

Covid-19'un Oküler Bulguları

Esra DAĞ ŞEKER¹⁺

Özet

Aralık 2019'da bildirilen, SARS CoV-2 etkeninin sebep olduğu yeni tip Korona virüs hastalığı (COVID-19), etkenin tutunduğu Anjiotensin Dönüştürücü Enzimin (ACE) tüm vücutta yaygın olarak bulunması sebebiyle, bir çok doku ve organı etkileyebilmektedir. Pandemi süreci ilerledikçe oküler tutulumu gösteren yayınlar artmaktadır. Oküler tutulum farklı klinik prezentasyonlarla olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı COVID-19'un oküler tutulum ve komplikasyonları patofizyolojisi ile gözden geçirmektir. Çalışmada Pubmed veri tabanı üzerinden Ocak 2020-Ekim 2020 döneminde COVID-19'un göz bulgularını içeren makaleler taranarak bulgular değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda hastalığın gözde akut dönemde konjonktivit ve ön segment tutulumu ile presente olabilirken, sonraki süreçte ise mikrovasküler, trombotik, iskemik ve inflamatuvar lezyonlar ile arka segment tutulumu ön planda bildirilmektedir. Tüm bu bulgular COVID-19'un uzun dönem etkileri olabilen ve uzun dönem takip gerektiren sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, SARS-CoV-2, Göz, Oküler Bulgular

Ocular Findings of COVID-19

Abstract

The new Corona Virus Disease (COVID-19) which is caused by the SARS– CoV-2 agent and first reported in December 2019, has the potential to damage many tissues and organs, since the angiotensin converting enzyme (ACE), which the agent attaches, is expressed widely in the human body. As the pandemic period continues, the scientific publishes pointing ocular involvement have been increased. Ocular involvement can be in different clinical presentations. The aim of this study is to overview the ocular involvement, complications with pathophysiology of COVID-19. In this study a search from Pubmed database is carried out, the articles including ocular findings of COVID-19 between January 2020-October 2020, are evaluated. The studies report that the disease presents with conjunctivitis at the acute phase, since microvascular, thrombotic, ischemic and inflammatory lesions are evident in the ongoing period. All these findings could denote that COVID-19 is a systemic disease with ongoing effects and can request long term follow up.

Keywords: COVID-19, SARS CoV-2, Eye, Ocular Findings

Gönderim Tarihi (Received): 26.11.2020, **Kabul Tarihi (Accepted):** 06.12.2020

¹ Ankara Şehir Hastanesi Göz Kliniği, <https://orcid.org/0000-0001-6230-5529>, dr.esra.seker@gmail.com

⁺ Sorumlu Yazar: Dr. Esra Şeker, Ankara Şehir Hastanesi Göz Kliniği, 0 505 467 0873, dr.esra.seker@gmail.com

1. Giriş

Aralık 2019'un sonlarında, Çin'in Hubei Eyaleti, Wuhan'da bir deniz ürünleri ve ıslak hayvan pazarından kaynaklanan pnömoni vakaları tespit edildi. (Bogoch ve diğerleri, 2020; Lu ve diğerleri, 2020, s 401-402; Du Troit, 2020, s 123) İlk vakalar Aralık 2019'da bildirilmiş olup, tüm dünyada salgının hızla yayılmasıyla Dünya Sağlık Örgütü Mart 2020'de pandemi ilan etti. (Jee, 2020)

SARS-CoV-2 etkeninin tüm vücutta yaygın olarak bulunan Anjiotensin Dönüştürücü Enzim 2 (ACE 2) reseptörlerine tutunması sebebiyle, hastalığın yalnızca solunum yolunu tutmakla kalmayıp diğer doku ve organları da etkilediği, gerek vaka bildirimleri gerek retrospektif ve prospektif çalışmalarla gösterilmekte ve sonuçlar bilim dünyası ile paylaşılmaktadır. Oküler ACE2 reseptörlerinin en fazla optik sinir, silier cisim, koroid, retina pigment epiteli ve vasküler endotelde ekspresse edildiği gösterilmiştir. (Strain ve Chaturvedi, 2002, s 243-246; Sananayake ve diğerleri, 2007, s 3301-3311) Kanıtlanmış COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ölümlerin otopsilerinden alınan retinal biopsilerde SARS-CoV-2 RNAsı RT-PCR tekniğiyle gösterilmiştir. (Casagrande ve diğerleri, 2020, s 721-725)

Pandemi süreci ilerledikçe oküler tutulumu gösteren yayımlar artmaktadır. Bu derlemenin amacı COVID-19'un patofizyolojisi ve akut

dönemdeki ön segment tutulumu ile retinal, vasküler, inflamatuvar ve nörooftalmolojik komplikasyonlarını gözden geçirmektir.

2. Yöntem

Literatür taraması *Pubmed* veri tabanı üzerinden, 'COVID-19, SARS-CoV-2' ve '*Ocular findings, Ocular complications, Eye, Ophthalmology, Ocular surface, Tear, Conjunctivitis, Retina, Macula*' anahtar kelimeleri kullanılarak yapıldı. Ocak 2020 - Ekim 2020 arasında yayımlanmış olan makaleler tarandı. 34 makale değerlendirmeye alındı.

3. Bulgular

11 Mart 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü'nün pandemi ilan etmesinden Ekim 2020'ye kadar geçen süreçte, yeni tip Korona virüsü ilgili bilimsel literatür her geçen gün daha da çeşitlenerek zenginleşmektedir. Pandeminin başındaki yayımlar daha çok hastalığın ilk bulgusu olabilen konjonktivitle (Wu ve diğerleri, 2020, s 575-578; Khavandi ve diğerleri, 2020, s 211-212; Chen ve diğerleri, 2020) ve hastalığın oküler yüzeyden bulaşabileceği (Chen ve diğerleri, 2020; Lu ve diğerleri, 2020) ve koruyucu gözlük kullanımının gerekliliği (Li ve diğerleri, 2020, s 297-298) ile ilgiliyken, Haziran 2020'den itibaren hastalığın retinal tutulumunu, vasküler, nörooftalmolojik ve diğer oküler komplikasyonlarını içermeye başlamıştır.

3.1. Oküler Yüzey Tutulumu ve Göz Yaşı

Konjonktival tutulum hastalığının akut dönem bulgusu olarak değerlendirilmektedir. Konjonktivit hastalığının ilk bulgusu olarak görülebildiği gibi (Khavandi ve diğerleri, 2020, s 211-212), tek bulgu olarak da bildirilmiştir. (Scalinci ve Battagliola, 2020) Yoğun bakımda tedavi gören ciddi COVID-19 bulguları olan bir hastada ise bilateral psödomembranöz konjonktivit saptanmış, debridman ve topikal antibiyotikle tedavi edilmiştir. (Navel ve diğerleri, 2020)

SARS-CoV-2 salgınının başlangıç yeri olan Wuhan'da yapılan 535 COVID-19 geçiren hastanın retrospektif incelemesinde 4 hastada başlangıç semptomu olmak üzere 27 hastada konjonktival konjesyon (%5) saptanmış, bu hastaların diğer oküler semptomları konjonktival sekresyon, oküler ağrı, fotofobi, sulanma olarak bildirilmiştir. (Chen ve diğerleri, 2020)

Oküler yüzey ve sıvıların hastalığın bulaşı için potansiyel bir yol olduğunu bildiren makalelere karşın (Lu ve diğerleri, 2020; Li ve diğerleri, 2020, s 297-298), iki çalışmada ise bu riskin düşük olduğu bildirilmiştir. (Seah ve diğerleri, 2020; Xia ve diğerleri, 2020, s 589) Nazofaringeal sürüntülerinde SARS-CoV-2 revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) pozitif olan 17 hastanın göz yaşı örneklerinin RT-PCR ile değerlendirildiği bir çalışmada, tüm göz yaşı örnekleri negatif

olarak sonuçlanmıştır. (Seah ve diğerleri, 2020) Başka bir çalışmada nazofaringeal sürüntülerde RT-PCR ile pozitiflik saptanan 30 hastanın göz yaşı ve konjonktival sürüntüleri RT-PCR tekniğiyle değerlendirilmiş, yalnızca konjonktiviti olan bir hastada sonuç pozitif olarak gelmiştir. (Xia ve diğerleri, 2020) Bu iki çalışma oküler yüzeyden bulaş olasılığının düşük olduğunu düşündürmektedir.

Amerikan Journal of Ophthalmology dergisinde yayınlanan bir vaka bildiriminde ise episklerit hastalığının ilk bulgusu olarak, ateş, öksürük gibi diğer COVID 19 semptomları başlamadan üç gün önce tespit edilmiştir. (Otaif ve diğerleri, 2020)

3.2. Hastalığın Patofizyolojisi

Viral hastalıklarda retinal tutulum ya CMV enfeksiyonunda olduğu gibi retinal nöronlara direk sitopatik etkiyle, (Port ve diğerleri, 2017, s 224-234) ya da HIV retinopatisinde olduğu gibi vasküler endoteli hedef alması şeklinde olmaktadır. (Agarwal ve diğerleri, 2017, s 545-554)

SARS CoV 2 vasküler perisitleri ACE2 ekspresyonu ile tutabileceği gibi, viral enfeksiyonların kompleman aracılı endotel hücre disfonksiyonu ve mikrovasküler hasar ile oküler vasküler tutulum yapabilir. (Gavriilaki ve Brodsky, 2020, s 227-230)

SARS CoV 2 enfeksiyonu hiperkoagülabilitate ve tromboembolik olaylar ile birlikte, diffüz

endotel hasarı oluşturabilmektedir. (Ackermann ve diğerleri, 2020, s 122-128; Jung ve diğerleri, 2020, s 7-11; Helms, ve diğerleri, 2020, s 1089-1098) Endotel hasarı ve permeabilite artışı Covid-19 hastalarındaki organ hasarının ilk belirteçidir. (Marchetti, 2020, s 1701-1705)

Bu bulgular Covid-19'un birçok organ ve dokuyu invazyonla olduğu gibi, immün aracılı inflamasyon, mikrovasküler disfonksiyon ve doku iskemisi ile etkileyen, sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. (Karampelas ve diğerleri, 2020)

3.3. COVID-19 Retinal Bulguları

Endotel hasarı ile retinal damarlarda değişiklik yapabildiğini gösteren bir çalışmada, retinal venleri arterlerden daha fazla etkilediği, hastalığı geçirme süresi ne kadar yakınsa etkilenmenin o kadar belirgin olduğu belirtilmektedir. İlgili çalışmada 54 COVID-19 enfeksiyonu geçiren hastanın 54 gözü renkli fundus fotoğrafı ile değerlendirilmiş, 15 hastanın en az bir gözünde retinal venlerde genişleme, 7 hastada venöz kıvrınlanma, 4 hastada atılmış pamuk manzarası ve 5 hastada retinal mikrohemorajiler izlenmiştir. Çalışmanın en sık bulgusu olan retinal venlerde genişlemenin enfeksiyonun ciddiyeti ve retinal değerlendirme ile enfeksiyonun arasındaki süreyle ilişkili olduğu saptanmıştır. (Ivernizzi ve diğerleri, 2020)

12 vakalık bir seride PCR ya da serolojiyle kanıtlanmış COVID-19 geçirmiş 12 vakanın *Optik Coherens Tomografi* (OCT) ile değerlendirilmesinde, vakaların tümünde ganglion hücre katı ve iç pleksiform tabakada hiperreflektif lezyonlar tespit edilmiş. Ganglion hücre tabakası ve iç pleksiform tabaka tutulumunun nörolojik tutulum ile ilgili olabileceği iddia edilmektedir. (Marinho ve diğerleri, 2020, s 1610-1616) Bu hiperrefleksif alanların normal retinal damarlara denk gelen alanlar olabileceği gibi, (Vavvas ve diğerleri, 2020) kompleman aracılı trombotik mikroangiopatiye bağlı vasküler hasara işaret edebileceği (Zhang ve diğerleri, 2020) literatürde tartışılmaktadır.

Aynı yazıda 4 olguda atılmış pamuk manzarası ve mikrohemorajiler tespit edilmiş, retinal mikroangiopati göstergesi olarak değerlendirilmişken (Marinho ve diğerleri, 2020, s 1610-1616), Vavvas ve arkadaşları bu görünümün atılmış pamuk manzarası mı yoksa sinir hücre tabakasındaki miyelinizasyon mu olduğunun tartışmalı olduğunu bunun takiplerde belirlenebileceğini iddia etmektedir. (Vavvas ve diğerleri, 2020)

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. (Pereira ve diğerleri, 2020)

OCT Anjiografi ile yapılan bir çalışmada, COVID geçiren 80 hastanın gözü değerlendirilmiş ve radial perikapiller pleksus perfüzyon yoğunluğunun kontrol grubuna göre azaldığı tespit edilmiş, bu bulgu mikrovasküler hasarla ilişkilendirilmiştir. (Savastano ve diğerleri, 2020)

COVID-19 pnömonisi geçirmiş olan 27 hastanın retina muayenesinde % 22 oranında atılmış pamuk manzarası saptanmış olup, bu retinal mikroanjiopati bulgusunun sistemik vasküler hastalık için biyo beliteç olabileceği yazıda tartışılmıştır. (Landecho ve diğerleri, 2020)

Parasantral skotomla başvuran iki post-COVID hastanın OCT incelemelerinde fokal hiperreflektif değişiklikler saptanmış ve hastalara Parasantral akut Orta Makulopati ve akut Makuler Nöroretinopati tanısı konmuştur. (Virgo ve Mohamed, 2020, s 2352-2353)

3.4. Oküler Komplikasyonlar

COVID-19'un oftalmolojik komplikasyonları vasküler ve nörooftalmolojik komplikasyonlar olarak sınıflandırılabilir. Literatürde vaka sunumları şeklinde bildirilen bu komplikasyonlardan biri, 60 yaşında bir hastada görülen akut retinal arter trombozudur. (Acharya ve diğerleri, 2020) Nörooftalmolojik tutulum bildirileri postenfeksiyöz antikor aracılı mekanizma ile açıklanan Miller-Fisher sendromu ve kranial sinir felçleri şeklindedir. (Gutierrez-Ortiz ve

diğerleri, 2020, s 601-605; Bart ve diğerleri, 2020) Direk viral invazyon, endotel disfonksiyonu ya da aşırı enflamatuvar cevaba sekonder nörotoksisite mekanizmalarıyla açıklanan paraenfeksiyöz ve postenfeksiyöz nörolojik tutulumlarda, papilödem ve optik nöropati gibi oftalmolojik bulguların görülmesi de muhtemeldir. (Bart ve diğerleri, 2020)

Pandeminin başında İspanya'da 40 yaşında bir hastada yüksek ateş, öksürük, miyalji semptomlarından 6 hafta sonra gelişen görme azlığı şikayeti ile yapılan inceleme sonucu saptanan papilloflebit, hastada bu tabloyu yapabilecek diğer romatizmal ve inflamatuvar durumlar ekarte edilip, ELİSA ile SARS-CoV-2 Ig M ve Ig G antikorları pozitifliği saptanınca, COVID-19'un inflamatuvar reaksiyonu ve koagülasyon değişiklikleriyle açıklanmaktadır. (Insausti-Garcia ve diğerleri, 2020)

Ciddi COVID-19 hastalarının uzun süreli yoğun bakımda kalma gereksinimi de indirek olarak bazı oküler komplikasyonlara yol açabilme potansiyeli taşımaktadır. Oküler yüzey bozuklukları göz kapağının orbicularis okuli kasının gevşemesine bağlı açık kalması ve gözyaşı üretiminin de azalmasıyla entübe yoğun bakım hastalarında sıklıkla görülmektedir. Prone pozisyonu, venöz basıncı artırıcı etkisine sekonder göz içi basıncında ani artış ve açılı kapanması glokomu, valsalva retinopatisi, akut iskemik optik nöropati

gelişimi gibi riskler taşımaktadır. (Bertoli ve diğerleri, 2020)

4. Sonuçlar ve Tartışma

Sonuç olarak tüm vücutta ve özellikle vasküler endotelde ekspresye edilen ACE2 reseptörü aracılığıyla vücutta tutunan SARS-CoV-2 etkeninin, tüm vücutta olduğu gibi gözde de farklı klinik tablolara yol açabilme olasılığı mevcuttur. Hastalığın dünyada ilk kez bildirilmesinin üzerinden geçen bir yıla yakın sürenin sonunda artık hastalığın akut dönemde ve post-COVID dönemde farklı klinik tablolarla prezente olabildiği görülmektedir. Oftalmolojik açıdan akut dönemde diğer solunum yolu virüslerinde de gözlenebilen, genellikle sekel bırakmadan iyileşen konjonktivit tablosu ön planda iken, post COVID dönem olarak adlandırabileceğimiz hastalığın yaygın belirtileri olan ateş, öksürük, miyalji gibi belirtilerinin tamamen iyileştiği, tanıdan ortalama 4-6 hafta sonra ortaya çıkan süreçte ise mikrovasküler, trombotik ve iskemik lezyonlar ön planda bildirilmektedir. Tüm bu bulgular hastalığın uzun dönem etkileri olabilen ve uzun dönem takip gerektiren sistemik bir hastalık olduğunu düşündürmektedir, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Acharya, S., Diamond, M., Anwar, S., Glaser, A., Tyagi, P. (2020) Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *ID Cases*, 21:00867. 10.1016/j.idcr.2020.e00867
- Ackermann, M., Verleden, S., E., Kuehnel, M. (2020). Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.*, 383(2):122–128.
- Agarwal, A., Invernizzi, A., Acquistapace, A. (2017). Analysis of retinochoroidal vasculature in human immunodeficiency virus infection using spectral-domain OCT angiography. *Ophthalmol Retina*, 1(6):545–554.
- Bart, K., Chwalisz, M.D., Marc, J., Dinkin, M.D. (2020) Disease of the Year: COVID-19 and Its Neuro-ophthalmic Complications. *J. Neuroophthalmol.*, doi: [10.1097/WNO.0000000000001046](https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000001046)
- Bertoli, F., Veritti, D., Danese, C., Samassa, F., Sarao, V., Rassa, N.,...Lanzetta, P. (2020) Ocular Findings in COVID-19 Patients: A Review of Direct Manifestations and Indirect Effects on the Eye. *J Ophthalmol.*, doi: [10.1155/2020/4827304](https://doi.org/10.1155/2020/4827304)
- Bogoch, I., Watts, A., Thomas-Bachli, A., Huber, C., Kraemer, M.U.G., Khan, K. (2020). Pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J. Trav. Med.*, 27: DOI:10.1093/jtm/taaa008/570
- Casagrande, M., Fitzek, A., Püschel, K., Aleshcheva, G., Schultheiss, H., P., Berneking, L., Spitzer, M., S., Schultheiss, M. (2020). Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm.*, 28:721–5.
- Chen, L., Deng, C., Chen, X., Zhang, X., Chen, B., Yu, H., Qin, Y. (2020). Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol.*, 10.1111:14472.
- Du Toit, A. (2020). Outbreak of a novel coronavirus. *Nat. Rev. Microbiol.*, 18(123)
- Gavrilaki, E., Brodsky, R., A. (2020). Severe COVID-19 infection and thrombotic microangiopathy: success does not come easily. *British Journal of Haematology*, 189(6):227-230.
- Gutiérrez-Ortiz, C., Méndez- Guerrero A., Rodrigo-Rey, S., San Pedro- Murillo, E., Bermejo Guerrero, L., Gordo-Manas, R.,...Benito-Leon, J. (2020) Miller Fisher Syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19. *Neurology*, 95(5):601-605

- Helms, J., Tacquard, C., Severac, F., Leonard-Lorant, I., Ohana, M., Delabranche, X.,...Meziani, F. (2020) High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intens Care Med.*, 46:1089-1098.
- Insausti-García, A., Reche-Sainz, J.A., Ruiz-Arranz, C., López Vázquez, A., Ferro-Osuna, M. (2020) Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eu. J. Ophthalmol.*, doi: [10.1177/1120672120947591](https://doi.org/10.1177/1120672120947591)
- Invernizzi, A., Torre, A., Parrulli, S., Zicarelli, F., Schiuma, M., Colombo, V.,...Meroni, L. (2020). Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine*, 27. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2020.100550>
- Jee, Y. (2020). WHO International Health Regulations Emergency Committee for the COVID-19 outbreak. *Epidemiol Health*, 42:e2020013.
- Jung, F., Krüger-Genge, A., Franke, R., Hufert, F., Küpper, J.H. (2020). COVID-19 and the endothelium. *Clin. Hemorheol. Microcirc.*, 75(1):7-11.
- Karampelas, M., Dalamaga, M., Karampela, I. (2020) Does COVID-19 involve the retina? *Ophthalmol Ther.*, 1-3 <https://doi.org/10.1007/s40123-020-00299-x>.
- Khavandi, S., Tabibzadeh, E., Naderan, M., Shoar, S. (2020). Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Contact Lens & Anterior Eye*, 43(3); 211-212.
- Landeche, M.F., Yuste, J.R., Gandara, E, Sunsundegui, P., Quiroga, J., Alcaide, A.B., Garcia-Layana, A. (2020) COVID-19 retinal microangiopathy as an invivo biomarker of systemic vascular disease. *J. Int. Med.*, <https://doi.org/10.1111/joim.13156>
- Li, J., O., Lam, D., S., C., Chen, Y., Ting, D., S., W. (2020). Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): the importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol*, 104(3):297–298.
- Lu, C., W., Liu, X., F., Jia Z., F. (2020). “2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *The Lancet*, 395(10224);39.
- Lu, H., Stratton, C.W., Tang, Y.W. (2020). Outbreak of pneumonia of unknown etiology in wuhan China: the mystery and the miracle.. *J. Med. Virol*, 92(4):401–402.
- Marchetti, M. (2020) COVID-19-driven endothelial damage: Complement, HIF-1, and ABL2 are potential pathways of damage and targets for cure. *Ann. Hematol.*, 99:1701–1705.
- Marinho, P.M., Marcos, A.A., Romano, A.C., Nascimento, H., Belfort J.R. (2020) Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*, 395(10237):1610-1616.
- Navel, V., Chiambaretta, F., Dutheil, F. (2020). Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *American journal of ophthalmology case reports*, 19, 100735. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735>
- Otaif, W., Al Somali, A., I., Al Habash, A. (2020), Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. *Am. J. Ophthalmol.* <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100917>
- Pereira, L.A., Mansano Soares, L.C., Nascimento, P.A., Cirillo, N.L.R., Sakuma, H.T., Veiga, G.L.,...Abucham-Neto, J.Z. (2020) Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br. J Ophthalmol.* DOI: [10.1136/bjophthalmol-2020-317576](https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317576)
- Port, A., D., Orlin, A., Kiss, S., Patel, S., D'Amico, D., J., Gupta, M., P. (2017). Cytomegalovirus retinitis: a review. *J Ocul Pharmacol Ther*, 33(4):224–234.
- Savastano, A., Crincoli, E., Savastano, M.C., Younis, S., Gambini, G., De Vico, U.,...Rizzo, S. (2020) Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. *Journal. Clin. Med.*, 9(9):2895.
- Scalinci, S. Z., Trovato Battagliola, E. (2020). Conjunctivitis can be the only presenting sign and symptom of COVID-19. *IDCases*, 20, e00774. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00774>
- Seah, I., Anderson, D. E., Kang, A., Wang, L., Rao, P., Young, B. E., Lye, D. C., Agrawal, R. (2020). Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*, 127(7), 977–979. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>–594. <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
- Senanayake, P., Drazba, J., Shadrach, K., Milsted, A., Rungger-Brandle, K., Nishiyama, K., Miura, S., I.,..., Hollyfield, J., G. (2007). Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(7):3301–3311.
- Strain, W. D. ve Chaturvedi, N. (2002). Review: the renin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, 3(4):243–246.
- Vavvas, D.G., Sarraf, D., Sadda, S.R., Elliott, D., Ehlers, J.P., Waheed, N.,...Miller J.B. (2020) Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication. *Eye*, <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1084-9>
- Virgo, J., Mohamed, M. (2020) Paracentral acute middle maculopathy and acute macular neuroretinopathy following SARS-CoV-2 infection. *Eye*, 34:2352-2353.

Wu, P., Duan, F., Luo, C., Liu, Q., Qu, X., Liang, L., Wu, K. (2020). Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmology*, 138(5);575–578.

Xia, J., Tong, J., Liu, M., Shen, Y., & Guo, D. (2020). Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*, 92(6), 589

Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W.,...Zhang S. (2020) Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19. *New England Journal of Medicine*, ;382(17):e38