



COVID-19 Hastalığından Sonra Retinal Mikrovasküler Bozulmanın ve Klinik Birlikteliklerinin Optik Koherens Tomografi Anjiyografi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of Retinal Microvascular Impairment after COVID-19 and its Clinical Correlates Using Optical Coherence Tomography Angiography

Aslıhan Yılmaz Çebi*, Oğuzhan Kılıçarslan**, Didar Uçar***

*Çerkezköy Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Tekirdağ, Türkiye

**Ayancık Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Sinop, Türkiye

***İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) hastalarında retinal vasküler komplikasyonlar bildirilmiştir. Çalışmamızda retinal mikrovasküler değişiklikleri ve klinik bulgularla korelasyonlarını analiz etmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Olgu-kontrol çalışması üniversite hastanesinde yürütüldü. Ek hastalığı olmayan, COVID-19 geçirmiş 52 hastanın sağ gözü ve sağlıklı 42 kişinin sağ gözü optik koherens tomografi anjiyografi ile incelendi. Damar dansitesi (DD) ve foveal avasküler zon (FAZ) parametrelerinin karşılaştırılması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Tedavi seçenekleri, pnömoni ve laboratuvar bulguları ile ilişkiler analiz edildi.

Bulgular: Elli iki hastanın 29'u (%56) ve 42 sağlıklı kişinin 18'i (%43) erkekti. COVID-19 grubunun yaş ortalaması $39,00 \pm 13,04$ idi. Yirmi iki hastanın pnömonisi vardı. On sekiz hasta hidroksiklorokin (HCK), 17 hasta HCK ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve 10 hasta favipiravir ile tedavi edilmişti. Yüzeysel kapiller pleksusun (YKP) parafoveal DD, derin kapiller pleksusun (DKP) parafoveal ve perifoveal DD değerleri kontrol grubuna göre düşüktü ($p=0,003$, $p=0,004$, $p=0,001$). FAZ değerinde anlamlı fark yoktu ($p=0,953$). DKP'de perifoveal DD, HCK ve DMAH grubunda HCK grubuna göre ve ayrıca pnömoni varlığında anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,020$ ve $p=0,040$). C-reaktif protein (CRP) ve ferritin değerleri ile DKP'de perifoveal DD negatif yönde ($r=-0,445$, $p=0,023$; $r=-0,451$, $p=0,040$) ve ferritin değerleri ile YKP'de parafoveal DD negatif yönde koreleydi ($r=-0,532$, $p=0,013$).

Sonuç: Parafoveal ve perifoveal DD COVID-19 grubunda daha düşük bulundu. Pnömoni varlığı, DMAH profilaksisi ihtiyacı, daha yüksek CRP ve ferritin değerleri ile damar dansitesinde düşüklük arasında negatif yönde ilişki gösterildi. Bulguların klinik öneminin değerlendirilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kan akımı, tanısal görüntüleme, enflamasyon, retina, tromboemboli

Abstract

Objectives: Retinal vascular complications have been described in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). This study aimed to analyze retinal microvascular changes and their correlations with clinical findings.

Materials and Methods: This case-controlled study was conducted in a university hospital. The right eyes of 52 otherwise healthy patients recovered from COVID-19 and 42 healthy controls were examined with optical coherence tomography angiography. Mann-Whitney U test was used to compare vessel density (VD) and foveal avascular zone (FAZ) parameters. Associations with treatment choices, pneumonia, and laboratory findings were analyzed.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Didar Uçar, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: didarucar@gmail.com ORCID-ID: orcid.org/0000-0002-3469-7307

Geliş Tarihi/Received: 02.10.2021 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.03.2022

Cite this article as: Yılmaz Çebi A, Kılıçarslan O, Uçar D. Evaluation of Retinal Microvascular Impairment after COVID-19 and its Clinical Correlates Using Optical Coherence Tomography Angiography. Turk J Ophthalmol 2022;52:324-330

©Telif Hakkı 2022 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Results: Twenty-nine patients (56%) and 18 healthy controls (43%) were men. Mean age of the COVID-19 group was 39.00 ± 13.04 years. Twenty-two patients had pneumonia, 18 (35%) received hydroxychloroquine (HCQ), 17 (33%) received HCQ plus low-molecular-weight heparin (LMWH), and 10 (19%) received favipiravir. The patient group had lower parafoveal VD in the superficial capillary plexus (SCP) and lower parafoveal VD and perifoveal VD in the deep capillary plexus (DCP) than controls ($p=0.003$, $p=0.004$, $p=0.001$). FAZ area did not differ significantly ($p=0.953$). Perifoveal VD in the DCP was also significantly lower in the HCQ+LMWH group than the HCQ group ($p=0.020$) and in the presence of pneumonia ($p=0.040$). C-reactive protein (CRP) and ferritin levels were negatively correlated with perifoveal VD in the DCP ($r=-0.445$, $p=0.023$; $r=-0.451$, $p=0.040$). Ferritin was also negatively correlated with parafoveal VD in the SCP ($r=-0.532$, $p=0.013$).

Conclusion: Parafoveal and perifoveal VD was found to be lower in the COVID-19 group. Presence of pneumonia, need for LMWH prophylaxis, and levels of CRP and ferritin were found to be negatively associated with retinal VD. Large-scale studies are needed to evaluate the clinical importance.

Keywords: Blood supply, diagnostic imaging, inflammation, retina, thromboembolism

Giriş

Koronavirüsler, bir taca benzeyen yüzey projeksiyonlarına sahip, zarflı, pozitif tek zincirli RNA virüsleridir. İnsanları enfekte edebilir ve genellikle solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur.¹ Yeni şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüs-2 (SARS-CoV-2) son koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) pandemisine neden olmuştur.²

SARS-CoV-2 spike (S) proteini ile anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) arasındaki etkileşimin enfeksiyonun önemli bir yolağı olduğu düşünülmektedir.^{3,4} ACE2 ve diğer renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi (RAS) proteinleri konjonktiva, kornea, aköz hümeör, retina ve retina pigment epitelinde gösterilmiştir.^{5,6,7,8,9,10}

COVID-19'da oküler tutulum olduğunu bildiren ilk raporlarda genellikle konjonktival hiperemi, konjonktival konjesyon, gözde sulanma ve konjonktivitten bahsedilmiştir.¹¹ Farklı çalışmalarda COVID-19 hastalarının gözyaşı örneklerinde viral RNA bulunduğu bildirilmiştir.¹² Wu ve ark.¹³ şiddetli sistemik hastalık ile oküler yüzey semptomlarının sıklığı arasında bir ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Viral partiküller iris, trabeküler ağ ve retina tabakalarında tespit edilmiştir.¹⁴ Güncel yayınlarda, COVID-19 hastalarının retina tabakalarında çeşitli vasküler ve enflamatuvar bozukluklar olduğu gösterilmiştir. Santral retinal ven tıkanıklığı, parasantral akut orta makülopati, retinal kanama, papilloflebit, serpijinöz koroidit, akut viral retinit ve atipik akut retina nekrozu daha önce bildirilmiştir.^{15,16,17,18,19,20,21,22,23}

Bu çalışmada, COVID-19 geçirdikten sonra iyileşen diğer yönden sağlıklı hastalar ile COVID-19 enfeksiyonu öyküsü olmayan sağlıklı bireyler arasındaki retinal mikrovasküler değişiklikleri karşılaştırmayı amaçladık. Retinal vasküler parametreler ile tedavi alternatifleri, görüntüleme ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkiler analiz edildi. En face anjiyogram görüntülerini elde etmek için spektral domain optik koherens tomografi anjiyografi (SD-OKTA) kullanıldı.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Popülasyonu

Bu olgu kontrol çalışması Helsinki Bildirgesi'ne bağlı kalınarak gerçekleştirildi. Çalışma için İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay tarihi: Temmuz 2020, sayı:

92001). Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrollerden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Çalışmaya 20 Temmuz-20 Eylül 2020 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi veri tabanına göre kesin COVID-19 tanısı almış hastalar dahil edildi. COVID-19 tanısı nazofaringeal sürüntü örneğinde SARS-CoV-2 için iki pozitif revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu sonucu ile kondu. Mekanik ventilasyona bağlanan veya yoğun bakım ünitesine alınan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalarla telefonla görüşüldü ve önce dahil edilme kriterleri sorgulandı. Uygun hastalar muayene edilmek üzere hastaneye davet edildi. Karışıklığa neden olan faktörleri ortadan kaldırmak için hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, obstrüktif veya restriktif akciğer hastalığı gibi vasküler sistemi etkileyen kronik sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Vücut kitle indeksi 18-25 arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi ve sigara öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Oküler cerrahi veya oküler travma öyküsü olan, üveit, glokom, retina bozuklukları, optik sinir hastalıkları gibi bilinen oküler hastalıkları olan ve ± 2 dioptri sferik eşdeğerinden büyük refraksiyon kusuru olan gözler çalışmaya dahil edilmedi. Hiçbir hasta aktif hastalık döneminde oküler semptom bildirmedi. Sağlıklı kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, sistemik veya oküler hastalığı olmayan hiç sigara içmemiş bireylerin sağ gözleri çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubuna dahil edilen bireylerin hiçbirisi COVID-19 riskini artıran bir işte çalışmıyor veya davranış sergilemiyordu.

Veri Toplama Süreci ve Görüntü Analizi

Demografik, epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik veriler hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. Tüm hastalara dilate fundus muayenesi dahil tam bir göz muayenesi yapıldı. Her hastaya %1 tropikamid ve %2,5 fenilefrin göz damlası ile pupil dilatasyonu yapıldı. En face anjiyogramlar RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) ile elde edildi. SD-OKTA, damarda akan eritrositlerden kaynaklanan hareket kontrastını kullanarak retina damarlarının non-invaziv ve kontrast madde kullanılmadan görüntülenmesini sağlayan yeni bir teknolojidir. SD-OKTA, 840 nm ışık kaynağı ile çalışır ve saniyede 70.000 A tarama hızına sahiptir.

Görüntüleri işlemek, artefaktları azaltmak ve otomatik olarak segmente edilen en face anjiyogramlar için indeks oluşturmak amacıyla yerleşik split-spektrum amplitüd dekorrelasyon anjiyografi ("split-spectrum amplitude decorrelation

angiography”, SSADA) algoritması ve AngioVue Analytics yazılımı (Optovue, Inc., Fremont, CA, ABD) kullanıldı. Merkezi foveada olan 6x6 mm HD anjiyo retina görüntüleri elde edildi. Parafoveal ve perifoveal değerler, iç ve dış çapları sırasıyla 1-3 mm ve 3-6 mm olan halkalar arasında kalan alanlarda hesaplandı. Foveal avasküler zon (FAZ) ölçümü retina tabakası (iç limitan membrandan dış epleksiform katmana kadar olan tabaka +9 µm) baz alınarak yapıldı. Dış retina ve koryokapillaris akım alanları 1 mm çapında dairesel alanda hesaplandı. Kalitesi yeterli olmayan (sinyal gücü indeksi <40), damar paterni süreklilik göstermeyen, bulanıklık olan ve retina segmentasyonunun doğru şekilde yapılamadığı görüntüler dahil edilmedi.

İstatiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin dağılım özelliklerini belirlemek için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler normal dağılım gösterdiğinde Student t-testi, normal dağılım göstermediğinde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin üç bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik değerlerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak gösterildi. Normal dağılım göstermeyen ölçekli değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Spearman sıra korelasyonu kullanıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edildi. Biyoistatistiksel analizler SPSS Statistics sürüm 21,0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) paket yazılımı kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Ardışık 150 hastanın tıbbi kayıtları değerlendirildi. Doksan yedi hastaya telefonla ulaşıldı. Bunlardan 11'i kişisel nedenlerden dolayı hastaneye gelemedi. Geri kalan 86 hastanın 34'ü, daha önce bilinmeyen oküler veya sistemik hastalıklar ile anamnez

ve muayene sırasında saptanan karışıklığa neden olabilecek faktörler nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta çalışmaya 52 hasta ve 42 sağlıklı kontrolün sağ gözü dahil edildi. İlk pozitif SARS-CoV-2 gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu sonucu ile dilate göz muayenesi arasındaki süre 67 ile 86 gün arasında değişmekteydi. Elli iki hastanın 29'u (%56) erkek, 23'ü (%44) kadındı. Kırk iki kontrolün 18'i (%43) erkek, 24'ü (%57) kadındı. COVID-19 ve kontrol gruplarının yaş ortalaması sırasıyla 39,00±13,04 yıl (aralık: 20-62 yıl) ve 36,81±9,29 yıl (aralık: 22-58 yıl) idi. Gruplar arasında yaş (p=0,34) ve cinsiyet (p=0,30) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

COVID-19 grubundaki 22 hastada (%42) bilgisayarlı tomografide pnömoni mevcuttu ve 14 (%27) hasta hastaneye yatırılmıştı. On sekiz hastaya (%35) hidroklorokin (HK), 17 hastaya (%33) HK ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve 10 hastaya (%19) favipiravir verilmişti. Yedi hasta (%13) herhangi bir tedavi almamıştı. Hiçbir hastaya kortikosteroid veya tosilizumab başlanmamıştı. Hastaların ortalama beyaz küre sayısı 6073±1556/µL (aralık: 3800-9000), ortalama lenfosit sayısı 1838±634 /µL (aralık: 900-2900), ortalama C-reaktif protein (CRP) düzeyi 14,2±26,4 mg/L (aralık: 0,6-100,8), ortalama laktöz dehidrogenaz düzeyi 232±106 U/L (aralık: 133-543), ortalama ferritin düzeyi 93±65 µg/L (aralık: 13-216), ortalama D-dimer düzeyi 0,86±1,50 µg/mL (aralık: 0,19-5,31) idi.

Sürekli değişkenlerin Shapiro-Wilk testi sonuçlarına göre normal dağılım göstermedikleri görüldü. Hastaların ve sağlıklı bireylerin OKTA parametrelerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı (Tablo 1). Yüzeysel parafoveal, derin parafoveal ve derin perifoveal kapiller pleksusun damar dansitesi (DD) COVID-19 grubunda sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak daha düşük bulundu (sırasıyla p=0,003, p=0,004 ve p=0,001). COVID-19 hasta grubunda DD'de pnömoni varlığına göre fark olup olmadığını belirlemek için Mann-Whitney U testi, tedavi alternatiflerine göre fark olup olmadığını görmek

Tablo 1. COVID-19 öyküsü olan hastaların ve sağlıklı kontrollerin damar dansitesi, foveal avasküler zon alanı ve koryokapillaris akım alanı değerleri (Mann-Whitney U testi)

	COVID-19 grubu (n=52) Ortalama ± SS	Kontrol grubu (n=42) Ortalama ± SS	p değeri
YKP'nin foveal DD'si (%)	21,68±6,04	22,36±7,66	0,858
YKP'nin parafoveal DD'si (%)	51,89±3,90	54,14±3,20	0,003
YKP'nin perifoveal DD'si (%)	51,14±3,36	52,36±3,03	0,059
DKP'nin foveal DD'si (%)	38,97±5,89	41,22±7,29	0,179
DKP'nin parafoveal DD'si (%)	55,99±4,29	58,32±3,46	0,004
DKP'nin perifoveal DD'si (%)	53,83±6,34	70,76±8,28	0,001
FAZ alanı (mm ²)	0,255±0,068	0,257±0,101	0,953
KK akım alanı (mm ²)	2,127±0,109	2,101±0,097	0,166

KK: Koryokapillaris, COVID-19: Yeni koronavirüs hastalığı 2019, DKP: Derin kapiller pleksus, FAZ: Foveal avasküler zon, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, SS: Standart sapma, DD: Damar dansitesi
Anlamlı p değerleri (p<0,05) koyu renkle işaretlenmiştir.

için ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Yüzeysel parafoveal veya derin parafoveal kapiller pleksusun DD'sinde pnömoni varlığının etkisi yoktu (sırasıyla $p=0,124$ ve $p=0,071$), ancak derin perifoveal kapiller pleksusta DD, COVID-19 pnömonisi olan hastalarda anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p=0,040$). Yüzeysel parafoveal ve derin parafoveal kapiller pleksusun DD'si HK, HK + DMAH ve favipiravir alt grupları arasında farklılık göstermedi (sırasıyla $p=0,182$ ve $p=0,214$). Derin perifoveal kapiller pleksusun DD'si ise HK + DMAH alt grubunda HK alt grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p=0,020$). HK verilen 35 hasta ile favipiravir verilen veya tedavi verilmeyen 17 hasta karşılaştırıldığında, yüzeysel parafoveal, derin parafoveal veya derin perifoveal kapiller pleksus DD'leri arasında fark yoktu (sırasıyla $p=0,868$, $p=0,385$, $p=0,640$).

COVID-19 grubunda mikrovasküler değişiklikler ile sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi kullanılarak araştırıldı (Tablo 2). Derin parafoveal kapiller pleksusta DD ile ferritin düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi ($r=-0,532$, $p=0,013$). Derin perifoveal kapiller pleksusta DD ile CRP ve ferritin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0,445$, $p=0,023$ ve $r=-0,451$, $p=0,040$). COVID-19 tanısı ile OKTA görüntüleme arasında geçen süre ile yüzeysel veya derin kapiller pleksusta (DKP) parafoveal ve perifoveal DD'deki azalma arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tartışma

Retina mikrodolaşımının tutulumu önemlidir, çünkü retinal dolaşım bir son-arteriyel sistemdir, bu nedenle mikrovasküler komplikasyonların görme bozukluğuna neden olma potansiyeli vardır.²⁴ Çalışmamızda COVID-19 öyküsü olan hastalarda yüzeysel parafoveal, derin parafoveal ve derin perifoveal kapiller pleksusun DD'si azalmıştır (Tablo 1).

Benzer şekilde Turker ve ark.²⁵ COVID-19 öyküsü olan hastalarda üst ve nazal yüzeysel parafoveal kapiller pleksusta ve DKP'nin tüm kadrantlarında DD'nin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Ancak çalışmalarında kriteri sağlayan hastaları PCR negatifle döner dönmez değerlendirmişlerdir. Ayrıca, hastaların her iki gözünün de çalışmaya dahil edilmesi karışıklığa neden olan faktör olarak kabul edilebilir. Çalışmamızda COVID-19 tanısı ve muayenesi arasındaki süre 67 ile 86 gün arasında değişmektedir. Hasta grubumuzda DD'nin azalması, COVID-19'un uzun süreli mikrovasküler bozukluğa neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kaybedilen üç COVID-19 hastasının retina tabakalarında SARS-CoV-2 viral RNA tespit edilmiştir.²⁶ Başka bir hastanın iris ve trabeküler ağ dokusunda SARS-CoV-2'nin nükleokapsid protein antijenleri tanımlanmıştır.²⁷ SARS-CoV-2'nin ana patojenezinin viral spike proteini olan S proteini ile ACE2 reseptörü arasındaki etkileşim olduğu düşünülmektedir.²⁸ Bu nedenle retinada endotelial ACE2 ekspresyonu viral antijenler için olası bir hedefdir.^{29,30} Viral yükün hematojen yayılımı ACE2 reseptörlerinin yıkımına neden olabilir. Nörosensöriyel retina hücrelerinde ve retina damarlarında ACE2 ekspresyonunun azalması, nörovasküler otoregülasyonun bozulmasına neden olabilecek ve intraoküler lokal RAS üzerinden retina, retina pigment epiteli, koroid ve optik diskteki kan akımı düzenlenmesini etkileyebilecek enflamasyon ve oksidatif strese neden olabilir.^{31,32,33}

Yakın zamanda yayımlanan makalelerde COVID-19'un retina tabakalarındaki tromboembolik etkilerine vurgu yapılmıştır. Dış retina hasarı, akut maküler nöropati, parasantral akut orta makülopati ve santral retinal ven oklüzyonu bildirilmiştir.^{15,16,17,34} Yapılan bir meta-analizde, başvuru sırasında D-dimer düzeyinin $0,5 \mu\text{g/mL}$ 'den yüksek olmasının daha şiddetli seyreden hastalık ile ilişkili olduğu bulunmuştur.³⁵ Tromboembolik komplikasyonları önlemek ya

Tablo 2. COVID-19 grubunda laboratuvar bulguları ve COVID-19 tanısından itibaren geçen süre ile optik koherens tomografi anjiyografi parametreleri arasındaki ilişkinin Spearman korelasyon analizi

N=52	YKP'nin parafoveal DD'si	DKP'nin parafoveal DD'si	DKP'nin perifoveal DD'si
Lökosit	$r = -0,059$ $p = 0,776$	$r = 0,221$ $p = 0,277$	$r = 0,145$ $p = 0,481$
Lenfosit	$r = 0,225$ $p = 0,269$	$r = -0,077$ $p = 0,709$	$r = 0,026$ $p = 0,900$
CRP	$r = -0,170$ $p = 0,405$	$r = -0,233$ $p = 0,251$	$r = -0,445$ $p = 0,023$
LDH	$r = -0,049$ $p = 0,812$	$r = 0,080$ $p = 0,698$	$r = 0,036$ $p = 0,861$
Ferritin	$r = -0,175$ $p = 0,448$	$r = -0,532$ $p = 0,013$	$r = -0,451$ $p = 0,040$
D-dimer	$r = 0,090$ $p = 0,699$	$r = 0,249$ $p = 0,277$	$r = -0,036$ $p = 0,877$
COVID-19 tanısından itibaren geçen süre	$r = -0,023$ $p = 0,871$	$r = -0,019$ $p = 0,896$	$r = -0,085$ $p = 0,548$

CRP: C-reaktif protein, DKP: Derin kapiller pleksus, LDH: Laktat dehidrogenaz, YKP: Yüzeysel kapiller pleksus, DD: Damar dansitesi, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-19
Anlamlı p değerleri ($p<0,05$) koyu renkle işaretlenmiştir.

da tedavi etmek amacıyla antikoagülan ve antitrombosit ajanlar verilmiştir.^{36,37} Çalışmamızda 17 hasta DMAH profilaksisine ihtiyaç duymuştur. D-dimer düzeyinin daha yüksek olması ile mikrovasküler değişiklikler ilişkili bulunmasa da, derin perifoveal kapiller pleksusta DD, HK+DMAH alt grubunda HK alt grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,020$). Ayrıca, Guemes-Villahoz ve ark.³⁸ D-dimer düzeyi $0,5 \mu\text{g/mL}$ 'den yüksek olan hastalarda maküla DD'sinin daha düşük olduğunu saptamışlardır. Bu nedenle, mikroanjiyopati ve mikrotrombus için COVID-19 ile ilgili riskler, DD azalmasının altında yatan mekanizmayı açıklayabilir. Bir iskemi atağı sonrası reperfüzyon hasarı, mikrovasküler değişikliklerin sürmesinin bir başka açıklaması olabilir.³⁹

COVID-19 ile ilişkili sitokin fırtınası yaygın olarak kabul gören ve tedavi algoritmalarında ele alınan bir durumdur.^{40,41} Son zamanlarda yapılan çalışmalarda COVID-19 hastalarında papilloflebit, serpijinöz koroidit, akut viral retinit ve akut retina nekrozu gibi enflamatuvar bozukluklar bildirilmiştir.^{20,21,22,23} Çalışmamızda DKP'nin perifoveal DD'si ile CRP düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanırken ($r=-0,445$, $p=0,023$), DKP'nin hem parafoveal hem de perifoveal DD ile ferritin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu izlendi (sırasıyla $r=-0,532$, $p=0,013$ ve $r=-0,451$, $p=0,040$). Hazar ve ark.⁴² COVID-19'dan iyileşen hastaların beyaz küre ve nötrofil sayıları ile DD değerlerinin negatif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Bu nedenle, hiperenflamatuvar bir durum endotel disfonksiyonu üzerinden retinal mikrodolaşımda DD'nin azalmasına neden olabilir. Oküler dokularda damarlanma ve endotelial ACE2 ekspresyonunun yüksek olduğu göz önüne alındığında lokal vaskülit DD'yi azaltabilir.⁴³

Şiddetli COVID-19 pnömonisi ile hastaneye yatırılan 46 hastanın gözlerinin incelendiği kesitsel bir çalışmada, bir fırsatçı koryoretinal enfeksiyon dışında retina patolojisinin olmadığı gösterilmiştir.⁴⁴ Çalışmamızda pnömoni varlığında perifoveal DKP'nin DD'sinin anlamlı derecede düşük olduğunu bulduk ($p=0,040$). Bildiğimiz kadarıyla, toplum veya hastane kaynaklı pnömoninin retinal damarlar üzerindeki olası etkileri hakkında daha önce yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Daha önce yapılan OKTA çalışmalarında uzun süreli HK tedavisinin DD'de azalma ve FAZ'da büyüme ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^{45,46} Ancak bu hastalarda kronik romatolojik hastalıklar mevcuttu ve 5 yıldan uzun süre immünomodülatör tedavi kullanmaları gerekmekteydi. Çalışmamızda hastaların hiçbirinde komorbidite yoktu. HK tedavisini 5-10 gün süreyle almışlardı ve Kruskal-Wallis analizinde HK alan ve almayan hastalar arasında fark yoktu. Şu an için, COVID-19 hastalarında HK ilişkili retina toksisitesi hakkındaki veriler tutarlı değildir.⁴⁷

Özetlemek gerekirse, çalışmamız, başlangıçta herhangi bir komorbidite olmamasına rağmen COVID-19 geçiren hastaların retinal mikrodolaşımda azalma olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler pnömoni varlığı, CRP ve ferritin düzeylerinin yüksek olması ve DMAH tedavisine gereksinim ile ilişkili olabilir. DD'de azalma, SARS-CoV-2'nin ACE2 ile ilişkili vasküler tropizm, intraoküler RAS disregülasyon, tromboza yatkınlık, reperfüzyon hasarı ve enflamasyona bağlı olarak gelişebilir. Bu

teorilerin oküler ve vasküler tutulumun patogenezindeki rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılıklarını belirtmek isteriz. Virüsün yayılmaya devam etmesi nedeniyle, aktif COVID-19 enfeksiyonu olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik. Kısıtlı klinik işgücü nedeniyle, nispeten küçük bir örneklem ile çalışmamızı gerçekleştirdik. Karışıklığa neden olabilecek bir diğer faktör ise COVID-19 şiddetinin heterojen olmasıdır. Örneklem küçük olması nedeniyle hastalık şiddeti, sistemik belirteçler, farklı tedavi seçenekleri ve OKTA parametreleri arasındaki ilişkileri tam olarak analiz edemedik. Ayrıca çalışmamız kesitsel bir çalışma niteliğindedir. Sonuç olarak, bu değişikliklerin ne kadar süre belirgin olacağı belirsizliğini korumaktadır. Alt grupların post-hoc analizinin yapıldığı büyük ölçekli prospektif kohort çalışmaları, COVID-19'un vasküler etkisini anlamaya yardımcı olabilir. Diğer taraftan sağlıklı bir kontrol grubunun varlığı, sistemik karışıklığa neden olan faktörlerin az olması ve diğer gözlerin çalışmaya dahil edilmemesi çalışmamızın güçlü yönleri olarak kabul edilebilir.

Sonuç

Çalışmamızda COVID-19'dan iyileşen hastalarda parafoveal yüzeysel kapiller pleksusta ve hem parafoveal hem de perifoveal DKP'de DD daha düşüktü. Pnömoni varlığı, DMAH profilaksisi ihtiyacı, CRP ve ferritinde artış, bu değişikliklerle ilişkili olabilir. Bu mikrovasküler değişikliklerin klinik önemini değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay tarihi: 17 Temmuz 2020, sayı: 92001). Çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine uyulmuştur.

Hasta Onamı: Yazılı ve sözlü aydınlatılmış onam, çalışmaya katılan tüm katılımcılardan alınmıştır. Katılımcılar verilerinin yayınlanmasına rıza göstermişlerdir.

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

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Y.Ç., O.K., Konsept: A.Y.Ç., O.K., D.U., Dizayn: A.Y.Ç., O.K., D.U., Veri Toplama veya İşleme: A.Y.Ç., O.K., Analiz veya Yorumlama: A.Y.Ç., O.K., D.U., Literatür Arama: A.Y.Ç., O.K., Yazan: A.Y.Ç., O.K., D.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. 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.

2. Romano MR, Montericchio A, Montalbano C, Raimondi R, Allegrini D, Ricciardelli G, Angi M, Pagano L, Romano V. Facing COVID-19 in Ophthalmology Department. *Curr Eye Res.* 2020;45:653-658.
3. Chen X, Yu H, Mei T, Chen B, Chen L, Li S, Zhang X, Sun X. SARS-CoV-2 on the ocular surface: is it truly a novel transmission route? *Br J Ophthalmol.* 2021;105:1190-1195.
4. Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ.* 2020;371:m3862.
5. Ma D, Chen CB, Jhanji V, Xu C, Yuan XL, Liang JJ, Huang Y, Cen LP, Ng TK. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea. *Eye (Lond).* 2020;34:1212-1219.
6. Sun Y, Liu L, Pan X, Jing M. Mechanism of the action between the SARS-CoV S240 protein and the ACE2 receptor in eyes. *Int J Ophthalmol.* 2006;6:783-786.
7. Holappa M, Valjakka J, Vaajanen A. Angiotensin(1-7) and ACE2, "The Hot Spots" of Renin-Angiotensin System, Detected in the Human Aqueous Humor. *Open Ophthalmol J.* 2015;9:28-32.
8. Reichhart N, Figura A, Skosyrski S, Strauß O. Control of the retinal local RAS by the RPE: An interface to systemic RAS activity. *Exp Eye Res.* 2019;189:107838.
9. Tao L, Qiu Y, Fu X, Lin R, Lei C, Wang J, Lei B. Angiotensin-converting enzyme 2 activator diminazene aceturate prevents lipopolysaccharide-induced inflammation by inhibiting MAPK and NF-κB pathways in human retinal pigment epithelium. *J Neuroinflammation.* 2016;13:35.
10. Fletcher EL, Phipps JA, Ward MM, Vessey KA, Wilkinson-Berka JL. The renin-angiotensin system in retinal health and disease: Its influence on neurons, glia and the vasculature. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29:284-311.
11. Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Qin Y, Xiao K, Zhang H, Sun X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol.* 2020;98:e951-e959.
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. 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.
14. Brandão-de-Resende C, Diniz-Filho A, de Almeida Brito F, Vasconcelos-Santos DV. SARS-CoV-2 and COVID-19 for the ophthalmologist. *Clin Exp Ophthalmol.* 2021;49:70-80.
15. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, Staurenghi G. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:1290-1292.
16. Walinjar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68:2572-2574.
17. Gascon P, Briantais A, Bertrand E, Ramtohl P, Comet A, Beylerian M, Sauvan L, Swiader L, Durand JM, Denis D. Covid-19-Associated Retinopathy: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:1293-1297.
18. Monferrer-Adsuara C, Castro-Navarro V, González-Girón N, Remolá-Sargues L, Ortiz-Salvador M, Montero-Hernández J, Cervera-Talet E. A case of bilateral unusual retinal hemorrhages in a COVID-19 patient. *Eur J Ophthalmol.* 2020;1120672120984381.
19. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, Veiga GLD, Fonseca FLA, Lima VL, Abucham-Neto JZ. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol.* 2022;106:102-105.
20. Insausti-García A, Reche-Sainz JA, Ruiz-Arranz C, López Vázquez Á, Ferro-Osuna M. Papillophlebitis in a COVID-19 patient: Inflammation and hypercoagulable state. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32:NP168-NP172.
21. Providência J, Fonseca C, Henriques F, Proença R. Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: A new immunological trigger? *Eur J Ophthalmol.* 2022;32:NP97-NP101.
22. Liu L, Cai D, Huang X, Shen Y. COVID-2019 Associated with Acquired Monocular Blindness. *Curr Eye Res.* 2021;46:1247-1250.
23. Gupta A, Dixit B, Stamoulas K, Akshikar R. Atypical bilateral acute retinal necrosis in a coronavirus disease 2019 positive immunosuppressed patient. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32:NP94-NP96.
24. 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.
25. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. *Can J Ophthalmol.* 2021;56:83-87.
26. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss HP, Berneking L, Spitzer MS, Schultheiss M. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:721-725.
27. Yan Y, Diao B, Liu Y, Zhang W, Wang G, Chen X. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Nucleocapsid Protein in the Ocular Tissues of a Patient Previously Infected With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Ophthalmol.* 2020;138:1201-1204.
28. Douglas KAA, Douglas VP, Moschos MM. Ocular Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Critical Review of Current Literature. *In Vivo.* 2020;34:1619-1628.
29. Lovren F, Pan Y, Quan A, Teoh H, Wang G, Shukla PC, Levitt KS, Oudit GY, Al-Omran M, Stewart DJ, Slutsky AS, Peterson MD, Backx PH, Penninger JM, Verma S. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;295:H1377-384.
30. Zhang YH, Zhang YH, Dong XF, Hao QQ, Zhou XM, Yu QT, Li SY, Chen X, Tengbeh AF, Dong B, Zhang Y. ACE2 and Ang-(1-7) protect endothelial cell function and prevent early atherosclerosis by inhibiting inflammatory response. *Inflamm Res.* 2015;64:253-260.
31. Mavi Yildiz A, Ucan Gunduz G, Yalcinbayir O, Acet Ozturk NA, Avci R, Coskun F. SD-OCT assessment of macular and optic nerve alterations in patients recovered from COVID-19. *Can J Ophthalmol.* 2022;57:75-81.
32. Senanayake Pd, Drazba J, Shadrach K, Milsted A, Rungger-Brandle E, Nishiyama K, Miura S, Karnik S, Sears JE, Hollyfield JG. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3301-3311.
33. Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH, de Jong TV, Paul M, Mullins JJ, Schalekamp MA, Ganten D. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol.* 1996;80:159-163.
34. Zago Filho LA, Lima LH, Melo GB, Zett C, Farah ME. Vitritis and Outer Retinal Abnormalities in a Patient with COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28:1298-1300. Retraction in: *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29:1035.
35. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020;195:219-225.
36. Sinha N, Balayla G. Hydroxychloroquine and COVID-19. *Postgraduate Medical Journal.* 2020;96:550-555.
37. Lu CC, Chen MY, Lee WS, Chang YL. Potential therapeutic agents against COVID-19: What we know so far. *J Chin Med Assoc.* 2020;83:534-536.
38. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Donate-López J, Martín-Sánchez FJ, Porta-Etessam J, López-Guajardo L, Martín JLR, González-Armengol JJ, García-Feijóo J. Reduced retinal vessel density in COVID-19 patients and elevated D-dimer levels during the acute phase of the infection. *Med Clin (Barc).* 2021;156:541-546.
39. Abrishami M, Hassanpour K, Hosseini S, Emamveridian Z, Ansari-Astaneh MR, Zamani G, Gharib B, Abrishami M. Macular vessel density reduction in patients recovered from COVID-19: a longitudinal optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260:771-779.
40. Langer-Gould A, Smith JB, Gonzales EG, Castillo RD, Figueroa JG, Ramanathan A, Li BH, Gould MK. Early identification of COVID-19 cytokine storm and treatment with anakinra or tocilizumab. *Int J Infect Dis.* 2020;99:291-297.

41. Mélo Silva Júnior ML, Souza LMA, Dutra REMC, Valente RGM, Melo TS. Review on therapeutic targets for COVID-19: insights from cytokine storm. *Postgrad Med J*. 2021;97:391-398.
42. Hazar L, Karahan M, Vural E, Ava S, Erdem S, Dursun ME, Keklikçi U. Macular vessel density in patients recovered from COVID 19. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021;34:102267.
43. Aiello F, Gallo Afflitto G, Mancino R, Li JO, Cesareo M, Giannini C, Nucci C. Coronavirus disease 2019 (SARS-CoV-2) and colonization of ocular tissues and secretions: a systematic review. *Eye (Lond)*. 2020;34:1206-1211.
44. Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, Visioli G, d'Ettorre G, Mastroianni CM, Pugliese F, Lambiase A, Gharbiya M. Retinal involvement and ocular findings in COVID-19 pneumonia patients. *Sci Rep*. 2020;10:17419.
45. Ozek D, Onen M, Karaca EE, Omma A, Kemer OE, Coskun C. The optical coherence tomography angiography findings of rheumatoid arthritis patients taking hydroxychloroquine. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29:532-537.
46. Forte R, Haulani H, Dyrda A, Jürgens I. Swept source optical coherence tomography angiography in patients treated with hydroxychloroquine: correlation with morphological and functional tests. *Br J Ophthalmol*. 2021;105:1297-1301.
47. Nicolò M, Ferro Desideri L, Bassetti M, Traverso CE. Hydroxychloroquine and chloroquine retinal safety concerns during COVID-19 outbreak. *Int Ophthalmol*. 2021;41:719-725.