert HD, Yanoff M. Structure and function of neural retina. In: Duker JS, editor. Structure and function of neural retina. Ophthalmology. Mosby; 2009. p. 511–4.

19. American Academy of Ophthalmology B and CSC. Retina and Vitreous. In: American Academy of Ophthalmology, Basic and Clinical Science Course. 2022. p. 12–12.

20. SINGH S, DASS R. The central artery of the retina. I. Origin and course. Br J Ophthalmol [Internet]. 1960 [cited 2022 Sep 13];44(4):193–212. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14447102/

21. Snell RS, Lemp MA, Grunther Ira. Clinical anatomy of the eye. 1998;

22. Hayreh SS. Physiological anatomy of the retinal vasculature. Encyclopedia of the Eye. 2010 Jan 1;431–8.

23. Ansari MW, Nadeem A. Anatomy of the Orbit. Atlas of Ocular Anatomy [Internet]. 2016 [cited 2022 Sep 12];1–10. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-42781-2_1

24. mac Grory B, Schrag M, Biousse V, Furie KL, Gerhard-Herman M, Lavin PJ, et al. Management of central retinal artery occlusion: A scientific statement from the American heart association. Stroke [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 13];52:E282–94. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/STR.0000000000000366

25. Browning DJ. Anatomy and Pathologic Anatomy of Retinal Vein Occlusions. Retinal Vein Occlusions [Internet]. 2012 [cited 2022 Sep 13];1–31. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-3439-9_1

26. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. Science [Internet]. 1991 [cited 2022 Sep 12];254(5035):1178–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1957169/

27. Özdemir H, S. Arf, M. Karaçorlu. Makula hastaliklarinda optik kohere. Angio OCT in Everyday Ophthalmic Practice. In: Bruno Lumbroso, David Huang, editors. Makula hastaliklarinda optik kohere Angio OCT in Everyday Ophthalmic Practice. New Delhi, London, Panama: Marco Rispoli Jaypee Brothers Medical Publishers; 2017.

28. Will OCT Angiography Replace FA? [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: https://www.retina-specialist.com/article/will-oct-angiography-replace-fa

29. Talisa E. de Carlo, MD, Caroline R., Baumal M. Will OCT Angiography Replace FA? Retina Specialist. In: Will OCT Angiography Replace FA? Retina Specialist. 2016. p. 22–7.

30. Kashani AH, Green KM, Kwon J, Chu Z, Zhang Q, Wang RK, et al. Suspended Scattering Particles in Motion: A Novel Feature of OCT Angiography in Exudative Maculopathies. Ophthalmol Retina. 2018 Jul 1;2(7):694–702.

31. M.D. Lumbroso, Bruno, Ph.D. Huang, M.D., Jia, Yali, et al. Clinical OCT Angiography Atlas. In New Delhi, London, Panama: Andre Jaypee Brothers Medical Publishers; 2021.

32. Lavia C, Bonnin S, Maule M, Erginay A, Tadayoni R, Gaudric A. VESSEL DENSITY OF SUPERFICIAL, INTERMEDIATE, AND DEEP CAPILLARY PLEXUSES USING OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY. Retina [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 13];39(2):247–58. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30550527/

33. David R, Chow, Paulo Ricardo Chaves de Oliveira. OCT Angiography. In: OCT Angiography. New York, Stuttgart, Delhi, Rio de Janeiro: Thieme Medical Publishers; 2018.

34. David Huang MD PhD, Bruno Lumbroso MD, Yali Jia PhD, Nadia K, Waheed MD MPH. Optical Coherence Tomography Angiography of the Eye. In: Optical Coherence Tomography Angiography of the Eye: OCT Angiography. Slack Incorporated; USA, 2018, ns tomografi. Günes Kitabevi, 2015.; 2015.

35. Huang Y, Yang C, Xu X feng, Xu W, Liu S wen. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacologica Sinica 2020 41:9 [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2022 Sep 13];41(9):1141–9. Available from: https://www.nature.com/articles/s41401-020-0485-4

36. Tay MZ, Poh CM, Rénia L. The trinity of Covid-19: Immunity, inflammation and intervention. In: The trinity of Covid-19: Immunity, inflammation and intervention. Nat Rev Immunol; 2020. p. 363–74.

37. Shahcheraghi SH, Ayatollahi J, Aljabali AAA, Shastri MD, Shukla SD, Chellappan DK, et al. An overview of vaccine development for COVID-19. Ther Deliv [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 13];12(3):235–44. Available from: https://www.future-science.com/doi/10.4155/tde-2020-0129

38. Merante D. SARS-CoV-2, from its current highly contagious spreading toward the global development of an effective and safe vaccine: challenges and uncertainties. https://doi.org/101080/1474033820201773789 [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2022 Sep 13];19(7):771–4. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14740338.2020.1773789

39. LOCHT C. Vaccines against COVID-19. Anaesth Crit Care Pain Med [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 13];39(6):703–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33096260/

40. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet [Internet]. 2020 Nov 14 [cited 2022 Sep 13];396(10262):1595–606. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33065034/

41. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. J Postgrad Med [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Sep 13];62(1):4–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26732191/

42. COVID-19 vaccine tracker and landscape [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines

43. Gao Q, Bao L, Mao H, Wang L, Xu K, Yang M, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. Science [Internet]. 2020 Jul 3 [cited 2022 Sep 13];369(6499):77–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32376603/

44. Sinovac says its Covid-19 vaccine generated immune responses - STAT [Internet]. STAT. 2021 [cited 2022 Sep 13]. Available from: https://www.statnews.com/2020/06/14/sinovac-early-data-covid19-vaccine-generated-immune-responses/

45. Zhang N, Nandakumar KS. Recent advances in the development of vaccines for chronic inflammatory autoimmune diseases. Vaccine [Internet]. 2018 May 31 [cited 2022 Sep 13];36(23):3208–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706295/

46. Xia S, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. JAMA [Internet]. 2020 Sep 9 [cited 2022 Sep 13];324(10):1. Available from: /pmc/articles/PMC7426884/

47. Xu S, Yang K, Li R, Zhang L. mRNA Vaccine Era-Mechanisms, Drug Platform and Clinical Prospection. Int J Mol Sci [Internet]. 2020 Sep 2 [cited 2022 Sep 13];21(18):1–35. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32916818/

48. Verbeke R, Lentacker I, de Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. Nano Today. 2019 Oct 1;28:100766.

49. Bettini E, Locci M. SARS-CoV-2 mRNA Vaccines: Immunological Mechanism and Beyond. Vaccines (Basel) [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Sep 13];9(2):1–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33673048/

50. Schoenmaker L, Witzigmann D, Kulkarni JA, Verbeke R, Kersten G, Jiskoot W, et al. mRNA-lipid nanoparticle COVID-19 vaccines: Structure and stability. Int J Pharm [Internet]. 2021 May 15 [cited 2022 Sep 13];601. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33839230/

51. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase 1/2 Study to Describe the Safety and Immunogenicity of a COVID-19 RNA Vaccine Candidate (BNT162b1) in Adults 18 to 55 Years of Age: Interim Report. medRxiv [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Sep 13];2020.06.30.20142570. Available from: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.30.20142570v1

52. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Sep 13];27(7):1205–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34002089/

53. The Potentially Recommended Pharmacotherapy for COVID-19 - PubMed [Internet]. [cited 2022 Sep 13]. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33373324/

54. Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Kotfis K, Ghavami S, et al. FDA approved drugs with pharmacotherapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) therapy. Drug Resist Updat [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Sep 13];53. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32717568/

55. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Final Report. N Engl J Med [Internet]. 2020 Nov 5 [cited 2022 Sep 13];383(19):1813–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32445440/

56. Strain WD, Chaturvedi N. The renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst [Internet]. 2002 [cited 2022 Sep 13];3(4):243–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12584667/

57. Gavriilaki E, Brodsky RA. Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. Br J Haematol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Sep 13];189(6):e227–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32369610/

58. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. Can J Ophthalmol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Sep 13];56(2):83. Available from: /pmc/articles/PMC7833266/

59. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Donate-López J, de la Muela MH, López-Guajardo L, et al. Reduced macular vessel density in COVID-19 patients with and without associated thrombotic events using optical coherence tomography angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Sep 13];259(8):2243–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961108/

60. Abrishami M, Emamverdian Z, Shoeibi N, Omidtabrizi A, Daneshvar R, Saeidi Rezvani T, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. Can J Ophthalmol [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Sep 13];56(1):24–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33249111/

61. Hohberger B, Ganslmayer M, Lucio M, Kruse F, Hoffmanns J, Moritz M, et al. Retinal Microcirculation as a Correlate of a Systemic Capillary Impairment After Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. Front Med (Lausanne) [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2022 Sep 13];8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34307408/

62. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. EClinicalMedicine [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Sep 13];27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984785/

63. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, Veiga GL da, et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. Br J Ophthalmol [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Sep 13];106(1):102–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33067361/

64. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, Younis S, Gambini G, de Vico U, et al. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. J Clin Med [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 13];9(9):1–16. Available from: /pmc/articles/PMC7565672/

65. Ng X le, Betzler BK, Testi I, Ho SL, Tien M, Ngo WK, et al. Ocular Adverse Events After COVID-19 Vaccination. Ocul Immunol Inflamm [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 13];29(6):1216–24. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34559576/

66. Angeli F, Spanevello A, Reboldi G, Visca D, Verdecchia P. SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. Vol. 88, European Journal of Internal Medicine. Elsevier B.V.; 2021. p. 1–8.

67. Watanabe Y, Mendonça L, Allen ER, Howe A, Lee M, Allen JD, et al. Native-like SARS-CoV-2 spike glycoprotein expressed by ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccine. bioRxiv [Internet]. 2021 Apr 28 [cited 2022 Sep 15];7(4):594–602. Available from: /pmc/articles/PMC7836103/

68. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II mediates angiotensin converting enzyme type 2 internalization and degradation through an angiotensin II type I receptor-dependent mechanism. Hypertension [Internet]. 2014 [cited 2022 Sep 15];64(6):1368–75. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25225202/

69. Dias L, Soares-dos-Reis R, Meira J, Ferrão D, Soares PR, Pastor A, et al. Cerebral Venous Thrombosis after BNT162b2 mRNA SARS-CoV-2 vaccine. J Stroke Cerebrovasc Dis [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Sep 15];30(8). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111775/

70. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. In: Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine . ENGLAND: N Engl J Med; 2020. p. 2603–15.

71. Talotta R. Do COVID-19 RNA-based vaccines put at risk of immune-mediated diseases? In reply to "potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases." Clin Immunol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 15];224:108665. Available from: /pmc/articles/PMC7833091/

72. Vadalà M, Poddighe D, Laurino C, Palmieri B. Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? EPMA J [Internet]. 2017 Jul 20 [cited 2022 Sep 15];8(3):295. Available from: /pmc/articles/PMC5607155/

73. Kannemeier C, Shibamiya A, Nakazawa F, Trusheim H, Ruppert C, Markart P, et al. Extracellular RNA constitutes a natural procoagulant cofactor in blood coagulation. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2007 Apr 10 [cited 2022 Sep 15];104(15):6388–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17405864/

74. Shoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. In: Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity [Internet]. Clin ExpRheumatol; 2000 [cited 2022 Sep 15]. p. 181–4. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10812488/

75. Maleki A, Look-Why S, Manhapra A, Foster CS. COVID-19 Recombinant mRNA Vaccines and Serious Ocular Inflammatory Side Effects: Real or Coincidence? J Ophthalmic Vis Res [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 15];16(3):490–501. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34394876/

76. Watad A, de Marco G, Mahajna H, Druyan A, Eltity M, Hijazi N, et al. Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. Vaccines (Basel) [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Sep 15];9(5). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946748/

77. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, Younis S, Gambini G, de Vico U, et al. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. J Clin Med [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 13];9(9):1–16. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32911619/

78. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. Can J Ophthalmol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Sep 13];56(2):83–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33497612/

79. González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, Casablanca-Piñera A, Boquera-Ventosa C, Landecho MF, et al. Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. Biomedicines [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 13];9(3):1–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33801324/

80. Hazar L, Karahan M, Vural E, Ava S, Erdem S, Dursun ME, et al. Macular vessel density in patients recovered from COVID 19. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Sep 13];34:102267. Available from: /pmc/articles/PMC7999941/

81. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Donate-López J, de la Muela MH, López-Guajardo L, et al. Reduced macular vessel density in COVID-19 patients with and without associated thrombotic events using optical coherence tomography angiography. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Sep 13];259(8):2243–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33961108/

82. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. Am J Ophthalmol [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Sep 13];227:182–90. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33781767/

83. Brantl V, Schworm B, Weber G, Schiefelbein J, Kreutzer TC, Michalakis S, et al. Long-term ocular damage after recovery from COVID-19: lack of evidence at three months. BMC Ophthalmol [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Sep 13];21(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34872499/

84. Markan A, Bansal R, Gautam N, Ahuja C, Agarwal A, Katoch D, et al. Longitudinal analysis of cotton wool spots in COVID-19 with high-resolution spectral domain optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography. Clin Exp Ophthalmol [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Sep 13];49(4):392–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33665913/

85. Lee YK, Huang YH. Ocular Manifestations after Receiving COVID-19 Vaccine: A Systematic Review. Vaccines (Basel) [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Sep 13];9(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34960150/

86. Siddiqi HK, Libby P, Ridker PM. COVID-19 - A vascular disease. Trends Cardiovasc Med [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Sep 15];31(1):1–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068723/

87. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Sep 15];127. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305883/

88. Marchetti M. COVID-19-driven endothelial damage: complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. Ann Hematol [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Sep 15];99(8):1701–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32583086/

89. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. Clin Hemorheol Microcirc [Internet]. 2020 [cited 2022 Sep 15];1–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32568187/

90. Liu T, Luo S, Libby P, Shi GP. Cathepsin L-selective inhibitors: A potentially promising treatment for COVID-19 patients. Pharmacol Ther [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Sep 15];213. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470470/

91. Gómez-Moreno D, Adrover JM, Hidalgo A. Neutrophils as effectors of vascular inflammation. Eur J Clin Invest [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Sep 15];48 Suppl 2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682731/

92. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. Arterioscler Thromb Vasc Biol [Internet]. 2018 Jan 8 [cited 2022 Sep 15];38(6):E90–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29793992/

93. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. N Engl J Med [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2022 Sep 15];383(2):120–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/

94. Naderi Beni A, Dehghani A, Kianersi F, Ghanbari H, Habibidastenae Z, Memarzadeh SE, et al. Retinal findings of COVID-19 patients using ocular coherence tomography angiography two to three months after infection: Ocular appearance recovered COVID-19 patient. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Sep 13];38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35051664/

95. Oren B, Aksoy Aydemır G, Aydemır E, Atesoglu HI, Goker YS, Kızıltoprak H, et al. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients. Clin Exp Optom [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 13];104(6):717–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34016010/

96. Fowler N, Mendez Martinez NR, Pallares BV, Maldonado RS. Acute-onset central serous retinopathy after immunization with COVID-19 mRNA vaccine. Am J Ophthalmol Case Rep [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 Sep 15];23. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151047/

97. Sim R, Cheung G, Ting D, Wong E, Yin Wong T, Yeo I, et al. Clinical science Retinal microvascular signs in COVID-19. Br J Ophthalmol [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 13];0:1–5. Available from: http://bjo.bmj.com/

98. Gedik B, Bozdogan YC, Yavuz S, Durmaz D, Erol MK. The assesment of retina and optic disc vascular structures in people who received CoronaVac vaccine. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2022 Sep 13];38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101623/

99. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. Indian J Ophthalmol [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Sep 13];69(3):488–509. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33595463/

100. Doroftei B, Ciobica A, Ilie OD, Maftei R, Ilea C. Mini-Review Discussing the Reliability and Efficiency of COVID-19 Vaccines. Diagnostics (Basel) [Internet]. 2021 [cited 2022 Sep 15];11(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33804914/