



Prospektif Çalışma: COVID-19 Yoğun Bakım Ünitesinde Tedavi Alan Olgularda Göz Bulgularının Sıklığı, Enflamasyon Belirteçleriyle İlişkisi ve Prognoza Etkisi

Prospective Study: Frequency of Ophthalmic Findings, Relationship with Inflammation Markers, and Effect on Prognosis in Patients Treated in the COVID-19 Intensive Care Unit

İbrahim Ethem Ay*, Demet Alay**

*Sandıklı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

**Sandıklı Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

Öz

Amaç: Şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu-koronavirüs hastalığı-2 (SARS-CoV-2) nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi alan olgularda göz bulgularının sıklığını ve enflamasyon belirteçlerinin düzeylerini tespit ederek, elde edilen verilerin mortalite ile ilişkisini prospektif olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 1 Ocak-30 Haziran 2021 tarihleri arasında bir salgın hastanesinin yoğun bakım ünitesinde tedavi alan, nazofarengeal sürüntü örneklerinden revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu testiyle SARS-CoV-2 tanısı doğrulanmış 53 olgu prospektif olarak değerlendirildi. Göz bulgularının, beyaz küre hücresi, nötrofil, lenfosit sayısı ile C-reaktif protein, laktat dehidrogenaz ve ferritin düzeyleri ve mortalite oranı ile birlikte değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Laktat dehidrogenaz, beyaz küre hücresi, nötrofil ve lenfosit sayısı yüksekliği ile enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir uyum görülmedi ($p=0,308$, $p=0,694$, $p=0,535$, $p=0,374$). Multivaryan analizlerde, ferritin düzeyi ile enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p=0,087$). Ayrıca C-reaktif protein düzeyinin her 1 mg/dL artışı enflamatuvar göz bulgusu tespit etme durumunun %1,9 azaldığı (%95 güven aralığı: %3,3-%0,4) görüldü ($p=0,015$). Enflamatuvar göz bulgusu izlenen 13 olgudan yedisinin yaşamını yitirdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,810$).

Sonuç: SARS-CoV-2 enfeksiyonu nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi alan 53 olgunun 13'ünde (%24,5) oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu saptanmıştır. SARS-CoV-2 salgını nedeniyle yoğun bakım ünitesinde tedavi alan olguların oküler yüzey muayenesi ve takibi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: SARS-CoV-2, kemozis, konjesyon, yoğun bakım ünitesi

Abstract

Objectives: To prospectively evaluate the frequency of ocular findings and inflammation markers levels in patients treated in the intensive care unit due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection to determine the relationship between these parameters and mortality.

Materials and Methods: We prospectively evaluated 53 patients who were treated in the intensive care unit of a pandemic hospital between January 1 and June 30, 2021 and whose SARS-CoV-2 diagnosis was confirmed by reverse transcriptase polymerase chain reaction

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: İbrahim Ethem Ay, Sandıklı Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Afyonkarahisar, Türkiye

E-posta: ibrahimethemay@windowslive.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-3468-7096

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.11.2021

Cite this article as: Ay İE, Alay D. Prospective Study: Frequency of Ophthalmic Findings, Relationship with Inflammation Markers, and Effect on Prognosis in Patients Treated in the COVID-19 Intensive Care Unit. Turk J Ophthalmol 2022;52:6-13

test from nasopharyngeal swab samples. Ocular findings were evaluated together with white blood cell, neutrophil, lymphocyte count, C-reactive protein, lactate dehydrogenase and ferritin levels, and mortality rate.

Results: There was no statistically significant correlation between lactate dehydrogenase, white blood cell, neutrophil, and lymphocyte count elevation and the frequency of inflammatory eye signs ($p=0.308$, $p=0.694$, $p=0.535$, $p=0.374$). In multivariate analyses, no statistically significant correlation was observed between ferritin level and the frequency of inflammatory eye findings ($p=0.087$). In addition, for each 1 mg/dL increase in C-reactive protein level, the detection of inflammatory eye findings decreased by 1.9% (95% confidence interval: 3.3%-0.4%; $p=0.015$). It was determined that 7 of 13 patients with inflammatory eye findings died and this was not statistically significant ($p=0.810$).

Conclusion: Inflammatory examination findings of the ocular surface were detected in 13 (24.5%) of 53 patients treated in the intensive care unit for SARS-CoV-2 infection. Ocular surface examination of patients treated in the intensive care unit due to the SARS-CoV-2 epidemic is important.

Keywords: SARS-CoV-2, chemosis, congestion, intensive care unit

Giriş

Aralık 2019'da, Çin'in Wuhan eyaletinde kökeni tam olarak bilinmeyen zarflı bir RNA virüsünün pnömoniye bağlı olarak ölümlere yol açtığı bildirildi.¹ Bu yeni virüse, şiddetli akut solunum yolu enfeksiyonu koronavirüs (SARS-CoV) ile olan yapısal benzerliği göz önünde bulundurularak, SARS-CoV-2 adı verildi. Dünya Sağlık Örgütü, kısa süre içinde koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) nedeniyle pandemi ilan ettiğini duyurdu.^{2,3} Sonrasında SARS-CoV-2'nin başta konjonktivit olmak üzere, oküler bulguları tanımlanmaya başladı ve virüsün gözyaşı yoluyla bulaşabileceği kanıtlandı.^{4,5,6,7}

Bu çalışmada, nazofarengeal swab örneklerinden SARS-CoV-2 revers transkriptaz polimeraz chain reaksiyon (RT-PCR) test sonucu pozitif çıkan ve COVID-19 yoğun bakım ünitesinde tedavi alan 53 olgunun, oküler yüzey muayenesi bulguları ve laboratuvar verileri prospektif olarak değerlendirildi. Elde edilen sonuçlar mortalite verileriyle karşılaştırıldı.

Gereç ve Yöntem

1 Ocak 2021-30 Haziran 2021 tarihleri arasında bir salgın hastanesinde, önceden belirlenen tedavi kriterlerine uygun olarak COVID-19 yoğun bakım ünitesine yatışı yapılan ve RT-PCR testi pozitif olgular değerlendirmeye alındı (Tablo 1). Prospektif olarak olguların yaş, cinsiyet, sistemik hastalık varlığı, mekanik ventilasyon desteği, beyaz küre hücresi, nötrofil ve lenfosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), laktat dehidrogenaz (LDH) ve ferritin düzeyleri kayıt altına alındı. Olgulardan sağlık bakanlığı COVID-19 rehberinde önerilen rutin takip testleri dışında, çalışma için ek olarak herhangi bir test istenmedi (<https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66301/covid-19-rehberi.html>). N95 maske başta olmak üzere SARS-CoV-2 bulaşını önlemek için gerekli tedbirler alındı. El biyomikroskobu (Portable Slit Lamp, Reichert Inc, NY, ABD) ile her olguya günlük oküler yüzey muayenesi yapıldı. Ayrıca olası bir valsava retinopatisi, perfüzyon bozukluğuna bağlı intraretinal hemoraji ve optik nöropati gelişme riski açısından tüm olguların optik sinir, maküla ve damar arkaları, 90 D Volk lens (V 90C, Volk Optical Inc, OH, ABD) yardımıyla değerlendirildi. Çalışma için etik kurul onayı alındı. Bilinci açık olguların kendisinden, bilinci kapalı olguların ise birinci derece yakınlarından onam formu alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu'na uygun yürütüldü.

RT-PCR ile nükleik asit amplifikasyon yöntemi kullanılarak viral RNA'nın tespit edilmesiyle SARS-CoV-2 tanısı koyuldu. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları-Viroloji Laboratuvarı'nda geliştirilen SARS-CoV-2 RNA test kiti kullanıldı.⁸ Tanı amacıyla olgulardan alınan nazofarengeal/orofarengeal sürüntü ve balgam örneklerinde bulunan SARS-CoV-2'ye ait hedef gen bölgelerine özgü tasarlanmış işaretli oligonükleotidler kullanıldı. Tek basamaklı RT-PCR testi, yetkilendirilmiş bir mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilerek değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk testi) kullanılarak incelendi. Kategorik değişkenler yüzde ve sayı olarak, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma (SS) veya ortanca (25-75. persentil) olarak sunuldu. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında pearson ki-kare testi uygulandı. Pearson ki-kare testi şartlarını sağlamayan durumlarda (%20'den fazla gözde beklenen değerin <5 olması veya gözlenen değerin <2'den küçük olduğunda) Fisher's Exact testi yapıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında,

Tablo 1. COVID-19 olgularının yoğun bakım ünitesinde tedavi öncesi değerlendirme kriterleri

Solunum sayısı ≥ 30 /dk
$PaO_2/FiO_2 < 300$
5 L/dk oksijen tedavisine rağmen $SpO_2 < 90\%$ veya $PaO_2 < 70$ mmHg
Hipotansiyon (SKB <90 mmHg ve olağan SKB'den 40 mmHg'den fazla düşüş ve ortalama arter basıncı <65 mmHg)
Taşikardi >100/dk
Akut böbrek hasarı
Akut karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk
Konfüzyon
Akut kanama diyatezi
İmmüünsüpresyonu olan olgular
Troponin yüksekliği ve aritmi
Laktat >2 mmol
Kapiller geri dönüş bozukluğuna bağlı cilt bulgularının varlığı
PaO_2 : Kısmi oksijen basıncı, FiO_2 : Solunan oksijen fraksiyonu, SpO_2 : Periferik oksijen saturasyonu, SKB: Sistolik kan basıncı

normal dağılım gösteren değişkenlerin değerlendirilmesinde Student t-test, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann-Whitney U testi yapıldı. Enflamatuvar göz bulgusu ve sağkalım durumu ile ilişkisi olan değişkenleri değerlendirmek için, ikili karşılaştırmalarda sonuçları $p<0,05$ ve $p<0,200$ çıkan değişkenlerin detaylı inceleme amacıyla multipl lojistik regresyon analizi yapıldı. Kurulan multiple lojistik regresyon modelinde backward LR methodu kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, alfa hata 0,05 olarak kabul edilerek değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 53 olgunun 26'sı (%49,1) erkek, 27'si (%50,9) kadındı. Yaş ortalaması $69,9 \pm 16,0$ (19-94) idi. 26 (%49,1) olguya rezervuar maske ile non-invaziv ventilasyon, 19 (%35,8) olguya yüksek akımlı oksijen tedavisi (YAOT) ile invaziv ventilasyon ve sekiz (%15,1) olguya entübasyon sonrası invaziv ventilasyon desteği verildi. 37 (%69,8) olguda hipertansiyon (HT), 7 (%13,2) diabetes mellitus (DM), 21 (%39,6) olguda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) tanısı olduğu görüldü. Olguların 26'sı (%49,1) sağ kalırken, 27 (%50,9) olgu yaşamını yitirdi (Tablo 2). On üç (%24,5) olguda konjesyon, 6 (%11,3) olguda seröz sekresyon, 3 (%5,7) olguda kemozis tespit edildi (Tablo 3) (Resim 1). Olguların tamamına yapılan fundus muayenesinde, COVID-19 ile sıklığında artış bildirilen temel bulgular olan intraretinal hemoraji, optik nörit ve valsava retinopatisi gözlenmedi. Kadınlarda enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı, erkeklerle göre istatistiksel olarak daha fazla saptandı ($p=0,031$). Enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı ile invaziv ve non-invaziv ventilasyon uygulanan her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,691$). Sağkalım ile enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0,810$). Yaş arttıkça enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığında artış görülmesi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$).

LDH, beyaz küre hücresi, nötrofil ve lenfosit düzeyi ile enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,308$, $p=0,694$, $p=0,535$,

$p=0,374$). Univaryan analizlerde CRP düzeyi arttıkça, enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığının azaldığı görüldü ($p=0,01$). Ferritin düzeyi düşük olanlarda ise daha sık enflamatuvar göz bulgusu saptandığı izlendi ($p=0,006$) (Tablo 4).

Tablo 2. Olguların sosyodemografik ve klinik bulgularının dağılımı

Değişkenler	n (%)
Cinsiyet	
Erkek	26 (49,1)
Kadın	27 (50,9)
Yaş	
Ortalama $\pm$ standart sapma	$69,9 \pm 16,0$
Ortanca (min-maks)	72,0 (19-94)
Rezervuar maske ile non-invaziv ventilasyon	
Hayır	27 (50,9)
Evet	26 (49,1)
Yüksek akımlı oksijen tedavisiyle invaziv ventilasyon	
Hayır	34 (64,2)
Evet	19 (35,8)
Entübasyon yoluyla invaziv ventilasyon	
Hayır	45 (84,9)
Evet	8 (15,1)
Hipertansiyon	
Yok	16 (30,2)
Var	37 (69,8)
Diabetes mellitus	
Yok	46 (86,8)
Var	7 (13,2)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	
Yok	32 (60,4)
Var	21 (39,6)
Konjesyon	
Yok	40 (75,5)
Var	13 (24,5)
Kemozis	
Yok	50 (94,3)
Var	3 (5,7)
Sekresyon	
Yok	47 (88,7)
Var	6 (11,3)
Sağkalım	
Sağ	26 (49,1)
Ex	27 (50,9)
Min: Minimum, Maks: Maksimum	

Tablo 3. Enflamatuvar göz bulgularının dağılımı

Göz bulguları	n
Konjesyon	13
Sekresyon	6
Kemozis	3
Subkonjonktival hemoraji	2



Resim 1. COVID-19 yoğun bakım ünitesinde tedavi alan bir olguda konjesyon görüntüsü
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-19

Ancak multivaryan analizlerde ferritin düzeyi ile enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi ($p=0,087$). Ayrıca CRP düzeyinin her 1mg/dL artışında enflamatuvar göz bulgusu tespit etme durumunun %1,9 azaldığı [%95 güven aralığı (GA): %3,3-0,4] görüldü ($p=0,015$). Bir yıllık yaş artışında enflamatuvar göz bulgusu görülme riskinin 1,083 kat (%95 GA: 1,008-1,163) arttığı tespit edildi ($p=0,030$) (Tablo 5).

Olgularda cinsiyetin, HT, DM ve KOAH varlığının sağkalımla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisi saptanmadı ($p=0,335$, $p=0,928$, $p=0,250$, $p=0,695$). İlerleyen yaşın, ölüm riskini istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artırdığı belirlendi ($p=0,004$). Rezervuar maske yoluyla non-invaziv ventilasyon ile solunum desteğinin tedavi için yeterli olduğu olgularda, sağkalımın istatistiksel olarak anlamlı derecede üstün olduğu görüldü ($p<0,001$). YAOT ile invaziv ventilasyon desteği verilen olguların sağkalım açısından anlamlı bir farkı olmadığı izlendi ($p=0,749$). Entübasyon sonrası invaziv ventilasyon desteği verilen sekiz olgunun tamamının öldüğü ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p=0,004$). Enflamatuvar göz bulgusu tespit edilen 13 olgudan yedisinin yaşamını yitirdiği ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı ($p=0,810$).

Artmış beyaz küre hücresi ve nötrofil düzeyi olan olgularda ölüm oranlarının arttığı belirlendi ($p=0,011$, $p=0,024$). LDH, CRP, ferritin ve lenfosit düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,600$, $p=0,877$, $p=0,493$, $p=0,239$) (Tablo 6). Lojistik regresyon analizi sonrasında YAOT ve

entübasyon yoluyla invaziv ventilasyon alan grupta, ölüm riskinin 40,9 kat (%95 GA: 6,2-269,9) arttığı görüldü ($p<0,001$). Nötrofil seviyesindeki her 1000/mm³ artışta ölüm riskinin 1,6 kat (%95 GA: 1,1-2,3) arttığı tespit edildi ($p=0,015$) (Tablo 7).

Tartışma

2003 yılındaki SARS-CoV salgınında, koronavirüsün gözyaşı yoluyla bulaşma özelliği olduğu araştırmacılar tarafından kanıtlandı.⁹ 2019 yılında başlayan SARS-CoV-2 salgını sonrasında yeni tip koronavirüsün de benzer bulaştırıcılık özellikleri olduğu tespit edildi.^{10,11,12,13,14} Wu ve ark.¹⁵ nazofarengeal örnekler üzerinden çalışılan RT-PCR testi pozitif 38 olgunun 12'sinde (%31,6) konjonktivada hiperemi, konjonktivit, kemozis, epifora, artmış sekresyon gibi bulgular tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda 53 olgunun 13'ünde (%24,5) göz bulgusu saptanmıştır. Wu ve ark.'nın¹⁵ yaptığı çalışmada olguların 2/3'ünün yoğun bakımda mekanik ventilatör tedavisi aldığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 53 olgu arasında 27'si (%50,9) mekanik ventilasyon tedavisi almıştır ve tespit ettiğimiz oküler yüzey muayenesi bulgularının oranı ile Wu ve ark.'nın¹⁵ bulduğu oran birbirine yakındır.

Zhou ve ark.¹⁶ ise prospektif olarak RT-PCR testi pozitif 121 olgudan sekizinde (%6,6) oküler yüzey muayene bulgusu olarak konjonktivit gördüklerini bildirmişlerdir. Ancak Zhou ve ark.'nın¹⁶ çalışmasında COVID-19 yoğun bakım ünitesinde tedavi alan olgu yoktur. Bizim çalışmamızda Zhou ve ark.'nın¹⁶ bulduğu orana kıyasla daha yüksek düzeyde oküler yüzeyin

Tablo 4. Enflamatuvar göz bulgularının görülme sıklığını etkileyen faktörler

	Enflamatuvar göz bulgusu (+) (n=13)	Enflamatuvar göz bulgusu (-) (n=40)	P
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	3 (11,5)	23 (88,5)	0,031 ¹
Kadın	10 (37,0)	17 (63,0)	
Ventilasyon tipi, n (%)			
İnvaziv ventilasyon	6 (22,2)	21 (77,8)	0,691 ¹
Non-invaziv ventilasyon	7 (26,9)	19 (73,1)	
Sağkalım, n (%)			
Sağ	6 (23,1)	20 (76,9)	0,810 ¹
Ex	7 (25,9)	20 (74,1)	
Yaş (yıl)			
Ortalama ± SS	77,2±8,8	67,5±17,2	0,011 ²
Laktat dehidrojenaz, U/L			
Ortalama ± SS	384,9±91,1	432,0±156,0	0,308 ²
C-reaktif protein, mg/dL			
Ortalama ± SS	86,5±51,2	154,2±86,8	0,010 ²
Beyaz küre hücresi, x10 ³ /µL			
Ortanca (25-75. persentil)	8,2 (10,7-14,8)	8,6 (11,2-13,7)	0,694 ³
Nötrofil, x10 ³ /µL			
Ortanca (25-75. persentil)	3,8 (5,9-7,9)	3,2 (4,9-8,1)	0,535 ⁴
Lenfosit, x10 ³ /µL			
Ortanca (25-75. persentil)	0,5 (0,6-0,8)	0,5 (0,7-0,9)	0,374 ³
Ferritin, ng/mL			
Ortanca (25-75. persentil)	138,5 (237-603,5)	411 (695-1544,8)	0,006 ³

¹Pearson ki-kare testi, ²Student t-testi, ³Mann-Whitney U testi, SS: Standart sapma

enflamatuvar bulgusu saptanmıştır. Yoğun bakımda tedavi alan olgularda enflamatuvar göz bulguları daha sık görülmüş olabilir.

Bir diğer araştırmada 301 olgunun 35'inde (%11,6) konjonktivit bulguları bildirilmiştir. Söz konusu olguların 28'inde (%9,3) konjonktival hiperemi, 15'inde (%5) epifora ve 12'sinde (%3,9) yabancı cisim hissi izlenmiştir. Olgular beyaz küre hücresi, nötrofil ve lenfosit sayısı, CRP ve ferritin düzeyi gibi enflamasyon belirteçleri ile birlikte değerlendirilmiş ve oküler yüzey muayene bulgularıyla enflamasyon belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da enflamasyon belirteçlerinin düzeyinde artış ile oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgularının sıklığı arasında bir bağlantı bulunmamıştır.

Xia ve ark.'nın⁶ çalışmasında, hastalığın şiddeti ile konjonktivit sıklığı arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Wu ve ark.¹⁵ ve Guan ve ark.'nın¹⁸ bildirdiği sonuçlara göre ise, şiddetli hastalıkla konjonktivit sıklığı da artmaktadır. Liu ve ark.'nın¹⁹ sınırlı sayıda olguyla bildirdikleri meta-analiz sonuçlarına göre, konjonktivit sıklığı ile hastalığın şiddeti arasında bir bağlantı tespit edilmemiştir. Bizim çalışmamızda da LDH, beyaz küre hücresi, nötrofil ve lenfosit sayısı yüksekliği ile oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı bir uyum görülmemiştir ($p=0,308$, $p=0,694$, $p=0,535$, $p=0,374$). Ayrıca multivaryan analizlerde ferritin düzeyi ile oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu görülme sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir ($p=0,087$). Hatta CRP düzeyinin her 1 mg/dL artışında oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu tespit etme riskinin %1,9 azaldığı (%95 GA: %3,3-0,4) görülmüştür ($p=0,015$) (Tablo 5). Literatürde CRP düzeyinin artışıyla oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu riskini azalmış bulan bir başka çalışmaya rastlayamadık. Elde edilen bu sonuç, oküler yüzeyin inflamasyon bulgularının COVID-19 nedeniyle artmış enflamasyona bağlı olarak değil, yoğun bakım koşullarında meydana gelen kuru göz ile ilişkili olarak artmış olabileceğini düşündürmektedir. Bu alanda COVID-19 yoğun bakım ünitesinde tedavi alan olgular arasında Schirmer testi ve floresein kullanılarak yapılacak olan ve daha geniş olgu serileri içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Dört yüz olgulu bir başka çalışmada, 38 (%9,5) olguda göz bulgusu saptanmıştır. En yaygın göz bulgusu konjonktival enjeksiyon olarak bildirilmiştir. Yaş, cinsiyet, ateş, mekanik ventilasyon ve artmış enflamasyon belirteçleriyle, göz bulgusu görülme sıklığı arasında anlamlı bir bağlantı saptanmamıştır. Bizim çalışmamıza kıyasla oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu oranı daha düşük saptanmış olsa da, artmış enflamasyon belirteçlerinin düzeyinde artış ve mekanik ventilasyonla göz bulgularının ilişkili olmaması nedeniyle sonuçlar benzer görülmektedir.²⁰ Çalışmamızın yalnızca COVID-19 yoğun bakım ünitesinde tedavi alan olgular üzerinde yapılmış olması nedeniyle oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu görülme oranı daha fazla bulunmuş olabilir.

Öncül ve ark.²¹ 359 olguyu içeren çalışmalarında, 28 (%7,7) olguda enflamatuvar göz bulgusu tespit etmişlerdir. İki yüz doksan dört olgu serviste tedavi alırken, 65 olgu COVID-19 yoğun bakım ünitesinde tedavi görmüştür. Altmış beş olgu

Tablo 5. Enflamatuvar göz bulgusu görülme sıklığı ile ilişkili değişkenlerin tek değişkenli ve multipl lojistik regresyon modeli														
	Tek değişkenli analiz							Çok değişkenli analiz						
	B	S.E.	Wald	p	OO	OO için %95 GA	B	S.E.	Wald	p	OO	OO için %95 GA		
						Alt	Üst					Alt	Üst	
Kadın (ref: Erkek)	1,506	0,732	4,236	0,040	4,51	1,074	18,929	1,586	0,917	2,992	0,084	4,884	0,81	29,46
Yaş	0,048	0,026	3,438	0,064	1,05	0,997	1,105	0,08	0,037	4,733	0,030	1,083	1,008	1,163
C-reaktif protein, mg/dL	-0,013	0,005	5,709	0,017	0,987	0,976	0,998	-0,019	0,008	5,921	0,015	0,981	0,967	0,996
Ferritin, ng/mL	-0,002	0,001	4,689	0,030	0,998	0,997	0,999	-0,001	0,001	2,938	0,087	0,999	0,997	1
Sabit	-1,506	0,732	4,236	0,040	0,222	0,053	0,931	-4,842	2,557	3,586	0,058	0,008		
OO: Olasılık oranı, GA: Güven analığı														

Tablo 6. Sağkalımı etkileyen faktörler			
	Sağ (n=26)	Ex (n=27)	P
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	11 (42,3)	15 (57,7)	0,335 ¹
Kadın	15 (55,6)	12 (44,4)	
Rezervuar maske ile non-invaziv ventilasyon, n (%)			
Hayır	5 (18,5)	22 (81,5)	<0,001 ¹
Evet	21 (80,8)	5 (19,2)	
Yüksek akımlı oksijen tedavisi ile invaziv ventilasyon, n (%)			
Hayır	25 (73,5)	9 (26,5)	0,749 ²
Evet	15 (78,9)	4 (21,1)	
Entübasyon yoluyla invaziv ventilasyon, n (%)			
Hayır	26 (57,8)	19 (42,2)	0,004 ²
Evet	0 (0)	8 (100)	
Hipertansiyon, n (%)			
Yok	8 (50)	8 (50)	0,928 ¹
Var	18 (48,6)	19 (51,4)	
Diabetes mellitus, n (%)			
Yok	21 (45,7)	25 (54,3)	0,250 ²
Var	5 (71,4)	2 (28,6)	
KOAH, n (%)			
Yok	15 (46,9)	17 (53,1)	0,695 ¹
Var	11 (52,4)	10 (47,6)	
Enflamatuvar göz bulguları, n (%)			
Hayır	20 (76,9)	20 (74,1)	0,810 ¹
Evet	6 (23,1)	7 (25,9)	
Yaş			
Ortalama ± SS	63,5±17,5	76±11,8	0,004³
LDH, U/L			
Ortalama ± SS	409,8±142,3	430,7±146,5	0,600 ³
Nötrofil, x10 ³ /µL			
Ortalama ± SS	4,9±2,5	6,7±3,1	0,024³
Lenfosit, x10 ³ /µL			
Ortalama ± SS	0,7±0,3	0,7±0,3	0,239 ³
CRP, mg/dL			
Ortalama ± SS	139,4±96,8	135,8±72,2	0,877 ³
Beyaz küre hücresi, x10 ³ /µL			
Ortanca (25-75. persentil)	7,5 (9,8-12,4)	9,3 (12,2-17,7)	0,011 ⁴
Ferritin, ng/mL			
Ortanca (25-75. persentil)	232,8 (497,5-1137,8)	287 (573-1577)	0,493 ⁴

¹Pearson ki-kare testi, ²Fisher's exact testi, ³Student t-testi, ⁴Mann-Whitney U testi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SS: Standart sapma, LDH: Laktat dehidrogenaz, CRP: C-reaktif protein

Tablo 7. Olguların sağkalımla ilişkili değişkenlerinin multipl lojistik regresyon modeli							
	B	S.E.	Wald	p	OO	OO için %95 GA	
						Alt	Üst
Rezervuar maske (ref: var)	3,713	0,962	14,906	<0,001	40,9	6,2	269,9
Nötrofil, x10 ³ /µL	0,453	0,186	5,91	0,015	1,6	1,1	2,3
Sabit	-0,796	0,978	0,662	0,416	0,451		

OO: Olasılık oranı, GA: Güven aralığı

arasında yapılan değerlendirmede 4 (%6,2) olguda enflamatuvar göz bulgusu saptanmıştır. Çalışmamızda yalnızca RT-PCR testi pozitif olgular çalışmaya dahil edilmişken, Öncül ve ark.²¹ SARS-CoV-2 tanısı için RT-PCR testinin yanı sıra, akciğer tomografisi ve klinik değerlendirmeye tanı koyulmuş olmasının yeterli görmüşlerdir. Bizim çalışmamızda oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgusu görülme oranı %24,5 saptanmıştır. Bu oran Öncül ve ark.²¹ kıyasla daha yüksek görünmektedir. Çalışmamızda Öncül ve ark.'nın²¹ aksine SARS-CoV-2 enfeksiyonu tanısı koymak için RT-PCR pozitifliği kesin bir koşul olarak kabul edilmiştir. Bu sebeple iki çalışma farklı sonuçlar vermiş olabilir.

Öncül ve Yektaş²² SARS-CoV-2 salgını öncesinde yoğun bakım ünitesinde prospektif olarak yaptıkları başka bir çalışmada, 93 olgunun 29'unda (%31,2) göz hastalıkları uzmanına konsültasyon gerektiren konjonktivit ve sekresyon artışı gibi enflamatuvar bulgular tespit etmişlerdir. Johnson ve Rolls²³ yoğun bakımda tedavi gören olgularda oküler yüzey problemlerinin %23-60 arasında görüldüğünü bildirmişlerdir. COVID-19 yoğun bakım ünitesinde oküler yüzeyin enflamasyon bulgularının daha sık görülmesi, yoğun bakımın koşullarıyla da alakalı olabilir. Çalışmamızdaki oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulgularının bir kısmı bakteriyel konjonktivit gibi problemler nedeniyle ortaya çıkmış olabilir. Bu çalışma yalnızca COVID-19 yoğun bakım ünitesindeki olgular üzerinde ve prospektif yapılmıştır. Bu nedenle diğer pek çok çalışmadan ayrılmaktadır. Bu sebeple literatürdeki diğer çalışmalardan farklı sonuçlar bulunmuş olabilir. Bu alanda daha geniş vaka serileriyle yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

COVID-19 salgını nedeniyle pek çok hastanenin yoğun bakım servisleri yalnızca COVID-19 olgularına ayrılmıştır. Benzeri bir çalışmanın, COVID-19 dışındaki olguların tedavi aldığı farklı bir yoğun bakım ünitesindeki bireylerin dahil edileceği bir kontrol grubuyla yapılması daha doğru sonuçlar verebilir. Çalışmamızda, COVID-19 yoğun bakımda tedavi alan olguların bilgisayarlı tomografide akciğer tutulum durumları değerlendirmeye alınmamış, COVID-19 tanısı için yalnızca RT-PCR testi pozitifliği dikkate alınmıştır. Bilgisayarlı tomografide saptanacak olan akciğer dokusunun enflamasyon artışı ile, enflamasyonla ilişkili göz bulguları arasında bir bağlantı tespit edilebilir. RT-PCR testi negatif olmasına rağmen COVID-19 temas öyküsü bulunan ve bilgisayarlı tomografi bulguları COVID-19 ile uyumlu olan olguların dahil edileceği başka bir çalışma ile daha farklı sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca oküler yüzey bulgusu saptanan olgulardan konjonktival RT-PCR örneği alınmamıştır çünkü ülkemizde bu çalışmanın başladığı süreçte yalnızca orofarengeal/nazofarengeal sürüntü örneklerinden virüsü tespit edebilen RT-PCR kiti mevcuttu. Önümüzdeki süreçte konjonktival RT-PCR kiti temin ederek bu alanda yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir. Retinopati taramasında yalnızca COVID-19'da sıklığı artması beklenen intraretinal hemoraji, valsalva retinopatisi ve optik nörit gibi bulgular açısından bir değerlendirme yapılmış olması da, çalışmanın bir

başka kısıtlılığıdır. Örneğin; hipertansif retinopati sıklığı ile mortalite ve COVID-19 yoğun bakım göz bulguları arasında bir korelasyon tespit edilebilir. Bu konuda yeni çalışmalar yapılması gereklidir. Olgulara Schirmer testi ve floresein boyanma testi yapılmamıştır. Elde edilen göz bulguları kuru gözle ilişkili olabileceği düşünülerek yeni çalışmalar planlanabilir. SARS-CoV-2 salgını nedeniyle son dönemde kullanılmaya başlayan yeni ilaçların da oküler yüzeyde enflamatuvar bulgulara yol açabileceği göz önünde bulundurularak yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

COVID-19 yoğun bakım ünitesinde tedavi alan olguların prospektif olarak değerlendirilmesi sonucunda %24,5'inde konjesyon, sekresyon ve kemozis gibi oküler yüzeyin enflamatuvar muayene bulguları saptanmıştır. COVID-19 nedeniyle yoğun bakım tedavisi alan olgularda oküler yüzeyin muayenesi oldukça önemlidir ve göz hastalıkları uzmanlarına bu alanda önemli bir iş düşmektedir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi, 4/12/20-2020/14.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: İ.E.A., Konsept: İ.E.A., D.A., Dizayn: İ.E.A., D.A., Veri Toplama veya İşleme: İ.E.A., D.A., Analiz veya Yorumlama: İ.E.A., D.A., Literatür Arama: İ.E.A., D.A., Yazan: İ.E.A., D.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Salata C, Calistri A, Parolin C, Palù G. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases. *Pathog Dis.* 2019;77:ftaa006.
- Huang Y, Tu M, Wang S, Chen S, Zhou W, Chen D, Zhou L, Wang M, Zhao Y, Zeng W, Huang Q, Xu H, Liu Z, Guo L. Clinical characteristics of laboratory confirmed positive cases of SARS-CoV-2 infection in Wuhan, China: A retrospective single center analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020;36:101606.
- Renu K, Prasanna PL, Valsala Gopalakrishnan A. Coronaviruses pathogenesis, comorbidities and multi-organ damage - A review. *Life Sci.* 2020;255:117839.
- Li JO, Lam D, Chen Y, Ting D. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Br J Ophthalmol.* 2020;104:297-298.
- Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:391-395.
- Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92:589-594.
- Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:726-734.

8. Erensoy S. SARS-CoV-2 and Microbiological Diagnostic Dynamics in COVID-19 Pandemic. *MİKROBİYOLOJİ BÜLTENİ*. 2020;54:497-509.
9. Loon SC, Teoh SC, Oon LL, Se-Thoe SY, Ling AE, Leo YS, Leong HN. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:861-863.
10. Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, Yu H, Chen B, Sun X. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020;18:360-362.
11. Kumar K, Prakash AA, Gangasagara SB, Rathod S, Ravi K, Rangaiah A, Shankar SM, Basawarajappa SG, Bhushan S, Neeraja TG, Khandenahalli S, Swetha M, Gupta P, Sampriha UC, Prasad G, Jayanthi CR. Presence of viral RNA of SARS-CoV-2 in conjunctival swab specimens of COVID-19 patients. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68:1015-1017.
12. Karimi S, Arabi A, Shahraki T, Safi S. Detection of severe acute respiratory syndrome Coronavirus-2 in the tears of patients with Coronavirus disease 2019. *Eye (Lond)*. 2020;34:1220-1223.
13. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2020;258:1959-1963.
14. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, Tamin A, Harcourt JL, Thornburg NJ, Gerber SI, Lloyd-Smith JO, de Wit E, Munster VJ. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *medRxiv*. 2020;382:1564-1567.
15. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:575-578.
16. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv : the preprint server for biology*. 2020.05.09.086165. <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.086165>.
17. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijó J, Sáenz-Francés F, Arriola-Villalobos P, Martínez-de-la-Casa JM, Benítez-Del-Castillo JM, Herrera de la Muela M. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie*. 2020;258:2501-2507.
18. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, Liu L, Shan H, Lei CL, Hui D, Du B, Li LJ, Zeng G, Yuen KY, Chen RC, Tang CL, Wang T, Chen PY, Xiang J, Li SY, China Medical Treatment Expert Group for COVID-19 (2020). Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM*. 2020;382:1708-1720.
19. Liu M, Dai C, Lv X, Li B. Letter to the Editor: Are severe COVID-19 patients more susceptible to conjunctivitis?. *J Med Virol*. 2020;92:2394-2395.
20. Feng Y, Park J, Zhou Y, Armenti ST, Musch DC, Mian SI. Ocular Manifestations of Hospitalized COVID-19 Patients in a Tertiary Care Academic Medical Center in the United States: A Cross-Sectional Study. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:1551-1556.
21. Öncül H, Öncül FY, Alakus ME, Çağlayan M, Dag U. Ocular findings in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in an outbreak hospital. *J Med Virol*. 2021;93:1126-1132.
22. Öncül H, Yektaş A. Eye Problems, Eye Care and Ocular Awareness in Stage 3 Intensive Care Unit. *J Turk Soc Intens Care*. 2020;18:70-77.
23. Johnson K, Rolls K. Eye Care for Critically Ill Adults, Version 2. Chatswood, NSW: Agency for Clinical Innovation, 2014, pp.1-43.