T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 HASTALARINDA OKÜLER BULGULARIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esra Akın Çakır

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, FATİH SULTAN MEHMET SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 HASTALARINDA OKÜLER BULGULARIN OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ VE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Esra Akın Çakır

Prof. Dr. Banu Açıkalın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, fikir ve tecrübeleriyle iyi bir insan ve iyi bir göz hekimi olma yolunda bana ışık tutan, hepimize anne şefkatiyle yaklaşarak arkamızda duran ve hata yaptığımızda bize doğru yolu gösteren, ahlaki açıdan örnek aldığım, klinik idari ve eğitim sorumlumuz, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Banu Açıkalın'a emekleri için sonsuz teşekkür ederim.

Klinikteki eğitim sürecim boyunca bilgi, becerileriyle eğitimimde katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Sevda Aydın Kurna' ya ve Prof. Dr. Yelda Özkurt'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, Op. Dr. Suat Fazıl Akı'ya, Doç. Dr. Meryem Güler Alış'a, Doç. Dr. Abdulkadir Alış'a, Op. Dr. Neslihan Sevimli'ye, Op. Dr. Ayşe Sönmez'e, Op. Dr. Sibel Aksoy'a, Op. Dr. Eda Asılyazıcı'ya, Op. Dr. Ayşe Ergin'e, Op. Dr. Ümit Çallı'ya, Op. Dr. Gökhan Demir'e, Op. Dr. Meltem Güzin Altınel'e, ayrıca tezimi yazmamda büyük katkısı olan Op. Dr. Fatih Bilgehan Kaplan'a,

Tezimin oluşumundaki katkılarından dolayı Doç. Dr. Ahmet Vural ve Uzm. Dr. Ahmet Nedim Kahraman' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, pek çok şey paylaştığım ve yetişmemde büyük emekleri olan, asistan arkadaşlarıma;

Yaşamım boyunca attığım her adımda arkamda duran, beni destekleyen ve bugünleri görmeme vesile olan aileme;

İyi günde kötü günde her zaman yanımda olan, yol arkadaşım, değerli eşim Tolga'ya, içimdeki tatlı kıpırtılarıyla bu dönemde bana ilham olan doğacak minik meleğime;

ve üzerimde emeği geçen herkese minnettarım ve teşekkür ederim…

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER ii
TABLOLAR DİZİNİ iv
ŞEKİLLER DİZİNİ v
GRAFİKLER DİZİNİ vi
SİMGELER VE KISALTMALAR vii
ÖZET 9
EVALUATION OF OCULAR FINDINGS IN COVID-19 PATIENTS WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY 11
ABSTRACT 11
1. GİRİŞ VE AMAÇ 13
2. GENEL BİLGİLER 16
2.1. Retina Anatomisi ve Histolojisi 16
2.2. Santral Retina Anatomi ve Histolojisi 16
2.3. Periferik Retina Anatomi ve Histolojisi 17
2.4. Retinanın Yapısal Elemanları ve Tabakaları 17
2.5. Retina Pigment Epiteli 18
2.7. Koroid Anatomisi ve Histolojisi 19
2.8. COVID-19 Hastalığı 21
2.9. Virüs Yapısı ve Sınıflaması 21
2.10. Virüs Epidemiyolojisi 24
2.11. SARS-CoV-2 25
2.12. COVID-19 Patogenezi 26
2.13. SARS-CoV-2 varyantları 28
2.14. Klinik Özellikler 28
2.15. Tespit Yöntemleri 30
2.16. Laboratuvar Bulguları 32
2.17. Görüntüleme Bulguları 32

2.18. COVID-19 Vaka Tanımı 33
2.19. Tedavi 34
2.1. Oksijen tedavisi 34
2.2. Antikoagülasyon tedavisi 34
2.3. Steroid tedavisi 34
2.4. Antiviral tedavi 34
2.5. Monoklonal antikor tedavisi 35
3.20 Bağışıklama ve Önleme 37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 39
3.1 Hastaların Değerlendirilmesi 39
3.2 Optik Koherens Tomografi ile Görüntü İşleme 41
3.3 Renkli Doppler Ultrasonografi ile Görüntü İşleme 44
3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ 46
4. BULGULAR 47
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇLAR 63
KAYNAKLAR 64

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: COVID-19 enfeksiyonunun klinik sunumunun (a): (73);(b): (75);(c): (76) çalışmalarında tespit edilen oranlarını gösteriyor. 30

Tablo 2: Önerilen Tedavilerin Özeti. (88) kaynağından uyarlanmıştır. 36

Tablo 3: Olguların klinik ve demografik özellikleri 47

Tablo 4: Olguların OKT Bulguları. RSLT-Retina Sinir Lifi Tabakası. 48

Tablo 5: Olguların Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları. Doppler USG-Doppler Ultrasanografi ; SRA-Santral Retinal Arter; PSA-Posterior Siliyer Arter; PSV(peak sistolic velocity)-maksimum sistolik hız; EDV (end diastolic velocity)-diyastol sonu hızı; RI(resistive index)-direnç indeksi. 50

Tablo 6: Covid-19 Hastalığı ve Oküler Bulguların Lojistik regresyon analizi 51

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Foveanın kesit görüntüsü 18
Şekil 2: Sağlıklı bir hastanın sağ gözünün renkli fundus görüntüsü 21
Şekil 3: Koronavirüslerin sınıflaması (29) kaynağından uyarlanmıştır. 22
Şekil 4: SARS-CoV-2 virüs yapısı (4)kaynağından uyarlanmıştır. 23
Şekil 5: SARS-CoV-2'nin S Proteininin şematik yapısı(A) ve ACE2 reseptörüne bağlanması(B) (59) 26
Şekil 6: SD- OKT taramasında sağlıklı bir sağ gözün retina katmanları. DNT-dış nükleer tabaka; DPT-dış pleksiform tabaka; DLM-dış limitan membran; INT-iç nükleer tabaka; IPT-iç pleksiform tabaka; GHT-gangliyon hücre tabakası; RSLT-retina sinir lifi tabakası; ILM-iç limitan membran; RPE-retina pigment epiteli; IS-DS/EZ-iç segment-dış segment/elipsoid bölge; IZ-interdijitasyon bölgesi. kaynağından uyarlanmıştır. 41
Şekil 7: Sağ gözün ETDRS sistemine göre belirlenmiş 9 retinal bölgenin şematize edilmesi. S-santral makula bölgesi, İN-iç nazal sektör , İT-iç temporal sektör, İÜ:-iç üst sektör, DN-dış nazal sektör, DT-dış temporal sektör, DÜ-dış üst sektör, DA-dış alt sektör. 42
Şekil 8: Kontrol grubundaki bir olgumuzun OKT-DISC MAP çekim modunda RSLT analizi 43
Şekil 9: Çalışma grubundaki bir olgumuzun sol gözünün EDI-OKT taramasında fovea altı koroid ölçümü 44
Şekil 10: Doppler Prensibi. (97) kaynağından uyarlanmıştır. 45

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1: Çalışma grubu (Grup 1) ve kontrol grubu (Grup 2)'nin OKT bulgularının grafik üzerinde gösterilmesi 49

SİMGELER VE KISALTMALAR

APC: Antijen sunucu hücre

aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BT: Bilgisayarlı tomografi

CDU: Color doppler ultrasonography

CIC: COVID-19 kaynaklı pıhtılaşma bozukluğu

CMT: Central macular thickness

CRP: C-reaktif protein

DIC: Yaygın damar içi pıhtılaşma

DLM: Dış limitan membran

DNT: Dış nükleer tabaka

DPT: Dış pleksiform tabaka

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EDI-OKT: Enhanced-depth imaging (gelişmiş derinlikli görüntüleme) optik koherens tomografi

EDV: End diastolic velocity (diyastol sonu akım hızı)

EİDGK: En iyi düzeltilmiş görme keskinliği

ELISA: Enzim bağlantılı immünosorbent testleri

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

ETDRS: Diyabetik Retinopati erken tedavi çalışması

FDA: Food and drug administration

FMF: Ailevi akdeniz ateşi

HCoV: İnsan koronavirüsü

HE: Hemaglutinin esteraz

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

IgG: İmmunglobulin G

IgM: İmmunglobulin M

IL: İnterlokin

ILM: İç limitan membran

INT: İç nükleer tabaka

IPT: İç pleksiform tabaka

IS-DS/EZ: İç segment-dış segment/elipsoid bölge

IZ: İntedijitasyon bölgesi

MERS-CoV: Orta doğu solunum sendromu koronavirüsü

mRNA: Mesenger ribonükleik asit

OA: Oftalmik arter

OCT: Optic coherens tomografi

OKT: Optik koherens tomografi

OKT-A: Optik koherens tomografi anjiografi

OUAS: Obstruktif uyku apne sendromu

PSA: Posterior siliyer arter

PSV: Peak sistolic velocity (tepe sistolik akım hızı)

PT: Protrombin zamanı

RDU: Renkli doppler ultrasonografi

RI: Rezistive index (rezistif indeks)

RNFL: Retinal nerve fiber layer

RPE: Retina pigment epiteli

RSLT: Retina sinir lifi tabakası

SARS-CoV: Şiddetli akut solunum sendromu koranavirüsü

SD-OKT: Spektral Domain optik koherens tomografi

SMK: Santral makula kalınlığı

SRA: Santral retinal arter

TNF: Tümör nekrozis faktör

ÖZET

Amaç

Çalışmamızın amacı 2019 yılında ortaya çıkıp dünya çapında çok sayıda morbidite ve mortaliteye sebep olan COVID-19 hastalığının sebep olduğu oküler bulguların renkli doppler ultrasonografi (RDU) ve optik koherens tomografi (OKT) ile inceleyerek patofizyolojisi halen tam aydınlatılamamış bu hastalığın oküler yapı üzerine etkisini sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmalı olarak değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem

Prospektif açık vaka-kontrol kesitsel klinik araştırma olarak tasarlanan çalışmamızda Pandemi ve Yoğun Bakım servisinde Mayıs 2021 ile Ekim 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi görüp taburcu olan ve taburculuğundan en fazla 3 ay süre geçen dahil etme kriterlerine uyan 35 hastanın 70 gözü ile yaş ve cinsiyet uyumlu, kontrol grubu kriterlerine uyan 29 sağlıklı gönüllünün 58 gözü çalışmaya dahil edildi. Hastaların ayrıntılı anamnezi ve oftalmolojik muayene bulguları, fundus renkli resmi, OKT görüntüleri ve RDU oküler kan akış parametreleri kaydedilerek sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmamıza 64 hastanın 128 gözü dahil edildi. Bunlardan hastanemizde son 3 ay içinde COVID-19 sebebiyle yatarak tedavi görüp taburcu olan 35 hastanın 70 gözü çalışma grubunu (Grup 1) oluştururken, kontrol grubu kriterlerine uyan 29 sağlıklı gönüllünün 58 gözü Grup 2'yi oluşturdu. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, görme keskinliği, göz içi basıncı, santral kornea kalınlığı ve aksiyel uzunluk açısından anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$).

OKT ölçümlerinde çalışma grubunda koroid kalınlığı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0,05$), retina sinir lifi tabakası (RSLT) ortalama kalınlığı ile RSLT üst yarı ve alt yarı kalınlığı kontrol grubunda çalışma grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$). Santral makula kalınlığı (SMK) ile makula alt yarı RSLT ölçümlerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Makula üst yarı RSLT kalınlığı ise kontrol grubunda çalışma grubundan daha yüksek saptanmış ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Grupların RDU ile ölçülen santral retinal arterin (SRA) tepe sistolik hız (PSV), diyastol sonu hızı (EDV) ve rezistif indeks (RI) parametreleri ile posterior siliyer arterin (PSA) EDV parametrelerinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). PSA'in PSV ve RI değeri ise Grup 1'de Grup 2'den istatiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).

Lojistik regresyon analizinde COVID-19 hastalığı geçirmiş olma ile koroid kalınlığı arasında pozitif, RSLT ortalama kalınlığı arasında negatif ilişki saptandı. Cinsiyet ile COVID-19 hastalığı arasında ilişki saptanmazken yaş ile pozitif ilişki saptanmıştır.

Sonuç

Çalışmamızda COVID-19 hastalarında SMK ve makula alt yarı RSLT kalınlığı ile SRA RDU parametreleri ve PSA-EDV değerleri kontrol grubu ile benzerken, koroid kalınlığı kontrol grubuna göre yüksek, RSLT kalınlığı ise tüm kadranlarda kontrol grubuna göre düşük saptandı. Bu sonuçlar halen devam etmekte olan COVID-19 salgınında hastalığa bağlı oküler yapının da etkilendiğini ve oküler bulguların erken tanıması ile çeşitli morbiditelerin önüne geçilebileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler

COVID-19 hastalığı, Optik Koherens Tomografi, Renkli Doppler Ultrasonografi

EVALUATION OF OCULAR FINDINGS IN COVID-19 PATIENTS WITH OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY AND COLOR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY

ABSTRACT

Aim

The aim of our study was to examine the ocular findings caused by the COVID-19 disease, which emerged in 2019 and caused a large number of morbidity and mortality worldwide, with color doppler ultrasonography (CDU) and optical coherence tomography (OCT), the pathophysiology of which has not been fully elucidated yet compare with the group.

Patients and Methods

In our study, which was designed as a prospective open case-control cross-sectional clinical study, 70 eyes of 35 patients who were hospitalized in the Pandemic and Intensive Care Service between May 2021 and October 2021 and met the inclusion criteria, who were discharged for a maximum of 3 months, were age and gender matched. 58 eyes of 29 healthy volunteers who met the criteria of the control group were included in the study. Detailed anamnesis and ophthalmological examination findings of the patients, fundus color picture, OCT images and RDU ocular blood flow parameters were recorded and compared with healthy controls.

Results

128 eyes of 64 patients were included in our study. Of these, 70 eyes of 35 patients who were hospitalized and discharged due to COVID-19 in our hospital in the last 3 months constituted the study group (Group 1), while 58 eyes of 29 healthy volunteers who met the criteria of the control group formed Group 2. There was no significant difference between the two groups in terms of age, gender, visual acuity, intraocular pressure, central corneal thickness and axial length ($p<0.05$).

In OCT measurements, choroidal thickness was found to be significantly higher in the study group than in the control group ($p<0.05$), while the mean retinal nerve fiber layer (RNFL) and upper and lower half thickness of the RNFL were significantly higher in the control group compared to the study group ($p<0, 05$). There was no significant difference between the two groups in the measurements of central macular thickness (CMT) and lower half of the macular RNFL ($p>0.05$). The

upper half RNFL thickness of the macula was higher in the control group than in the study group, and this difference was statistically significant ($p<0.05$).

There was no significant difference between the groups in the central retinal artery (SRA) peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) and resistive index (RI) parameters measured by RDU, and the EDV parameters of the posterior ciliary artery (PSA) between the groups ($p>0,05$). The PSV and RI values of PSA were found to be statistically significantly higher in Group 1 than in Group 2 ($p<0.05$).

In the logistic regression analysis, a positive correlation was found between having had a COVID-19 disease and choroidal thickness, and a negative correlation was found between the mean RNFL thickness. While no relationship was found between gender and COVID-19 disease, a positive relationship was found with age.

Conclusion

In our study, CMT and macular lower half RNFL thickness, SRA RDU parameters and PSA-EDV values were similar to the control group, while choroidal thickness was found to be higher than the control group and lower RNFL thickness in all quadrants in our study in COVID-19 patients. These results show that the ocular structure due to the disease is also affected in the ongoing COVID-19 epidemic and various morbidities can be prevented by early recognition of ocular findings.

Keywords

COVID-19 disease, Optical Coherence Tomography, Color Doppler Ultrasonography

1. GİRİŞ VE AMAÇ

COVID-19, 2019 yılının Aralık ayında Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkan ve daha sonra milyonlarca insanı etkileyerek dünya çapında 200'den fazla ülkeye yayılan şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2'nin (SARS-CoV 2) neden olduğu bir hastalıktır (1). SARS-CoV-2 enfeksiyonu asemptomatik olabilir veya hastalığın seyri hafif grip benzeri semptomlardan hayatı tehdit eden komplikasyonlara kadar değişebilir. Öncelikli etkilerini solunum sisteminde gösteren SARS-CoV-2 virüsü damlacıkla veya doğrudan temasla solunum yoluyla vücuda girip bireyler arasında hızlıca yayılabilmektedir (2).

SARS-CoV-2 virüsü vücuda girdiğinde solunum epitelinde var olan anjiotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) reseptörlerine yapışması hastalığın patogenezini başlatır. Reseptör etkileşimi sonrası solunum sistemindeki immün hücrelerden aşırı miktarda sitokin salınımı akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ve daha sonraki aşamada diğer sistemleri de etkileyerek çoklu organ yetmezliğine ve ölüme neden olabilmektedir (3). Genel olarak, COVID-19'un klinik semptomları spesifik olmasa da yaygın semptomlar arasında ateş, öksürük ve yorgunluk ve kas ağrısı bulunur. Ateş baskın semptom olarak kabul edilmesine rağmen her zaman bulunmaz. Diğer semptomlar arasında baş ağrısı, balgam üretiminde artış, diyare yer alır. Hastalar normal veya düşük beyaz kan hücresi sayımı, lenfopeni, uzamış tromboplastin aktivasyon süresi ile trombositopeni ve yüksek C-reaktif protein seviyesi gibi laboratuvar bulguları gösterebilir. Ateş, lenfositlerde ve beyaz kan hücrelerinde azalma, radyolojik görüntülerde yeni pulmoner infiltratların varlığı ve üç günlük antibiyotik tedavisinden sonra semptomlarda düzelme olmaması, COVID-19 şüphesi olan hastaları teşhis etmenin yaygın yollarıdır. Ancak klinik şüphe varlığında mutlaka üst solunum yolu örneklerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testi ile virüsün varlığının gösterilmesi önerilmektedir (4).

SARS-CoV-2 virüsü, vakaların %80'inde hafif ile orta şiddette hastalığa neden olan COVID-19 hastalığına neden olur. Yaşlılar ve ek hastalığı olan risk altındaki kişiler arasında yaşa bağlı ölüm oranında önemli bir artış görülürken, genç ve sağlıklı bireylerde bu oran <%0,5'tir. Ancak hastaneye yatmayı gerektiren şiddetli COVID-19 hastalarının yanı sıra hastaneye yatırılmayan hafif COVID-19 vakalarının da uzun vadeli sağlık sorunlarının bulunabildiği bildirilmiştir. COVID-19 şüphesi olan hastalar hastaneye başvurduğunda izole edilip hastalardan RT-PCR ile tespit edilmek üzere SARS-CoV-2 RNA varlığı açısından numune örnekleri alınır. Görüntüleme tanı için şart olmasa da hastalığın ciddiyetini ve tedavi ihtiyacını belirlemek için sıklıkla başvurulan bilgisayarlı tomografi (BT) taramalarında en sık periferik buzlu cam opasitesi ve bilateral yama şeklinde infiltratlar izlenir. Hastaneye yatış endikasyonu olan hastalar ihtiyaçlarına ve risklerine göre oksijen tedavisi, antikoagülasyon tedavisi, steroidler, antiviraller veya özel endikasyonlarda immünosupresif ilaçlar ile tedavi edilir. Plazma tedavisi ve monoklonal antikorların, çoğunlukla ciddi bağışıklığı baskılanmış hastalarda tedavide sınırlı bir rolü vardır. Uzun süreli sekelleri olan hastalar, COVID-19 sonrası bir poliklinikte değerlendirilmelidir. En sık bildirilen uzun süreli semptomlar arasında bilişsel bozukluk, nefes darlığı, koku ve tat kaybı ve zihinsel ve fiziksel yorgunluğun yanı sıra diğer organ sistemlerinden de geniş bir semptom yelpazesi bildirilmektedir (5).

SARS-CoV-2 sadece solunum sistemini etkilemekle kalmayıp aynı zamanda gastrointestinal, kardiyovasküler, nörolojik, oküler, olfaktör, kardiyak, renal, hepatik ve hematolojik sistem tutulumuna, tat alma disfonksiyonuna ve Kawasaki benzeri hastalık gibi cilt lezyonlarına da neden olabilmektedir. SARS-CoV-2 enfeksiyonu uzun dönem etkilerinde immün düzensizlik, hiperinflamasyon, endotel hücre hasarı ve artmış tromboz sonucu oluşan vasküler sistem hasarı rol oynamaktadır. Bu etkilerin başlamasından sorumlu olan ACE-2 reseptörü, SARS-CoV-2 için konak hücrede anahtar hücre yüzey reseptörü görevi görür. ACE-2 reseptörleri solunum yolu dışında birçok dokunun vasküler endotelyal hücrelerinde bulunduğu gibi retina, siliyer cisim ve koroidde de bulunmaktır (6). Ayrıca SARS-CoV-2 virüs RNA'sının gözyaşı ve retina biyopsilerinde varlığı birçok çalışmada gösterilmiş (7) ve çalışmalarda COVID-19 enfeksiyonunun gözün farklı kısımlarını etkilediğini konjonktivit ve ön üveit gibi

ön segment patolojilerinden retinit ve optik nörit gibi görmeyi tehdit eden arka segment patolojilerine kadar çeşitli oküler bulgular sergileyebildiği bildirilmiştir (8). Ek olarak, COVID-19 hastalarında retinal vasküler oklüzyon ve retinal iskemi ile ilişkili pamuk yünü eksüdaları gibi patolojik retinal vasküler muayene bulgularının izlendiği çeşitli yayınlar vardır (7). Patogenezde yer alan enflamasyon ve trombotik süreçlerle oluşan vasküler sistem hasarı retrobulber hemodinamik yapıların yanı sıra kanlanması yüksek olan koroid ve retina yapısını da etkilemesi beklenmektedir (6).

Bu çalışmadaki amacımız halen toplumsal sağlık sorunu olan COVID-19 hastalığının sebep olduğu oküler ve retrobulber hemodinamik yapıdaki değişiklikleri OKT ve RDU ile değerlendirmek ve hastalığın sebep olabileceği oftalmolojik patolojiler hakkında bilgi sahibi olarak bu konuda gerekli önlem ve tedavileri uygulayıp hastalığa bağlı morbiditeleri azaltmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Retina Anatomisi ve Histolojisi

Retina, embriyolojik olarak optik vezikülün distalindeki nöral ektodermin invajinasyonu sonucu gelişir. Embriyonel gelişimin ilk ayında optik vezikül yüzey ektodermine yaklaşır ve lens vezikülü ortaya çıkmaya başlar. Bu olayla eş zamanlı olarak optik vezikülün de kendi içine gömülmesi sonucu ikincil optik vezikül oluşur. İkincil optik vezikülün dış kısmı retina pigment epitelini, iç kısmı ise nörosensoryel retinayı oluşturmaktadır(9).

Gözün sinir tabakası olup arka dörtte üçlük iç yüzeyi örten retinanın kalınlığı optik disk yakınında 0,56 mm, fovea kenarında 0,23-0,25 mm, ekvatorda 0,18 mm ve ora serratada 0,11 mm olup en ince olduğu nokta foveadır. Buradaki kalınlığı 0,10 mm'dir. Retinanın dış yüzeyi koroidin Bruch zarıyla, iç yüzeyi vitreusla temastadır. Retina optik disk kenarı ve ora serratada sıkı yapışıklık gösterirken; pigment epiteline yapışıklığı çok zayıftır(10). Retina periferde ve santralde anatomik ve histolojik açıdan değişiklikler içerir.

2.2.Santral Retina Anatomi ve Histolojisi

İki temporal retina damar arkadları arasında kalan 5-6 mm çaptaki retina bölgesine santral makula bölgesi adı verilmektedir. Retinanın bu bölgesinde periferik retinadakinin aksine birden fazla gangliyon hücre tabakası bulunmaktadır. Fovea santral retinanın merkezinde çapı optik diskle benzer olarak 1,5 mm olan çukurluk alanıdır. Bu alanın merkezindeki 0,35 mm çaptaki kısım ise foveoladır. Bu kısım renkli ve keskin görmeden sorumlu olup retinanın en ince kısmıdır. Histolojik olarak sadece müller hücreleri ile kon hücrelerini barındırıp, ganglion hücresi içermez. Foveolanın merkezinde umbo adı verilen bir çukurluk bulunur. Foveoa merkezindeki yaklaşık 0,6 mm'lik kısımda kan damarı bulunmaz. Koryokapillaristen beslenen bu bölgeye foveal avasküler zone denir (11) (Şekil 1).

2.3.Periferik Retina Anatomi ve Histolojisi

Arka kutup dışındaki retina kısmı periferik retina olarak isimlendirilir. Perifer retina ora serrataya yaklaştıkça incelip sonlanır ve pars plana nonpigmente epiteli olarak devam eder(12)

Pars plana, siliyer cismin arkada kalan 4 mm'lik düzleşmiş kısmıdır. Retina ile siliyer cisim arasındaki birleşim alanına ora serrata denir. Bu alan retinanın ön sınırını oluşturmaktadır. Ora serratada nöral retina ile retina pigment epiteli ve koroidin füzyonu subretinal sıvının öne yayılmasını engeller. Fakat benzer bir füzyon koroid ve sklera arasında olmadığı için koroid dekolmanları öne yayılarak siliyer cismi içine alabilirler(11).

2.4.Retinanın Yapısal Elemanları ve Tabakaları

Nörosensöriyel retina ve retina pigment epiteli retinanın iki ana tabakasıdır. Retinada beş tipte nöral hücre bulunur. Bunlar; fotoreseptörler, bipolar hücreler, gangliyon hücreleri, amakrin hücreler ve horizontal hücrelerdir. Bu hücreler nöron gövdeleri dış nükleer tabaka, iç nükleer tabaka, ganglion hücre tabakasında bulunmaktadır. Bu tabakalar arasındaki sinapslardan dış ve iç pleksiform tabakası oluşur. Limitan membranları ise retinanın yapısal olarak omurgasını meydana getiren Müller hücreleri oluşturur(13, 14). Nörosensöryel retina dokuz tabakaya ayrılır.

Bu tabakaların dıştan içe doğru sırası aşağıda ayrıntılı açıklanmıştır(15).

Fotoreseptör tabakası: Koni ve basilleri içeren retina tabakasıdır(16)

Dış limitan membran: Müller hücrelerinin fotoreseptör hücreler ve retina pigment epiteli ile bağlantılarından oluşan gerçek olmayan bir membrandır.

Dış nükleer tabaka: Fotoreseptör hücreler olan koni ve basillerin çekirdeklerinin içeren tabakadır.

Dış pleksiform tabaka: Bipolar hücreler ile fotoreseptör hücrelerin sinapslarını içerir. Makulada bu bölgeye Henle tabakası denir.

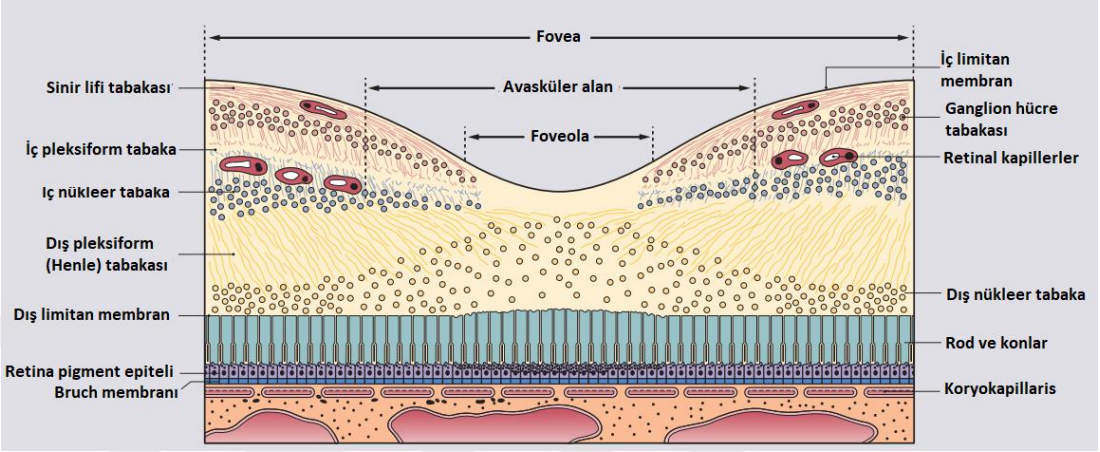
İç nükleer tabaka: Müller hücreleri, bipolar hücreler, amakrin ve horizontal hücrelerin çekirdeklerini bulundurur.

İç pleksiform tabaka: Amakrin ve bipolar hücrelerin aksonları ile gangliyon hücre dendritlerinin yaptığı sinapsları içerir.

Gangliyon hücre tabakası: Gangliyon hücrelerin nükleuslarından oluşmaktadır.

Retina sinir lifi tabakası(RSLT): Gangliyon hücrelere ait aksonların oluşturduğu tabakadır.

İç limitan membran (ILM): Müller hücrelerinin uç kısımları ve bu uzantıların bazal laminayla bağlantılarından oluşmaktadır. Gerçek bir membran değildir(17).



Şekil 1: Foveanın kesit görüntüsü

2.5.Retina Pigment Epiteli

Nöroektodermal kökenli olan retina pigment epiteli, nörosensöryel retina ve koroid arasında bulunur. Optik diskten ora serrataya kadar tek katlı olan bu yapı, hekzagonal şekilli ve küboidal hücrelerden oluşur. Ora serratadan itibaren siliyer cismin pigment epiteli olarak devam eder. 16 μm çapında olan retina pigment epitel hücreleri santral retinada periferal retinaya göre daha uzun ve yoğun olarak bulunmaktadırlar. Retina pigment epitel hücreleri arasındaki zonula okludens tipi sıkı bağlantılar dış kan -retina bariyerini oluşturmaktadır (18, 19). Bu bariyer koryokapillaristen subretinal aralığa ekstraselüler sıvı sızıntısını önleyerek elektrolitler ve suyu subretinal aralıktan dışarı aktif olarak pompalar. RPE hücreleri, fotoreseptör dış segmentlerinin dökülmesinin ardından fagositoz ve lizozomal parçalanma yoluyla fotoreseptör döngüsünün kolaylaştırılmasını sağlarlar. Ayrıca RPE hücreleri; aminoasit ve glukoz gibi küçük metobolitlerin içeri, metobolik atık ürünlerinin dışarı taşınmasıyla dış kan-retina bariyerinin idamesinde önemli rol oynar. RPE hücrelerinin diğer bir fonsiyonu görme siklusundaki A vitaminin metobolizması, transportu ve depolanmasını sağlamaktır.Yoğun RPE pigmenti yansıyan ışıkları absorbe etmeye yardımcı olur(20).

2.6.Retina Dolaşımı

Retinal kan dolaşımı retinal ve koroidal olmak üzere iki ayrı kaynaktan beslenir.Retinal damarlar, retinanın iç katmanlarını beslerken; koroidal dolaşım dış katmanları besler(21)

Hem retinal hem de koroidal dolaşım internal karotid arterden ayrılan oftalmik arterin dallarıyla oluşur. Retina ana arteriyel beslenmesini oftalmik arterin (OA) ilk dalı olan santral retinal arter (SRA) sağlar. İnternal karotid arterin bir dalı olan OA'in verdiği siliyer arterler koroidal dolaşımın oluşmasını sağlar. Bazı gözlerde mevcut olan koroidal dolaşımdan köken alan siliyoretinal arter makula beslenmesine katkı sağlar. Optik sinir başında, SRA alt ve üst dallarına ayrılır, daha sonra her bir dal bir temporal ve nazal retinal arter dallarına ayrılarak retina yüzeyine dağılır. Ayrılan bu dört ana dal fonksiyonel olarak son arterdir ve bu damarların birbirleri ile bağlantısı yoktur(22). Dış kapiller ağ iç nükleer tabakada bulunurken , iç kapiller ağ gangliyon hücre tabakasında bulunur. Kapiller ağ iç nükleer tabakaya kadar ulaşması nedeniyle dış pleksiform tabakadan itibaren retina tabakaları damar içermeyip koroidal dolaşımdan beslenir. Retina venleri genelde arterleri takip eder. Çaprazlaşma bölgelerinde arter ve venler ortak adventisyal kılıfa sahip olup bu çaprazlaşma bölgeleri retinal damar tıkanıklıklarında öneme sahiptir(12).(Şekil 2)

2.7.Koroid Anatomisi ve Histolojisi

Koroid uveal dokunun arka kısmı olup, skleranın iç yüzeyindeki yaklaşık 0,25 mm kalınlıktaki kahverengi kattır. Oldukça yoğun damar yapısına sahip olan koroide rengini veren melanositlerin sayısı dışa doğru artar. Koroidin kanlanması hem uzun hem de kısa posterior siliyer arterlerden ve perfore eden ön siliyer arterlerden sağlanır. Koroidin venöz kanı vorteks sistemi ile drene olur. Koroidin kan akımı diğer dokulara kıyasla oldukça fazla olmasına rağmen iletilen oksijen miktarı azdır. Koroidal venöz kanın oksijen içeriği de arteryal kana göre %2 -3 oranında azdır(23).

Yaklaşık 0,25 mm olan koroid kalınlığı nazalde en ince olup fovea altında en yüksek miktardadır ve temporale doğru kalınlığı azalır. Aksiyel uzunluk, yaş, cinsiyet, gözün refraktif durumu ve diurnal ritim gibi faktörlerle koroid kalınlığının değişebileceği bildirilmiştir(24).

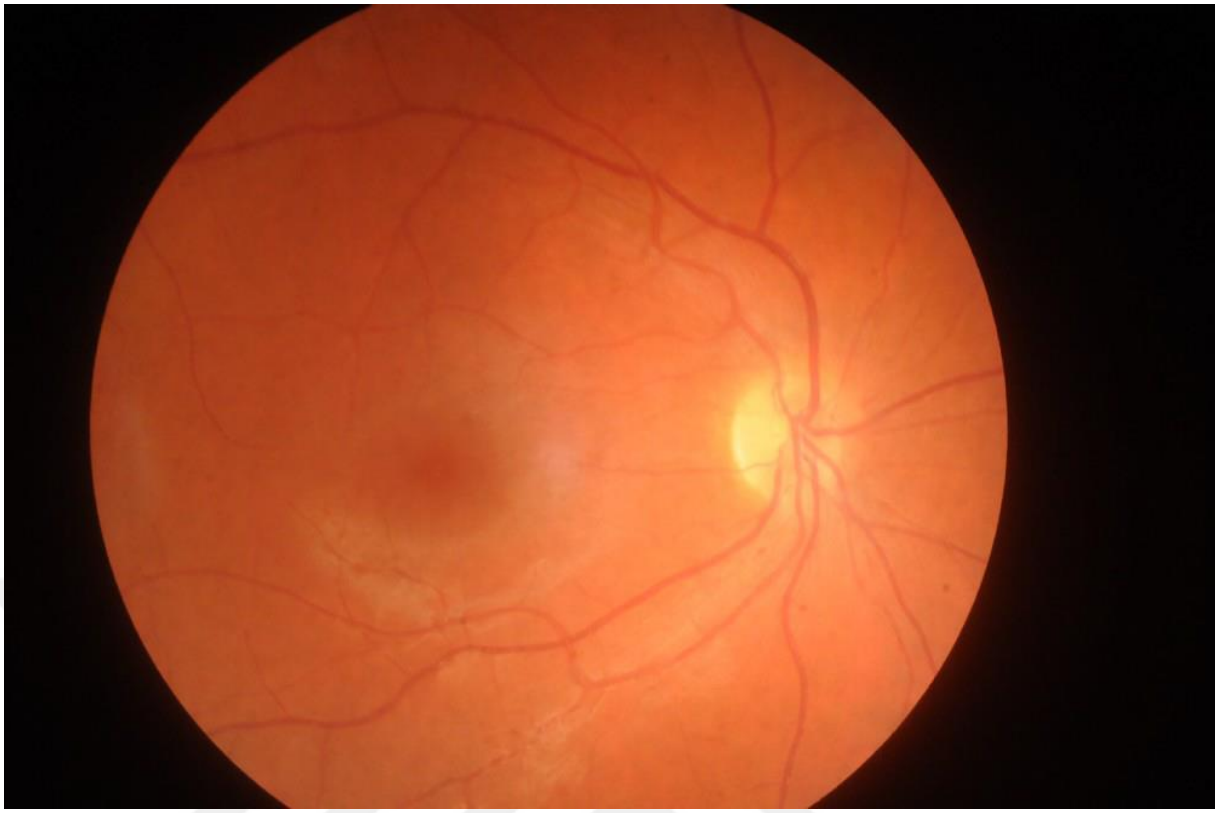
Behçet hastalığı, posterior sklerit, sarkoidoz, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi hastalıklarda koroid kalınlığında değişiklikler tespit edilmiştir. Bu nedenle koroidin incelenmesi çeşitli hastalıkların tespitinde önem arz etmektedir. Koroidin görüntülemesinde indosiyanin yeşili anjiografisi , renkli doppler ultrasonografi ve OKT gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır(25, 26).

Koroid histolojik olarak dıştan içe doğru üç kat olarak incelenebilir: Damar katı, kapiller katı ve Bruch zarı.

Damar Katı: Damar katı veya koroit stroması, melanosit içeren gevşek bağ dokusundan oluşur. Çok sayıda büyük ve orta boylu kan damarı içerir. Arterler, kısa arka siliyer arterlerin dalları olup öne uzanırlar. Venler arterlerden daha büyük olup vorteks veninde birleşerek oftalmik venlere katılırlar. Damar katı içten dışa doğru giderek büyüyen damarlar içeren iki ayrı kattan oluşur. Dıştaki büyük damarların bulunduğu bölüm Haller katı, içteki orta boyutlu damarların bulunduğu bölüm Sattler katı olarak bilinir(27) .

Kapiller Katı: Koryokapillaris olarak da bilinen bu kat, geniş delikli kapiller ağından oluşur. Damar duvarları oldukça incedir ve özellikle retinaya bakan yüzeyde çok sayıda gözenek vardır. Perisitler dış duvar boyunca yerleşirler. Bu kapillerler en çok makulada yoğunlaşıp burada delikleri daha geniştir. Koryokapillaris, Bruch zarı ile retinanın dış üçte birlik kısmına oksijen ve besin ulaştırır. Makulada ise tüm retinaya destek sağlar. Yaşla birlikte koryokapillarisin yoğunluğu azalıp çapı küçülür. Bu nedenle koroid kan akımı yaşlanmayla azalır ve koroid incelir(23, 27).

Bruch Zarı: Bruch zarı, retina pigment epitelinin ve koroidin koryokapillarisin bazal membranının birleşmesiyle oluşan laminadır. Optik disk kenarından ora serrataya kadar uzanır ve yapısal olarak 5 elemandan oluşur; RPE'nin bazal laminası, iç kollajenöz bölge, elastik liflarin oluşturduğu kalın gözenekli bant, dış kollajenöz bölge ve koryokapillarisin bazal laminası. Koryokapillaris ve tüm koroidin kalınlığı yaşlanmayla azalırken, makuladaki Bruch zarı kalınlaşır. Bu zarın işlevi tam bilinmemekle birlikte doku sıvısının koroid kapillerlerinden retinaya geçişiyle ilgili olabilir.(23, 27).



Şekil 2: Sağlıklı bir hastanın sağ gözünün renkli fundus görüntüsü

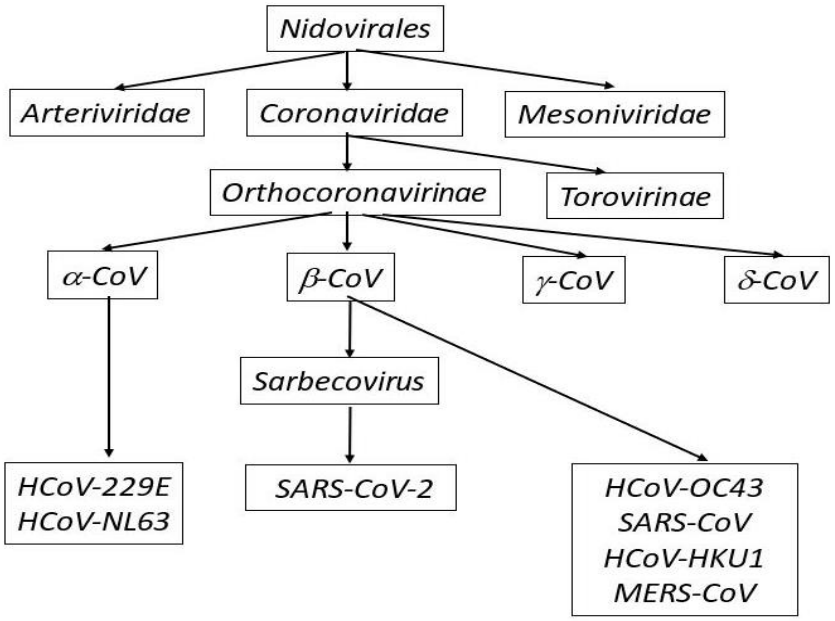
2.8.COVID-19 Hastalığı

COVID-19 hastalığı, 2019 yılı Aralık ayında Çin'in Vuhan şehrinde ortaya çıkmış ve SARS-CoV-2'nin neden olduğu bu bulaşıcı solunum yolu hastalığı dünya çapında çok sayıda insanın ölümüne sebep olmuştur(28).

2.9.Virüs Yapısı ve Sınıflaması

Koronavirüsler; Nidovirüles takımının Coronaviridae ailesinin üyesidir. Bu ailenin Coronavirinae alt ailesi alfa, beta, gama ve delta olmak üzere 4 cinse ayrılır. Bunlardan alfa ve beta memelileri enfekte ederken, beta ve gama kuşları enfekte eder. Alfa-koronavirüs, insan koronavirüsü (HCoV)-229E ve HCoV-NL63'ü içerir; Beta-koronavirus; HCoV-OC43, Şiddetli Akut Solunum Sendromu insan koronavirüsü (SARS-HCoV), HCoV-HKU1 ve Orta Doğu solunum sendromu koronavirüsünü (MERS-CoV) içerir. SARS-CoV-2, iki yüksek derecede patojenik

virüs olan SARS-CoV ve MERS-CoV ile birlikte Beta-koronavirüs' e aittir(29) (Şekil 3).

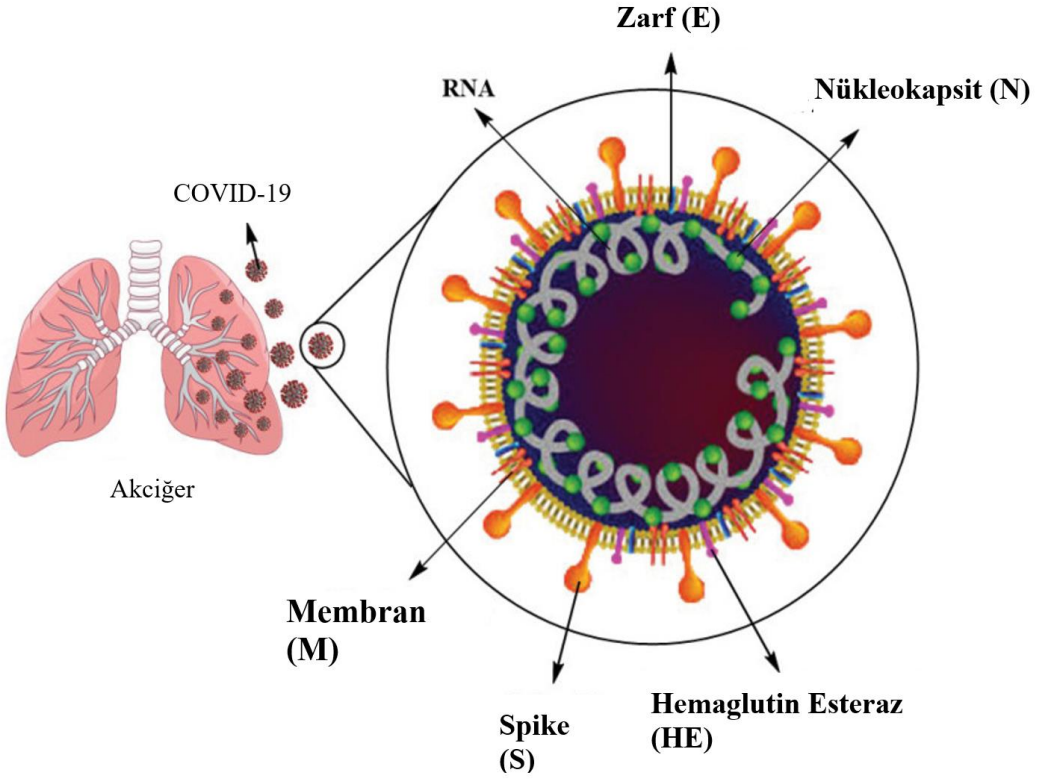


Şekil 3: Koronavirüslerin sınıflaması (29) kaynağından uyarlanmıştır.

Koronavirüs, elektron mikroskobu kullanılarak gözlemlenebilen, yaklaşık 80-160 nm çapında, orta büyüklükte küresel bir RNA virüsüdür(30). Bu virüs, tek sarmallı ve pozitif polaritelidir ve de en büyük viral RNA'ya (30 kb uzunluğunda) sahiptir(31). Koronavirüs genomu, spike (S), membran (M), zarf (E) glikoproteinleri, hemaglutinin esteraz (HE) ve nükleokapsid (N) dahil olmak üzere beş protein yapısını kodlar (Şekil 4). N, M, S ve E proteinleri tüm viryonlarda bulunurken, HE sadece bazı Beta-koronavirüslerde bulunur(32).

Viryonun dışındaki S glikoproteinleri, virüsün adını açıklayan taç benzeri yapılara sahip homotrimerlerdir(33). Bu homotrimerik glikoproteinler, konakçı hücre reseptörlerine bağlanmaya aracılık eden sınıf 1 füzyon proteinlerine aittir. Beta-koronavirüsün S proteini, virüs-reseptör tanımaya ve viral patogeneze aracılık ettiği için türler arası geçiş için önemlidir. Reseptör bağlama alanı, S proteininin N-terminalinde bulunur ve Beta-Koronavirüsün konakçı hücrelere nüfuz etmesi için gereklidir(4). Koronavirüs yüzeyindeki bu S-glikoproteini reseptör olarak insan hücrelerinin yüzeyinde hücresel reseptör olarak bulunan anjiyotensin dönüştürücü

enzim 2'ye (ACE2) bağlanabilir(34). ACE2 alt solunum yollarında ve pek çok insan endotel hücre yüzeyinde bulunup hem türler arası hem de insandan insana bulaşmayı düzenler(35). M glikoproteinleri, viryonun hücre içine füzyonunda ve viral yapının şekillenmesinde rol oynar. N proteini, genomik RNA'yı bağlayarak karmaşık bir yapının oluşumuna katkıda bulunan nükleokapsidde bulunan tek proteindir. E glikoproteinleri, yaklaşık 76 ila 109 amino asitten oluşan küçük proteinlerdir. E glikoproteinleri, patogenez için gerekli olduğu düşünülen iyon kanalları olarak işlev görebilir. HE glikoproteinleri hemaglutinin görevi görüp sialik asitleri yüzey glikoproteinlerine bağlar ve bir asetil-esteraz aktivitesine sahiptir. Görüldüğü üzere tüm bu yapısal aktiviteler ve görevler, S protein aracılı konak hücreye girişi ve mukoza yoluyla virüsün yayılımını arttırmaktadır. (4)



Şekil 4: SARS-CoV-2 virüs yapısı (4) kaynağından uyarlanmıştır.

2.10. Virüs Epidemiyolojisi

Tanımlanan ilk koronavirüs 1937'de tavuk embriyolarından enfeksiyöz bronşit virüsü olarak izole edilmiş (36) ve günümüze kadar vahşi hayvanlar, çiftlik hayvanları ve evcil hayvanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli hayvanlarda çok sayıda koronavirüs tespit edilmiştir. Domuzlarda şiddetli ishale neden olabilen bulaşıcı gastroenterit koronavirüsü ve domuz epidemik diyare virüsü gibi çeşitli koronavirüsler veteriner hekimlikte de önem arz etmektedir. Hayvanlardaki koronavirüs hastalıklarının spektrumu hafif ile şiddetli bağırsak, solunum yolu hastalıkları veya sistemik hastalıklar şeklinde görülürken aynı zamanda hayvanlarda herhangi bir semptoma neden olmayan çok sayıda koronavirüs enfeksiyonu da bulunmaktadır. Koronavirüslerin çok çeşitli hayvan türlerinde tespit edilmesi, bu patojenlerin zoonotik kökenli olduğunu göstermektedir. Özellikle, 2002-2003 yıllarında görülen SARS pandemisi, tüm kıtalarda vahşi hayvanlarda artan sayıda araştırmaya yol açmıştır. Şimdiye kadarki en büyük koronavirüs çeşitliliği yarasalarda tespit edilmiştir. Bu durum koronavirüslerin orijinal olarak bir ara hayvana yayılan yarasa virüsleri olduğu hipotezine yol açmıştır. Örneğin, SARS-CoV için Himalaya hurma misk kedisi, MERS-CoV için tek hörgüçlü devenin ara konak olarak insanları enfekte ettiği belirlenmiştir. Bununla birlikte, dünyanın bazı bölgelerine ilişkin veri durumu hala eksik olduğundan vahşi hayvan popülasyonlarındaki zoonotik koronavirüslerin saptanmasında bazı boşluklar olduğu düşünülmektedir.(2, 37, 38)

İlk insan koronavirüsleri (HCoV) ise 1960'larda tanımlanmış ve HCoV-229E ve HCoV-OC43 olarak adlandırılmışlardır(39, 40). Şimdiye dek çoğunlukla endemik olarak görülen HCoV, üst ve alt solunum yollarında nispeten hafif hastalıklara neden olmakta ve insanlarda görülen soğuk algınlığı vakalarının yaklaşık üçte birini oluşturduğu tahmin edilmekteydi. Bazı durumlarda, özellikle bağışıklığı baskılanmış bireylerde, çocuklarda veya mevcut akciğer hastalığı olan kişilerde akut solunum yetmezliğine ilerlemenin de görülebildiği bildirilmiştir(41).

SARS-CoV' nin ortaya çıkmasıyla durum tamamen değişti(2). Bu virüs, 2002–2003 yıllarında Çin'de insanlarda ciddi solunum yolu hastalıklarına neden olarak yaklaşık 8000 kişi bu virüsten etkilendi ve vaka ölüm oranı %9.5 civarındaydı. Yabani hayvanlarda yapılan sonraki çalışmalar, yarasalarda ve misk

kedilerinde SARS ile ilişkili koronavirüsün bulunduğunu gösterdi. Bu nedenle virüsün misk kedisinden insanlara geçtiği ve ardından insandan insana yayıldığı varsayıldı(42). 2004'ten beri orijinal SARS virüsü ile ilgili hiçbir insan enfeksiyonu bildirilmezken, 2012'de insanlar için tehlikeli başka bir koronavirüs ortaya çıktı. MERS-CoV olarak adlandırılan bu virüs ilk kez Suudi Arabistan'da akut pnömoni ile hastaneye kaldırılan bir hastadan izole edildi. 2019'a kadar, insanlarda yaklaşık %30 vaka ölüm oranı ile yaklaşık 2500 MERS-CoV vakası bildirilmiştir(40, 43). Bu hastalığın hem insandan insana hem de MERS-CoV için rezervuar olduğu düşünülen tek hörgüçlü hayvanlarla temas yoluyla bulaştığı bildirildi(44).

2.11. SARS-CoV-2

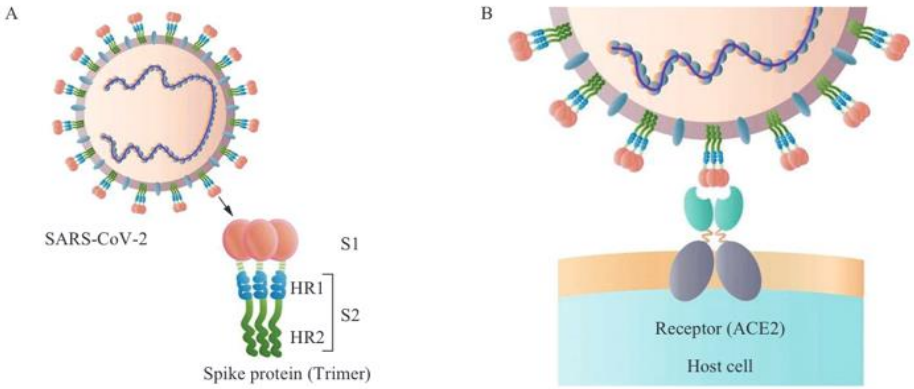
Aralık 2019'un sonunda Çin'in, Hubei eyaleti Vuhan şehrinde artan pnömoni vakaları bildirildi. Ocak 2020'de bu hastalığa neden olarak yeni bir Beta-CoV tespit edildi(45). Virüs, Aralık 2019'da Çin'in Vuhan kentindeki pnömoni vakalarından ilk izole edildiğinde, 2019 yeni koronavirüs (2019-nCoV) olarak adlandırıldı. Daha fazla bilgi ve genetik analizler ortaya çıktıkça, virüse Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi tarafından SARS-CoV-2 resmi adı verilirken, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) virüsün neden olduğu hastalığa COVID-19 adını verdi. Yeni bir beta koronavirüs olan SARS-CoV-2, SARS-CoV ile %79 ve MERS-CoV ile %50 genom dizisi özdeşliğini paylaşır(46). Bu nedenle virüsün başlangıçta yarasalardan geldiği ve zamanla diğer hayvan konaklarına ve nihayetinde insanlara bulaştığı varsayılmaktadır.(2, 45). Çin ve ABD'deki COVID-19 hastalarından alınan numunelerin genomik analizini kullanan Malik ve arkadaşları, bu yeni virüsteki S protein dizisinin uzunluğunun diğer beta koronavirüslerden farklı olduğunu bildirdi(47). Son çalışmalar SARS-CoV-2'nin S proteininin insandan insana bulaşma olasılığını daha da artıran anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE2) ile bağlanma kapasitesinin, SARS-CoV kadar etkili olduğunu göstermiştir(48).

Solunum damlacıkları bu hastalığın başlıca bulaşma yoludur ve insanlar arasında bulaşma doğrudan öksürük, hapşırma ile ortamda mevcut olan damlacığı soluma veya dolaylı yoldan ağız, burun ve göz mukozaları ile temasla gerçekleşmektedir(49, 50). SARS-Cov-2 ile enfekte kişilerden ortama yayılan damlacıklar farklı yüzeylerde 3 saat ile 120 saat arası değişen sürelerde yaşayabilmektedir(51). Ayrıca SARS-CoV-2'nin solunum yolu örnekleri dışında

dışkı sürüntülerinden ve kandan da izole edilmesi bu virüsün birden fazla iletim yolu olma olasılığını gösterir(52). Hastane ortamında, 138 COVID-19 hastasını içeren bir çalışma, hastane bağlantılı SARS-CoV-2 bulaşının hastaların %41'inde meydana geldiğini öne sürmüştür(53). Ayrıca, 425 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, sağlık çalışanlarındaki vakaların oranının zamanla kademeli olarak arttığı bulunmuştur(54). Bu vakalar muhtemelen hastalardan yayılan sekresyon ve damlacıklarla yakın mesafelerde sürekli temastan kaynaklanan daha yüksek bir virüs konsantrasyonuna maruz kalmayı yansıttığını düşündürmektedir(55).

2.12. COVID-19 Patogenezi

SARS-CoV-2 konak hücreye girdikten sonra, S proteini aracılığıyla konak hücrenin ACE2 reseptörüne bağlanarak patogenezini başlatmaktadır. S proteini S1 ve S2 olmak üzere 2 alt birimden oluşan trimerdir(56, 57) (Şekil 5). Bu alt birimlerden S1 reseptöre bağlanmayı, S2 ise hücre zarı füzyonunu sağlar(58). ACE2 endotel hücreleri, akciğerlerdeki tip 2 pnömositler, enterositler gibi birçok hücre tipinde bulunan bir metallokarboksipeptidazdır. SARS-CoV-2 S proteini viral enfektivite için önemli olup bu proteinin ACE2 ile etkileşimi COVID-19 hastalarındaki patogenezin temelini oluşturmaktadır. S proteinindeki mutasyonların, virüsün tropizmi, enfektivitesi üzerinde büyük bir etkisi olduğu düşünülmektedir(56, 57, 59).



Şekil 5: SARS-CoV-2'nin S Proteininin şematik yapısı(A) ve ACE2 reseptörüne bağlanması(B) (59)

Konakçı hücrelere girerken, virüsler ilk önce konakçı hücreler üzerindeki spesifik reseptörler tarafından tanınır. Bu da ilgili dokudaki ACE2 reseptörlerini

aktive eder ve virüs viral replikasyona başlar(60). Bu süreç aynı zamanda şiddetli SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olan akut solunum sıkıntısı sendromunun (ARDS) ayırt edici özelliği olan "sitokin fırtınasını" da başlatır(61, 62).

Aslında sağlıklı bir bağışıklık yanıtı durumunda, SARS-CoV-2 girişi CD8 T hücreleri ve NK hücreleri IFN-gama' yı enfeksiyon bölgesine çekerek virüsle savaşır. Aynı zamanda giriş anında viral antijen, CD4 T hücrelerini aktive etmek için antijen sunan hücreler (APC) tarafından MHC aracılığıyla işlenir ve B hücreleri tarafından 6-7 gün içinde IgM antikorları ardından 3-4 hafta içinde de özellikle ikincil enfeksiyonlarla mücadeleye yönelik IgG ve IgA seviyesi kanda artar(63-65). Bir çalışmada bu antikorların genellikle virüsü giriş aşamasında durdurmadığını, ancak kişi virüsle aşılanırsa viral yayılmanın durdurulabileceğini belirtmiş başka çalışma ise ancak virüslerin ve apoptotik hücrelerin alveolar makrofajlar tarafından tanınması ile viral partiküllerin fagositozla elimine edilebileceğini belirtmiştir(3).

Virüsün hücreye girişiyle salınan hasarla ilişkili moleküller olan DAMP'lar komşu epitel hücreleri, endotelyal hücreler ve alveolar makrofajlar tarafından tanınır ve bunlar monositleri, makrofajları, T hücrelerini ve IFN gama enfeksiyon bölgesine çeken ve böylece daha fazla inflamasyonu teşvik eden IL-6, IP-10, makrofaj inflamatuar protein 1α (MIP1α), MIP1β ve MCP-1 gibi proinflamatuar sitokinlerin ve kemokinlerin üretimini tetikler(63). Kusurlu bağışıklık durumunda, yukarıda belirtilen moleküller fazla sayıda birikerek proinflamatuar sitokinlerin artmasına ve sitokin fırtınasına yol açar. Bu sitokin fırtınası daha sonra akciğerlere ve diğer organlara sirkülasyon yaparak çoklu organ hasarına neden olur(3, 63, 64). Ayrıca COVID-19 hastalarında S proteini ve ACE2'nin bağlanmasıyla açıklanabilecek artmış vasküler kriz riski de vardır. ACE2, anjiyotensin 2'yi anjiyotensine dönüştürerek endotel hücre fonksiyonunu korur ve kan pıhtılarının neden olabileceği aterosklerozu ve trombozu önler. ACE2 viral S proteinine bağlandığında, ACE2'nin bu koruyucu işlevi inhibe edilir, anjiyotensin azalır ve COVID-19 hastalarında görülebilen vasküler oklüzyona ve tromboembolik komplikasyonlara yol açar (66).

Konağın koruyucu bağışıklığından kaçmak da, viral patogenezi devam ettirmek için temel stratejidir. Virüs nazofaringeal yol boyunca yayılırken, doğuştan gelen bağışıklık savunma mekanizmalarının hücreleri engellenir(64, 67). Doğuştan

gelen bağışıklığın bozulmasının yanı sıra, viral antijenlerin APC ile sunulması tehlikeye girebilir ve bu da T-hücresi yanıtının zayıflamasına neden olup adaptif bağışıklığın da engellenip viral patogenezin devam ettirilmesini sağlar(3).

2.13. SARS-CoV-2 varyantları

SARS-CoV-2, genetik bilginin kopyalanmasından sorumlu olan hataya açık RNA bağımlı RNA polimerazları nedeniyle yüksek bir mutasyon oranına sahiptir(68). Buna ek olarak, SARS-CoV-2 'de homolog rekombinasyonlar da sık meydana gelir(69). Bu özellikler, COVID-19'un etkeni olan SARS-CoV-2'nin doğada büyük bir çeşitliliğine sahip olup, çok sayıda türü enfekte etmesine yol açar(2).

SARS-CoV-2, S proteinin amino asit dizisine ilişkin zenginleştirilmiş mutasyon mozaiği ile spesifik yeni varyantların oluşumunu tetikler. Bu mutasyonlar, özellikle spike (S) proteinini kodlayan S geninde ortaya çıktığında, hem hedeflenen hücrelere S proteinin ACE2 reseptörüne bağlanmasının aracılık ettiği viral girişi hem de antikorların etkinliğini etkileyebilir(70). Çoğu mutasyonun algılanabilir bir etkisi olmamasına rağmen, bazı mutasyonların SARS-CoV-2 virüsünün yeni yüksek riskli varyantlarına yol açtığı bulunmuştur. Bu yeni SARS-CoV-2 varyantlarının artan bulaşıcılık ve virülans ile hastalığın klinik sunumunda değişiklikler meydana getirerek mevcut teşhis, aşı ve terapötiklerin etkinliğinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. DSÖ ortaya çıkan her yeni varyantı tanımlamak ve evrensel bir şekilde isimlendirmek için Yunan alfabesinin kullanılmasını önermiştir. Bu bağlamda yeni tespit edilen varyantlar Alfa, Beta, Gama, Delta, Epsilon, Omicron, Eta, Iota, Kappa, Lambda, Mu, Theta olarak isimlendirilmiştir. 2021 Mayıs ayında tanımlanan Delta varyantı yüksek bulaştırıcılıkla ve bazı monoklonal antikor tedavilerine düşük duyarlılıkla ilişkiliyken, 2021 Kasım ayında tespit edilen Omicron varyantı ise yüksek bulaştırıcılık ve artan yeniden enfeksiyon oranıyla ilişkilidir(71). Delta ve Omicron varyantları dahil olmak üzere son varyantlar, vakalarda önemli artışlara neden olmuştur(72).

2.14. Klinik Özellikler

Mevcut veriler SARS-CoV-2 enfeksiyonun kuluçka süresinin 3-7 gün olduğunu göstermiştir. Virüs, insanlar arasında bulaşıcı olup özellikle yaşlılarda ve

altta yatan kronik hastalıkları olan kişilerde ciddi klinik semptomlara neden olabilmektedir(2).

Covid-19 hastalığının en yaygın semptomları ateş, kuru öksürük, dispne, göğüs ağrısı, yorgunluk ve miyaljidir. Daha az görülen semptomlar baş ağrısı, baş dönmesi, karın ağrısı, ishal, bulantı ve kusmayı içerir(55). COVID-19'un yaygın klinik belirtilerin görülme sıklıkları; ateş %88.7, öksürük %67.8, yorgunluk %38.1, balgam üretimi artışı %33.4, nefes darlığı %18.6, boğaz ağrısı %13,9 ve baş ağrısı %13,6 olarak tespit edilmiştir. Az sayıda hastada ise %3,8 oranında ishal ile %5 oranında kusma gibi gastrointestinal semptomlar görülmüştür(2). İtalya'da COVID-19 hastalarının klinik semptomlarının araştırıldığı bir başka çalışmada ise bazı hastalarda koku ve tat alma bozukluklarının olduğu bildirilmiştir(46).

Nüfusun her yaş ve cinsiyetteki kesiminin SARS-CoV-2 enfeksiyonuna duyarlı olduğu ve medyan enfeksiyon yaşının ortalama 50 olduğu saptanmıştır(46). Ancak SARS-CoV-2'nin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar ve diyabet gibi kronik ek hastalıkları olan 60 yaş üzeri hastalarda daha ciddi seyrettiği belirtilmiştir(73). 15 yaşından küçük çocuklarda ise daha az sayıda COVID-19 vakası bildirilmiş ve enfekte pediatrik hastaların çoğunun iyi prognoza sahip olduğu bu hastalarda ateş veya zatürre olmaksızın hafif semptomlar görülmüştür(55).

Chen ve arkadaşları COVID-19 geçiren dokuz gebe kadın üzerinde yaptığı çalışmada COVID-19'un gebe olmayan kişilerden daha kötü semptomlara yol açmadığını ve dikey bulaşmanın neden olduğu rahim içi enfeksiyona dair bir kanıt bulunmadığını saptamışlardır(74). Covid-19 enfeksiyonunun yaygın klinik sunumu (55) kaynağından uyarlanarak **TABLO 1**'de sunulmuştur.

Tablo 1: COVID-19 enfeksiyonunun klinik sunumunun (a): (73); (b): (75); (c): (76) çalışmalarında tespit edilen oranlarını gösteriyor.

ÇALIŞMA	Chen et al.(a)	Huang et al.(b)	Chung et al.(c)
Hasta Sayısı	99	41	21
Yaş(ortalama yıl)	55,5	49	51
Ateş	83%	98%	67%
Öksürük	81%	76%	43%
Nefes Darlığı	31%	55%	–
Miyalji	11%	44%	3%
Hemoptozi	–	5%	–
Balgam üretimi	–	28%	–
Konfüzyon	9%	–	–
Boğaz Ağrısı	5%	–	–
Rinore	4%	–	–
Göğüs Ağrısı	2%	–	–
Diare	2%	1%	–

2.15. Tespit Yöntemleri

Dünya Sağlık Örgütü, Covid-19 hastalığının tanısı için çeşitli test protokolleri açıklamıştır(77). Bu test protokolleri temel olarak spesifik viral nükleik asitleri (moleküler testler) veya proteinleri (antijen testi) ya da anti-SARS-CoV-2 antikorlarını (serolojik testler) hedefler. Bu üç test protokolü de enfeksiyonun farklı zaman noktalarında pozitiflik gösterdiğinden doğru testin ve doğru numunenin doğru zamanda seçimi önemlidir(71).

Vaka tanımına uyan hastaların nazofaringeal ve/veya faringeal sürüntüleri, balgam veya alt solunum yolu örnekleri üzerinde gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) standart tanı testi olarak önerilmektedir(4). Şuan SARS-CoV-2 enfeksiyonunun klinik olarak tanımlanması için yaygın kullanılan Nükleik asit bazlı bu moleküler tespit yöntemi, elde edilen numunelerden RT-PCR teknolojisi ile spesifik viral RNA'nın varlığı tespit edilir(78). Bu tespit yöntemiyle bakılan örneklerdeki viral RNA yükü, semptom sonrası enfeksiyonun 0 ile 4. günleri arasında genellikle en yüksektir. Yeni nesil gen dizileme yöntemleri de viral varlığın tespitinde ve SARS-CoV-2 virüsünün epidemiyolojisinin anlaşılmasında doğru ve güvenilir olmasına rağmen, daha yüksek maliyet ve uzmanlık içermesi nedeniyle pratikte uygulaması kısıtlıdır(71).

İmmünofloresan testler, immünokromatografik testler ve Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testleri (ELISA) gibi antijen bazlı immüno testler de SARS-CoV-2 enfeksiyonlarının saptanması için güvenilir yöntemlerdir. Ticari olarak temin edilebilen kitler nazofaringeal sürüntüler, nazal sürüntüler ve tükürük gibi çeşitli klinik örneklerden esas olarak iki ana SARS-CoV-2 antijeni olan S ve N proteinlerinin varlığını tespit eder(79). Bununla birlikte, bu testlerin başarı oranı büyük ölçüde hastalığın evresi ve viral yük gibi faktörlere bağlıdır. Bu sorunları aşıp bu antijen bazlı testlerin duyarlılığını artırmak için araştırmalar halen devam etmektedir(71, 80).

Enfeksiyona karşı antikor yanıtının test edilmesi immünoglobulin M (IgM) ve immünoglobulin G'nin (IgG) ölçülmesine dayanır. IgM genellikle enfeksiyonla birlikte hızla artar ve enfeksiyonun temizlenmesinden hemen sonra azalır. IgG'nin daha yavaş arttığı ve hatta daha uzun süreli bağışıklığı temsil ederek sabit kalabileceği düşünülmektedir. SARS-CoV-2 viral antijenine özgü üretilen antikorların saptanması için ELISA gibi çeşitli bağlanma testleri kullanılır(4). Antikor bazlı teknikler nükleik asit ve antijen bazlı tespit tekniklerinin aksine, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun erken tespiti için uygun görülmemektedir. Bunun nedeni, antikor yanıtlarının genellikle viral nükleik asit ve antijen düzeylerinin düşmeye başladığı zaman olan enfeksiyondan yaklaşık iki hafta sonra üretilmesidir(81).

2.16. Laboratuvar Bulguları

Hayati belirtileri normal olan ve iyi görünen hastalar, SARS-CoV-2 testi dışında laboratuvar değerlendirmesi gerekli olmasıyla birlikte, ek laboratuvar testleri hastaneye yatış ihtiyacının belirlenmesinde yardımcı olabilir. Tam kan sayımı bütün hastaların yarısında ve hastanede yatan hastaların %83'ünde bulunan lenfopeniyi (mutlak lenfosit sayısı <1.0 × 109/L) ortaya çıkarabilir. Bu hastalarda mevcut olan lenfopeni seviyesi, COVID-19 semptomlarının şiddeti ile derinleşme eğilimindedir ve de solunum yetmezliği riskinin yükselmesiyle de ilişkilidir. Toplam lökosit sayıları değişken olmakla birlikte normal veya düşük olabilir. Hafif trombositopeni (trombosit sayısı <150 × 109/L), genel olarak hastaların %12-33'ünde görülüp daha şiddetli hastalığı olanlarda daha yüksek bir oran saptanmıştır(72).

Çoğu inflamatuvar süreçte olduğu gibi, COVID-19 hastalığında da C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimantasyon hızı (ESR) dahil olmak üzere bazı inflamatuvar laboratuvar belirteçleri yükselme eğilimindedir. CRP ≥10 mg/L olan COVID-19 hastalarında solunum yetmezliği ve trombotik olay riskinde artış gözlenirken, izole çalışmalarda benzer bir ilişki ESR > 40 mm/saat olan hastalarda tromboz riskinin artışı ile gösterilmiştir. Aynı zamanda potansiyel trombotik komplikasyonlar serum D-dimer seviyesi ile orantılı olarak artar. D-dimer yüksekliğinin derecesi ayrıca hastalığın şiddeti ile de ilişkilidir. Sırasıyla hastaların %5-11'inde ve %6-26'sında görülen uzamış protrombin süresi (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin (aPTT) süreleri ile hastalık şiddeti veya kanama komplikasyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır(72).

2.17. Görüntüleme Bulguları

Radyolojik muayene bulguları hastanın yaşı, bağışıklık durumu, ek hastalık varlığı, hastalığın evresi ve ciddiyetine göre değişebilir. Çalışmalardan elde edilen veriler, tipik göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) tarama bulgularının bilateral pulmoner parankimal buzlu cam manzarası ve konsolidatif pulmoner opasiteler olduğunu göstermektedir(55). Buzlu cam manzarası genellikle hastalığın ilk günlerinde görülür ve sonraki günlerde görüntü konsolidasyona ilerler. Bu görüntülerde genellikle lenfadenopati izlenmez ve plevral efüzyon da nadir ve hafiftir. Genel olarak şüphe durumunda normal bir göğüs BT taraması COVID-19'u

ekarte etmede faydalı olabileceği belirtilmiştir(4). COVID-19 hastalığının klinik olarak yüksek şüphesi olan ancak ilk nükleik asit testi taramasında negatif test saptanan bireyler için tekrarlanan sürüntü testleri ile birlikte BT taramasının kullanılması önerilmiştir(82).

Buzlu cam lezyonları görülmediği için hastalığın ilk evrelerinde akciğer grafisinin duyarlılığı düşük olabilir. Ancak ciddi vakalarda akciğer grafisinde bilateral multifokal konsolidasyon ve hatta beyaz akciğere ilerleme görülebilir(83).

2.18. COVID-19 Vaka Tanımı

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün yayınladığı COVID-19 rehberine göre olası vaka tanımını aşağıda açıklandığı gibi A,B,C,D durumlarından biri tanımlamaktadır. Bu rehberde kesin vakayı ise olası vaka tanımına uyan olgulardan alınan numunelerden moleküler yöntemlerle SARS-CoV-2 saptanan olgular oluşturmaktadır(84).

Olası vaka tanımı T. C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (2020) tarafından şu şekilde yapılmıştır:

"Olası vaka A ;

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve klinik tablonun başka bir neden veya hastalık ile açıklanamaması ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde kendisi veya yakın temaslısının hastalık açısından yüksek riskli bölgede bulunma öyküsü veya

Olası Vaka B;

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az biri ve semptomların başlamasından önceki 14 gün içerisinde doğrulanmış COVID-19 vakası ile yakın temas eden veya

Olası Vaka C;

Ateş ve ağır akut solunum yolu enfeksiyonu belirti ve bulgularından en az biri (öksürük ve solunum sıkıntısı) ve hastanede yatış gerekliliği varlığı ve klinik tablonun başka bir neden veya hastalık ile açıklanamaması veya

Olası Vaka D;

Ateş, öksürük, nefes darlığı, boğaz ağrısı, baş ağrısı, kas ağrıları, tat ve koku alma kaybı veya ishal belirti ve bulgularından en az ikisinin bir arada olması ve bu durumun başka bir neden/hastalık ile açıklanamaması''(84).

2.19. Tedavi

Hafif semptomları olup bağışıklık yetmezliği ve ek hastalığı olmayan COVID-19 hastaları genel olarak istirahat ile ek tıbbi tedaviye ihtiyaç duymadan hastalığı atlatırlar. Ancak semptomları ağır olan, ek hastalıkları olan ve hastaneye yatış gereken hastalar tıbbi tedaviye ihtiyaç duyabilmektedir. Bu hastalar ihtiyaçlarına ve risklerine göre oksijen tedavisi, antikoagülasyon ilaçlar, steroidler, antiviral ilaçlar veya özel endikasyonlarda immünosupresif ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Aynı zamanda monoklonal antikorların ve iyileşen hastalardan alınan plazma tedavisinin de bağışıklığı baskılanmış hastalarda tedavide sınırlı bir rolü bulunmaktadır(5) (Tablo 2).

2.1.Oksijen tedavisi

Hastanın dakikadaki solunum sayısı 24'ün altında ve oksijen saturasyonu %94'ün altındaysa oksijen tedavisi başlatılır ve solunum hipoksisinin şiddetine göre arttırılır(5).

2.2.Antikoagülasyon tedavisi

COVID-19 hastalığı büyük ve küçük damarlarda tromboz riskini önemli ölçüde artıran hiperinflamatuvar bir yanıt meydana getirmektedir(83). Bununla mücadele etmek için tromboprofilaksi olarak COVID-19'un birincil yatış nedeni olduğu risk altındaki hastalara heparin gibi antikoagülan tedavi uygulanır(5).

2.3.Steroid tedavisi

Oksijen tedavisine ihtiyaç duyan şiddetli COVID-19 hastalarında deksametazonun sitokin fırtınasından kaynaklanan inflamasyonu ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(86).

2.4.Antiviral tedavi

Antiviral ilaçlardan solunumla ilişkili epitel hücrelerinde replikasyonun inhibisyonu yoluyla işlev gören Remdesivir Oksijen tedavisine ihtiyaç duyan ancak mekanik olarak ventile edilmeyen COVID-19 pnömonisi olan 12 yaşından büyük hastalarda viral yükü kontrol etme nedeniyle FDA tarafından onaylanmıştır(71).

Viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü Remdesivir'in, tedavinin ilk 14 günü içinde bu hasta grubundaki mortaliteyi azaltmasının yanı sıra iyileşme süresini de azalttığı gösterilmiştir. Ancak DSÖ'nün SOLIDARITY çalışmasından elde edilen sonuçlar, Remdesivir'in ölüm riski üzerinde hiçbir etkisi bulunmadığını tespit etmiş ve DSÖ, Remdesivir'i standart tedavinin bir parçası olarak önermemektedir(5).

İnsan immün yetmezlik virüsüne (HIV) karşı kullanılan RNA virüslerini hedef alan lopinavir ve ritonavir gibi antiviral ilaçların ve benzer şekilde sıtma önleyici ilaç olarak pazarlanan klorokinin önceleri SARS-CoV-2 enfeksiyonlarına karşı etkili olduğu düşünülse de yakın tarihli çalışmalar COVID-19 tedavisi için lopinavir, ritonavir ve klorokinin etkili olmadığını göstermiştir ve tedavi protokollerinden çıkartılmışlardır(71).

2.5.Monoklonal antikor tedavisi

Görece yeni bir tedavi şekli olan romatolojik hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarda kullanılan monoklonal antikorlar şiddetli COVID-19 hastalarında da mevcut olan inflamasyon nedeniyle denenmiştir. Yakın zamanda yapılan bir sistematik derlemede bir monoklonal antikor olan Tocilizumab'ın özellikle şiddetli COVID-19 hastalarında interlökin-6 reseptörlerini antagonize ederek sitokin fırtınası karşı kortikosteroidlerle kombinasyonunun açık bir yararı olduğu gösterilmiş ve şiddetli COVID-19 tedavisi için tocilizumabın kullanılması önerilmektedir (87, 88).

SARS-CoV-2'nin Spike (S) proteinine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar olan casirivimab ve imdevimab, randomize çalışmalarda ayaktan hastalara erken dönemde verilirse hastaneye yatış veya ölüm riskini yaklaşık %70 oranında azalttığı gösterilmiştir(5).

Bamlanivimab ve etesevimab, SARS-CoV-2 S proteinine karşı yönlendirilen insan IgG1κ monoklonal antikorlarını nötralize eden rekombinantlardır. Bamlanivimab'ın tek başına değil de hafif ile orta şiddette COVID-19 olan yüksek riskli ayaktan hastalarda etesevimab ile birlikte kullanımı önerilmektedir(88).

Bu tedavilerin dışından erken koenfeksiyonun nadir olduğu COVID-19 hastalarına rutin olarak antibiyotik tedavisi uygulanmamalıdır. Bakteriyel enfeksiyon şüphesi olması durumunda ise uygun antibiyotik başlanabilir (89).

Ağır bağışıklık yetmezliği olan hastalara özel durumlarda COVID-19 hastalığını geçirip iyileşen hastalardan alınan nekahat plazmasının verilmesi

düşünülebilir ve bu tedavinin bu hasta grubunda hastalığın şiddetini hafifletebileceği belirtilmiştir (5).

Tablo 2: Önerilen Tedavilerin Özeti. (88) kaynağından uyarlanmıştır.

Hastalığın şiddeti	**Önerilen Tedavi**	**Dozlar**	**Yorumlar**
Hafif COVID-19 ayaktan tedavi	Anti-Spike monoklonal antikorları (koşullu öneri)	Bamlanivimab 700 mg + Etisemivab 1400 mg Casirivimab 1200 mg + İmdevimab 1200 mg	Sadece hastalığın ilerlememesi için; diyabet, obezite, kronik böbrek hastalığı, bağışıklık yetmezliği gibi risk faktörleri olan hastalarda
Hafif COVID-19 yatarak tedavi	Casirivimab/İmdevimab (şartlı öneri)	Casirivimab 4 gr İmdevimab 4 gr	
Hafif COVID-19 yatarak tedavi	Remdesivir (şartlı öneri)	200 mg IV yükleme dozu, ardından 5 gün boyunca günde 100 mg	
Şiddetli veya Kritik COVID-19 hastaları	Casirivimab/İmdevimab (şartlı öneri)	Casirivimab 4 gr İmdevimab 4 gr	
Şiddetli veya Kritik COVID-19 hastaları	Deksametazon (güçlü öneri)	10 gün boyunca veya taburcu olana kadar günde 6 mg PO veya IV	Oksijen takviyesi alan hastalarda önerilir.
Şiddetli veya Kritik COVID-19 hastaları	Tocilizumab (Güçlü öneri)	1 saatlik bir süre boyunca intravenöz infüzyon olarak 8 mg/kg	
Şiddetli veya Kritik COVID-19 hastaları	Remdesivir (şartlı öneri)	200 mg IV yükleme dozu, ardından 5 gün boyunca günde 100 mg	Yüksek akışlı oksijen takviyesi gerektiren hastalarda önerilmez.

3.20 Bağışıklama ve Önleme

Günümüze kadar SARS-CoV-2'nin yayılmasını engellemek ve enfeksiyonun şiddetini azaltmak için dünya çapında çok sayıda aşı geliştirilmiş ve halen de geliştirilmektedir. Aşıların hızlı üretimi ve dağıtılmasına rağmen birçok yeni suşun keşfedilmeye devam etmesi mevcut aşıların popülasyonu korumak için yeterli olmayabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle mevcut küresel pandeminin başka bir dalgasını önlemek için potansiyel yeni aşılar ve tedaviler için yeni araştırmalar yapmak hayati önem taşımaktadır(59).

SARS-CoV-2 virüsüne karşı (Messenger RNA) mRNA aşıları, adenovirüs vektörü kullanan aşılar ve inaktif aşılar olmak üzere üç yaygın aşı türü vardır. Bunlardan mRNA aşısı SARS CoV-2 kodlanmış antijeni yapmak için viral genetik kodu kullanır, ardından vücut buna karşı antikor yapar(90). Pfizer-BioNTech ve Moderna tarafından geliştirilen (Food and Drug Administration) FDA tarafından onaylanan iki mRNA aşısıdır. MRNA aşılarından farklı olarak, adenovirüs vektör aşıları S proteini için DNA içeren adenovirüsleri kullanır. Bu virüsler vücuda girdiğinde konağın bağışıklık tepkisini aktive ederler(91). Johnson & Johnson, FDA tarafından onaylanan adenovirüs vektör aşısı olan Ad26.COV2.S aşısını geliştirmiştir. AstraZeneca ve Oxford Üniversitesi tarafından geliştirilen diğer aşı AZA1222 da adenovirüs viral vektör aşısıdır. AZA1222 ilk olarak 30 Aralık 2020'de Birleşik Krallık'ta onaylanmasına ve o zamandan beri Avrupa ve Asya'daki birçok ülkede kullanılmasına rağmen FDA tarafından onaylanmamıştır. İnaktive aşılar ise inaktive edilmiş SARS-CoV-2 virüslerini kullanır ve viral inaktivasyon kimyasallar, ısı veya radyasyon kullanılarak sağlanır. Bu aşılar inaktive virüs antijenleri içerir ve vücuda enjekte edildiklerinde bir bağışıklık tepkisini tetikler. Sinovac'ın geliştirdiği CoronaVac aşısı Çin'de geliştirilen inaktive aşıdır. DSÖ bu aşıyı 1 Haziran 2021'de acil kullanım için onaylamıştır ve şu anda Asya, Güney Amerika, Kuzey Amerika ve ülkemiz de dahil olmak üzere Avrupa'daki çeşitli ülkelerde kullanılmaktadır(59).

Aşıların çoğunun lokal veya sistemik yan etkilere sebep olduğu bilinmektedir. Lokal reaksiyonlar enjeksiyon bölgelesinde ağrı, şişme ve eritemi içerir. Baş ağrısı, kas ağrısı, ateş, titreme ve mide bulantısı gibi sistemik yan etkiler ise esas olarak vücudun bağışıklık tepkisinden kaynaklanmaktadır(59). Bu yan etkilerin hem sağlık yöneticileri hem de uygulanan kişilerce bilinip gerekli

önlemlerin alınması önemlidir. AZA1222 ve Johnson & Johnson aşısı benzer şekilde kan pıhtılaşmasının artmasına bağlı sistemik yan etkiler nedeniyle Şubat 2021'de Güney Afrika, Avrupa, Kanada gibi bazı ülkelerde askıya alınmıştır(92).

COVID-19 ile mücadelede aşıların yanı sıra kişilerin bağışıklık sistemini güçlendirmesi ve kişisel hijyen kurallarına uyması çok önemlidir. Kişisel bağışıklığı güçlendirmeye yönelik yaklaşımlar arasında kişisel sağlığın korunması, sağlıklı bir yaşam tarzının sürdürülmesi, yeterli dinlenme ve yeterli gıda alımının sağlanması yer almaktadır. Kişisel hijyenin iyileştirilmesi için sık sık ellerin yıkanması, kişiler arasında en az bir metre olacak şekilde sosyal mesafe kuralının uygulanması ,yüz maskesi gibi kişisel koruyucu ekipmanların kullanılması ve kapalı alanlarda uygun havalandırma yapılması gibi koruyucu önlemler alınması COVID-19'la mücadelede hastalığın yayılımını kontrol altına almak için elzemdir(4).

Hızlı bulaşma nedeniyle mevcut COVID-19 salgını açıkça uluslararası bir halk sağlığı sorunudur. Bu nedenle hastalığa sebep olan virüsün bulaştığı kişileri izole etmek, bulaşmayı durdurmak için birincil önlemdir. Ayrıca halkı kronik öksürük veya nefes darlığı gibi olağandışı semptomları tanıma konusunda eğitmek, hem virüsün erken tespiti için hem de hastaların tıbbi yardım alabilmeleri için hayati önem taşımaktadır(55). COVID-19 hastalığı ve ona sebep olan virüsle ilgili devam eden araştırmalar, salgın hakkında daha çok bilgi edinmemiz ve salgını önlememiz adına kritik öneme sahiptir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Prospektif olarak tasarlanan bu araştırma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul'una başvurulmuş olup, FSMEAH-KAEK 2021/49 numaralı çalışma başvuru dosyası 22.04.2021 tarihindeki 2021/8. toplantıda oy birliği ile etik kurul onayı alınmıştır. Araştırma kapsamında hastaların ve gönüllü kontrollerin klinik, demografik özellikleri ile renkli Doppler ultrasonografi ve OKT tetkiklerinden elde edilen verilerin istatiksel analizi yapılmıştır.

3.1 Hastaların Değerlendirilmesi

Bu prospektif açık vaka-kontrol kesitsel klinik araştırma kapsamında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Pandemi servisinde ve Yoğun Bakım servisinde Mayıs 2021 ile Ekim 2021 tarihleri arasında yatarak tedavi gören dahil etme kriterlerine uyan 35 hastanın 70 gözü ile kontrol grubu kriterlerine uyan 29 sağlıklı gönüllünün 58 gözü çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

• 18 yaş ve üzerinde olmak

•Son 3 ay içinde COVID-19 tanısı alıp hastanede yatarak tedavi gören hastalar

•Sistemik kan basıncı sistolik/diyastolik 140/90 ve 80/60 arasında olanlar

Kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri;

• 18 yaş ve üzerinde olmak

• Klinik ve laboratuvar değerlendirilmesinde COVID-19 tanısı almamış olmak

• Son 3 ay içinde COVID-19 hastası olguyla yakın temasta bulunmamış ve herhangi bir COVID-19 semptomu bulundurmamış olmak

• Sistemik kan basıncı sistolik/diyastolik 140/90 ve 80/60 arasında olanlar

Çalışma dışı tutulma kriterleri;

•Sigara kullananlar

•Görme kaybına neden olabilecek ek oküler hastalığa sahip olanlar (diyabetik retinopati, retinal vasküler oklüzyonu, hipertansif retinopati, makula dejenerasyonu, maküler ara yüzey hastalığı, koroid patolojisi, ambliyopi vs.)

•Son 6 ay içinde oküler cerrahi müdahale geçirenler

•Diyabet, Hipertansiyon, Kardiyovasküler Sistem Hastalığı gibi ek sistemik hastalığı olanlar

•Parkinson, Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalığı olanlar

•+5/-5 Hipermetropi veya Miyopi , +3/-3 Astigmatizma değerlerinden daha yüksek kırma kusuru olanlar

•Glokom tanılı hastalar veya glokomatöz oküler hasarı olanlar

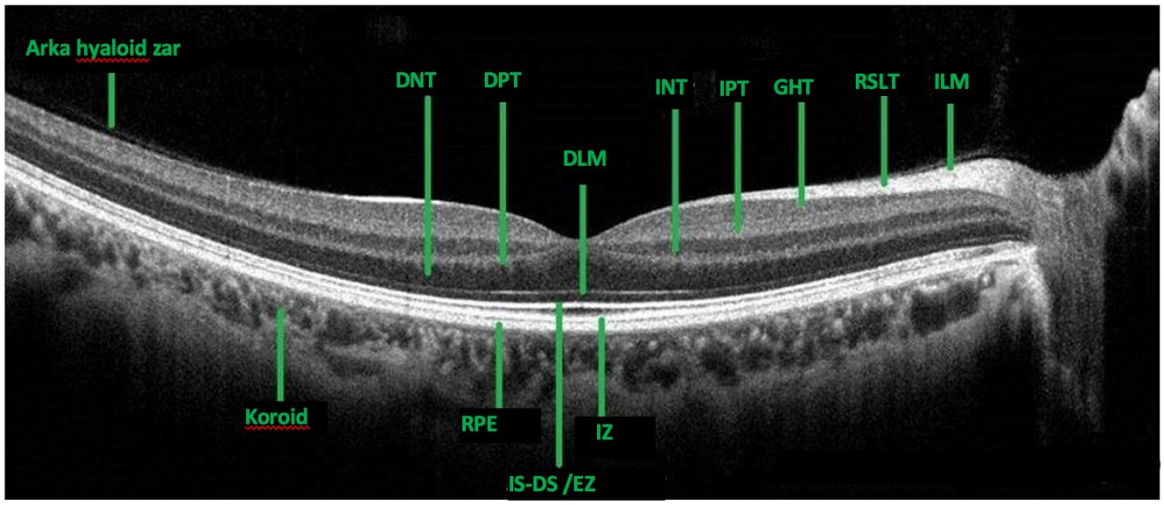
•Korneal veya ön segment patolojisi/hastalığı olanlar

•Görme aksında var olan opasite nedeniyle fundus görüntülemesi net yapılamayan hastalar olarak belirlenmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalara ve kontrol grubundaki bireylere çalışma hakkında ayrıntılı bilgi hem sözel olarak anlatılıp hem de olur formu verilerek kişilerin çalışma için onayları alındı. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Kliniği'nde olguların yaş, cinsiyet ve klinik özelleri açısından ayrıntılı anamnezi kaydedildi. Otorefraktometre cihazı (Nidek AR600A, Nidek Co , Japonya) ile ölçülen refraksiyon kusurları , biyometri cihazı (Nidek AL-Scan Japonya) ile aksiyel uzunluk ölçümü, kontakt olmayan tonometre cihazı (Canon TX-20P , Canon Medical Systems Japonya) ile ölçülen göz içi basıncı değerleri ile Snellen eşeli kullanılarak ondalık sistemde tespit edilen en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDK) değerleri dosyalarına eklendi. Tüm olguların ayrıntılı biyomikroskopik ve fundoskopik muayenesi yapılarak olguların fundus renkli resmi Kowa VX-10i (Japonya) fundus floresein anjiografi cihazı ile kaydedildi ve son olarak Optik Koherens Tomografi (OKT) görüntüleri (Nidek RS-3000 Advance Capture SRD-OCT Nidek , Japonya) çekildi. Oküler kan akış perfüzyon incelemeleri ise Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji departmanında Samsung RS85 (Güney Kore) renkli Doppler ultrasonografi cihazında 4-12 MHz lineer prob ile gerçekleştirildi.

3.2 Optik Koherens Tomografi ile Görüntü İşleme

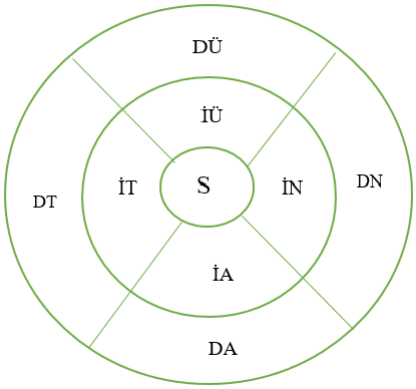
Optik koherens tomografi (OKT) yüksek çözünürlüğü (<10um) sayesinde gözün ön ve arka segment yapılarının ayrıntılı analizine olanak veren girişimsel olmayan görüntüleme yöntemidir. Hastalıkların tanı ve tedavisinde, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde ve çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerin izlenmesinde oftalmolojide yaygın olarak kullanılan standart muayene yönteminden olmuştur. Oftalmolojide OKT ile hastalıkların tanısında en sık kullanılan belirteçler retina kalınlığı, retina tabakası yapısı ve koroid kalınlığı olmakla birlikte ön segment yapılarının da ayrıntılı incelenmesine olanak tanımaktadır(93). İlk OKT tipi, cihazdan çıkan ışık demeti hareketli referans ayna ile göze gelen ışık demetini analiz edip gözün farklı katmanlarından geçen ışığın gecikme zamanını tespit ederek doku katmanlarının analizini yapan sistem referans aynanın hareketine bağımlı olduğu için 'Time Domain OKT' olarak adlandırılmıştır. Sonraki yıllarda referans aynanın sabit olduğu daha hızlı tarama yapabilen ve daha yüksek çözünürlüğe sahip olan 'Spektral Domain OKT' (SD-OKT) cihazı sayesinde daha derin doku katmanlarının daha kısa sürede ayrıntılı görüntülenmesi sağlanmıştır(94)(Şekil 6).



Şekil 6: SD- OKT taramasında sağlıklı bir sağ gözün retina katmanları. DNT-dış nükleer tabaka; DPT-dış pleksiform tabaka; DLM-dış limitan membran; INT-iç nükleer tabaka; IPT-iç pleksiform tabaka; GHT-gangliyon hücre tabakası; RSLT-

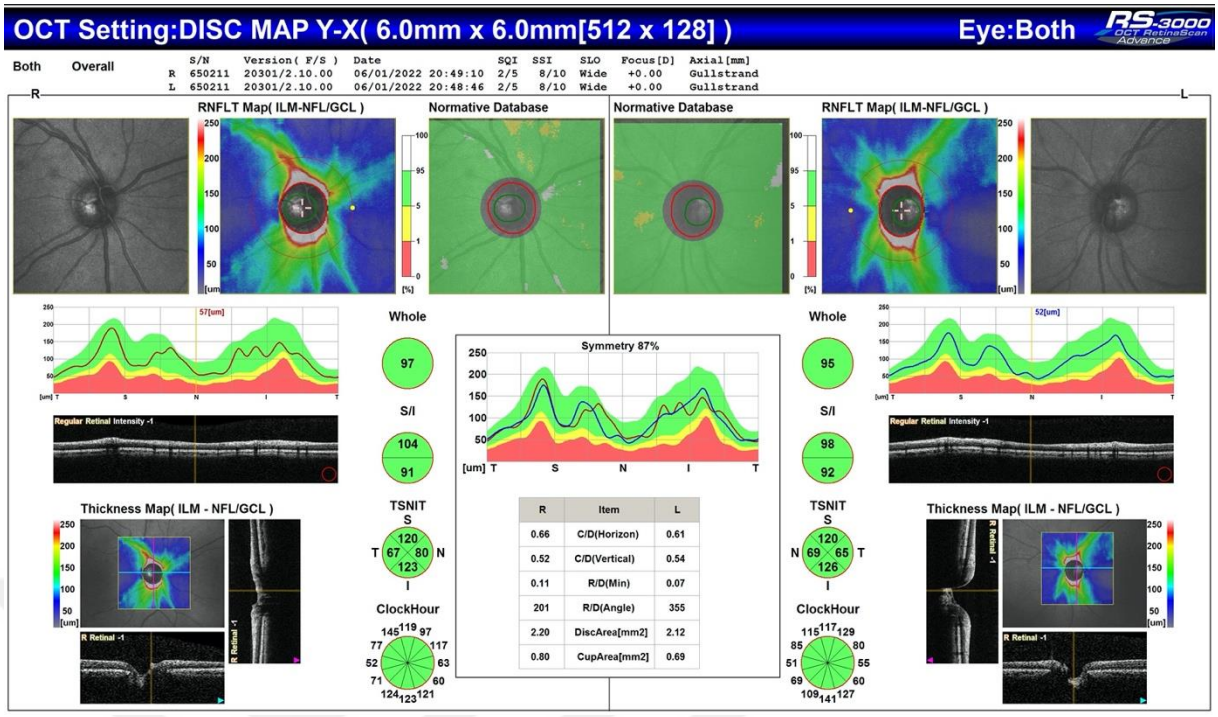
retina sinir lifi tabakası; ILM-iç limitan membran; RPE-retina pigment epiteli; IS-DS/EZ-iç segment-dış segment/elipsoid bölge; IZ-interdijitasyon bölgesi. (95) kaynağından uyarlanmıştır.

Çalışmamızda OKT görüntüleri spektral domain OKT cihazı ile ilk olarak ‘’Makula Map’’ çekim modu kullanılarak santral makula kalınlığı (SMK) ve makula üst yarı ve alt yarı retina sinir lifi tabakası ölçümü için fovea üzerinden geçen 6 adet radyal kesit ile cihaza ait göz takip sistemi kullanılarak ölçüldü. SMK için cihaz tarafından Diyabetik Retinopatinin Erken Tedavi Çalışması’na (ETDRS) (Şekil 7) göre otomatik analiz edilerek foveaya karşılık gelen merkezi 1 mm’lik alandaki kalınlık ölçümü kaydedildi. Makula üst yarı ve alt yarı RSLT ölçümü aynı görüntüler üzerinden merkezi 9 mm’lik alandaki kalınlık ölçümü cihaz üzerinden otomatik olarak hesaplanmıştır.



Şekil 7: Sağ gözün ETDRS sistemine göre belirlenmiş 9 retinal bölgenin şematize edilmesi. S-santral makula bölgesi, İN-iç nazal sektör, İT-iç temporal sektör, İÜ: -iç üst sektör, DN-dış nazal sektör, DT-dış temporal sektör, DÜ-dış üst sektör, DA-dış alt sektör.

Bir diğer parametre olan RSLT total, superior, inferior kadranların kalınlık değerleri için aynı seansta OKT cihazında optik disk santralize edilerek 6x6 mm’lik alanı içine alacak şekilde ve ‘’Disc Map’’ çekim modu kullanılarak ölçüm yapıldı. (Şekil 8)



Şekil 8: Kontrol grubundaki bir olgumuzun OKT-DISC MAP çekim modunda RSLT analizi

Son olarak koroidal kalınlık ölçümü için diğer ölçümler ile aynı seansta OKT cihazının EDI modunda foveayı merkeze alarak RPE dış kenarından koroid-sklera bileşkesinin iç kenarına kadarki vertikal mesafe manuel olarak ölçüldü (Şekil 9). Koroidal kalınlık ölçümü diurnal olarak ve sistemik arteryel kan basıncı gibi faktörlerden etkilendiği için ölçümler sabah 9 ile 11 saatleri arasında hastalar en az 20 dakika dinlendikten sonra yapıldı. Olguların çekilen tüm görüntüleri aynı uygulayıcı tarafından gerçekleştirilip iki farklı araştırmacı tarafından değerlendirilmiştir ve farklılık saptanan görüntülerde ortak karar alınmıştır.

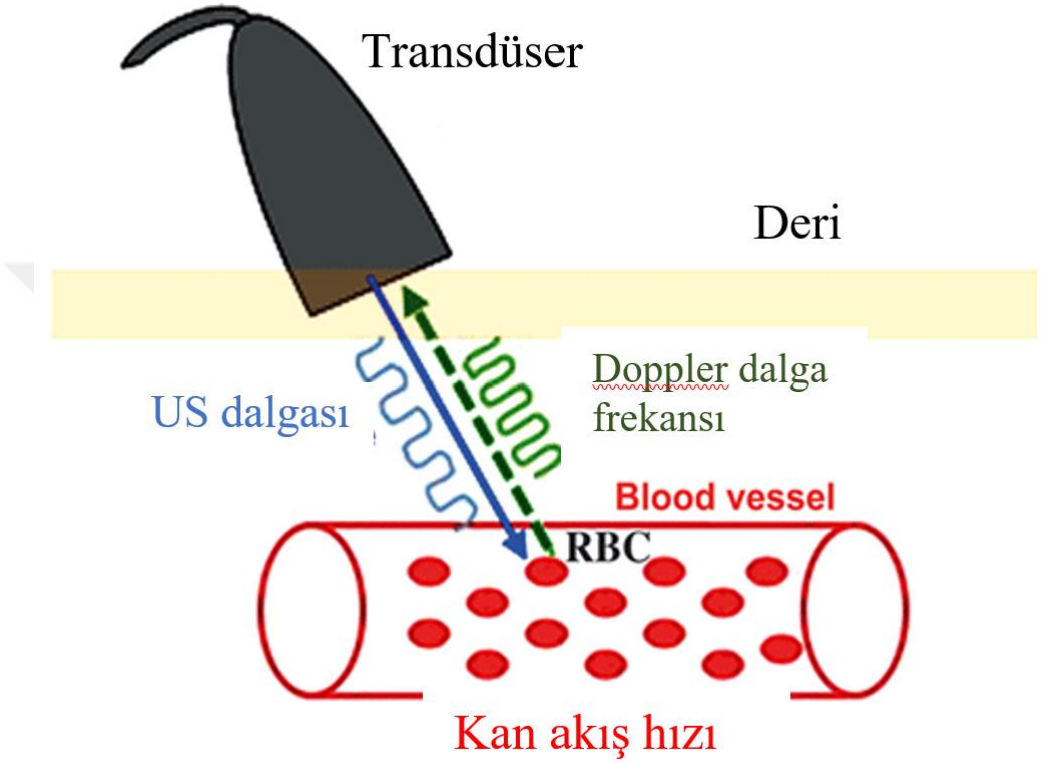


Şekil 9: Çalışma grubundaki bir olgumuzun sol gözünün EDI-OKT taramasında fovea altı koroid ölçümü

3.3 Renkli Doppler Ultrasonografi ile Görüntü İşleme

Renkli Doppler ultrasonografi (RDU) optik ortamın opaklığından bağımsız olarak hem retinal hem de uveal damarlardaki dolaşımı doğrudan ve invazif olmayan bir şekilde görüntüleyerek oftalmolojinin önemli tanı yöntemlerinden biri olmuştur(96). Renkli Doppler ultrasonografi retrobulber yapıların görüntülemesini sağlayan B-tarama modu ultrasonografiyi kan akışını görüntülemek için renkli Doppler teknolojisi ile birleştiren bir görüntüleme tekniğidir. Bu yöntemde kullanılan ultrason dalgaları yüksek frekanslı ses dalgalarına dayanmaktadır. RDU tekniğinde kullanılan probdan ultrason dalgaları yayılır ve vücut içindeki yansıma kaynaklarının tam konumunu ölçmek için emisyonları ile proba dönüşleri arasında geçen süreyi kullanılarak doku yapısını yeniden yapılandırılır. Bu ses dalgaları hareketli bir nesneye (örneğin kırmızı kan hücreleri) çarptığında frekansları değişir. Yansıyan nesne, dönüştürücüye doğru hareket ediyorsa geri dönen ses dalgasının frekansı yayılan ses dalgasından daha büyüktür ve bunun tersi de geçerlidir. Bu fenomene 'Doppler kayması' denir ve kan akışının görselleştirilmesine ve kan akış hızlarının ölçülmesine olanak verir. Kan akış hızı arttıkça Doppler kayması da artar. RDU'daki kan akışının yönü ultrason görüntüsünde bir renk skalasına çevrilir. Buna göre, proba

doğru yani kalpten uzağa akış arteriyel kanı temsil eden kırmızı renk ile gösterilirken, probdan uzağa yani kalbe doğru olan akış venöz kanı temsil eden mavi renk ile gösterilebilir(97) (Şekil 10).



Şekil 10: Doppler Prensibi. (97) kaynağından uyarlanmıştır.

İncelenen damarın ekseni ile kan hücrelerinden yansıyan ultrason ışını arasında uygun bir ölçüm açısının korunması doğru ölçüm için önemlidir. Bu açıdaki küçük hatalar kan akış hızının ölçümünde büyük sapmalara neden olmaktadır(96). Pratikte en yaygın olarak 30° ile 60° arasındaki açılar kullanılır(98). Aynı zamanda ölçüm esnasında göz küresine basınç uygulamak göz içi basıncını değiştirerek göz perfüzyonunu bozacağından bu durumdan kaçınılmalıdır(96). Ölçüm yapılacak kişilerin sigara kullanma alışkanlığı ve sistemik kan basıncı değerleri de doku perfüzyonunu ve ölçüm sonucunu etkileyebileceğinden hastalar bu özellikler açısından sorgulanıp işlemden önce 15 dakika dinlenme süresi verilmeli ve hastaların sistemik kan basıncı ölçümleri kaydedilmelidir(97).

Çalışmamızda RDU incelemesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji departmanında aynı kişi tarafından Samsung RS85 (Güney Kore) renkli Doppler ultrasonografi cihazında 4-12 MHz lineer prob kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntülemeye başlamadan 15 dakika önce tüm olgulara istirahat önerildikten sonra sistemik kan basınçları ve göz içi basıncı ölçümü yapılıp kaydedilmiştir. Sistemik kan basıncı değerleri sistolik/diyastolik oranı 80/60 ile 140/90 arasında olmayan 4 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar supin pozisyondayken gözleri kapalı olarak göz kapaklarına metil selüloz jel uygulandı ve göz küresine baskı yapılmadan B-mod ultrasonografi ile göz transaksiyel, sagital ve oblik kesitlerde incelendi. Göz içi, retrobulbar ve intraorbital anatomik yapılar gri skala ultrasonografi ile değerlendirildi ve daha sonra retrobulbar damarlardan santral retinal arter (SRA) ve posterior siliyer arter (PSA) RDU kullanılarak incelendi. Ölçüm açısı her zaman 30-60 derece arasında kan akışına paralel tutulmuştur. Maksimum sistolik hız (PSV), diyastol sonu hız (EDV) ve direnç indeksi (RI=[PSV-EDV]/PSV) çalışılan tüm arterlerde cihaz üzerinden otomatik olarak ölçülmüştür.

3.4 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 26 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Normallik testine uygun olmayan verilerde basıklık ve çarpıklık değerlerine bakılarak normal dağılım değerlendirilmiştir. İstatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında sürekli değişkenlerde bağımsız örneklem t testi, kategorik değişkenlerde Pearson ki kare testi kullanıldı. Covid-19 hastalığı ile değişkenlerin ilişkisini saptamak için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık $p \leq 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Yaşları 25 ile 66 arasında değişen 33'ü (%51,6) kadın, 31'i (%48,4) erkek 64 hastanın 128 gözü çalışmaya dahil edilmiştir. Hastanemizde son 3 ay içinde COVID-19 sebebiyle yatarak tedavi görüp taburcu olan 35 hastanın 70 gözü çalışma grubunu (Grup 1) oluştururken ve kontrol grubu kriterlerine uyan 29 sağlıklı gönüllünün 58 gözü Grup 2'yi oluşturdu.

Kontrol grubunun yaş ortalaması 42,76±8,57, Grup 1'in yaş ortalaması 45,77±9,02 idi. Yaş, cinsiyet, görme keskinliği, göz içi basıncı, santral kornea kalınlığı ve aksiyel uzunluk açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo'3 de gösterilmiştir.

Tablo 3: Olguların klinik ve demografik özellikleri

ÖZELLİK	**ÇALIŞMA GRUBU (GRUP 1)**	**KONTROL GRUBU (GRUP 2)**	**P DEĞERİ**
Yaş Ortalaması	45,77±9,02	42,76±8,57	0,057
Cinsiyet			
Kadın	32	34	
Erkek	38	24	
Toplam	70	58	0,146
Görme Keskinliği	0,99 ± 0,04	0,98 ± 0,06	0,27
Göz İçi Basıncı	14,63± 2,78	14,83± 2,65	0,68
Santral Kornea Kalınlığı	541,36 ± 29,68	544,14 ± 27,91	0,59
Aksiyal Uzunluk	23,20 ± 0,65	23,29 ± 0,62	0,37

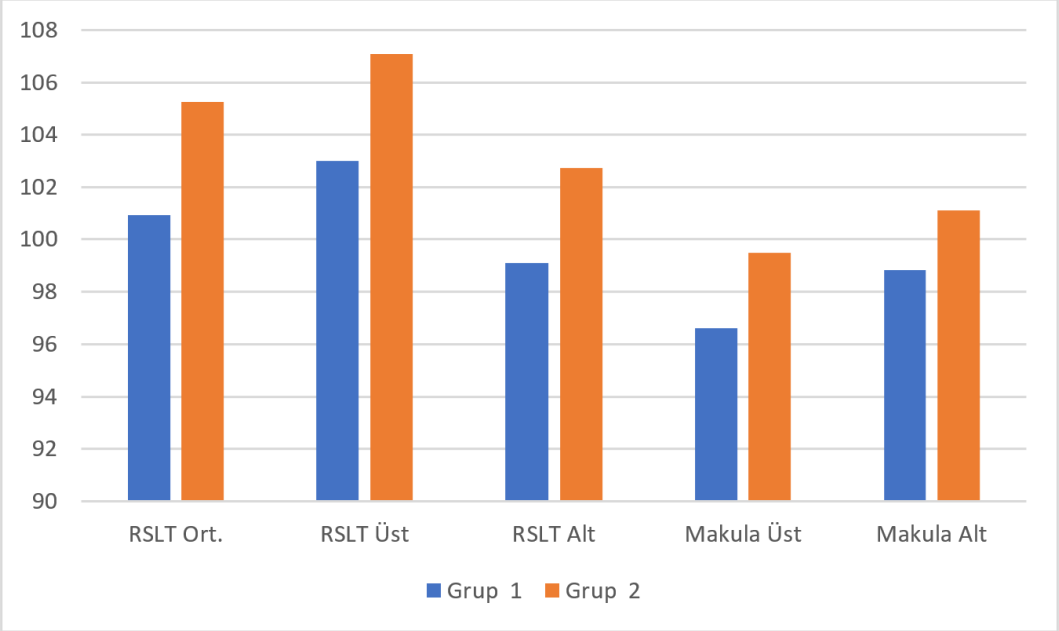
Bağımsız örneklem t testi

Grupların OKT parametreleri Tablo 4'de verilmiştir. Buna göre Grup 1'in koroid kalınlığı Grup 2'den anlamlı olarak yüksek bulunurken (p=0,004), RSLT ortalama kalınlığı ile RSLT üst yarı ve alt yarı kalınlığı kontrol grubunda Grup 1'den anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla p değerleri; 0,01- 0,039- 0,043). Santral makula kalınlığı ile makula alt yarı RSLT parametrelerinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05). Makula üst yarı RSLT kalınlığı ise kontrol grubunda Grup 1'den daha yüksek saptanmıştır ve bu fark istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,047). Grupların OKT bulguları grafik üzerinde gösterilmiştir (Grafik 1).

Tablo 4: Olguların OKT Bulguları. RSLT-Retina Sinir Lifi Tabakası.

OKT BULGULARI	**ÇALIŞMA GRUBU (GRUP 1)**	**KONTROL GRUBU (GRUP 2)**	**P DEĞERİ**
Koroid kalınlığı	240,49±16,85	232,50±12,84	***0,004****
RSLT ortalama kalınlığı	100,93±9,98	105,26±8,534	***0,01****
RSLT Üst Yarı kalınlığı	103,00±11,85	107,09±9,978	***0,039****
RSLT Alt Yarı kalınlığı	99,10±10,26	102,72±9,642	***0,043****
Santral Makula kalınlığı	268,62±21,70	262,33±12,766	0,054
Makula üst yarı RSLT kalınlığı	96,73±8,67	99,47±6,272	***0,047****
Makula alt yarı RSLT kalınlığı	98,91±9,56	101,09±7,559	0,163

Bağımsız örneklem t testi



Grafik 1: Çalışma grubu (Grup 1) ve kontrol grubu (Grup 2)'nin OKT bulgularının grafik üzerinde gösterilmesi

Grupların RDU ile ölçülen SRA'nın PSV, EDV ve RI parametreleri ile PSA'nın EDV parametrelerinde her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$). PSA'nın PSV ve PSA-RI değeri ise Grup 1'de Grup 2'den istatiksel olarak anlamlı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,002$ ve $p=0,021$). RDU bulguları Tablo 5' de gösterilmektedir.

Tablo 5: Olguların Renkli Doppler Ultrasonografi Bulguları. Doppler USG-Doppler Ultrasonografi; SRA-Santral Retinal Arter; PSA-Posterior Siliyer Arter; PSV (peak sistolic velocity)-tepe sistolik hızı; EDV (end diastolic velocity)-diyastol sonu hızı; RI (resistive index)-direnç-rezistif- indeksi.

RENKLİ DOPPLER USG BULGULARI	**ÇALIŞMA GRUBU (GRUP 1)**	**KONTROL GRUBU (GRUP 2)**	**P DEĞERİ**
SRA PSV	14,44±2,64	14,83±2,26	0,383
SRA EDV	3,91±0,57	3,96±0,57	0,59
SRA RI	0,72±0,05	0,73±0,05	0,64
PSA PSV	15,25±2,37	14,02±1,97	***0,002****
PSA EDV	3,92±0,54	3,91±0,59	0,99
PSA RI	0,74±0,05	0,72±0,05	***0,021****

Bağımsız örneklem t testi

Tablo 6: Covid-19 Hastalığı ve Oküler Bulguların Lojistik regresyon analizi

	TAHMİNİ RÖLATİF RİSK	**%95 GÜVEN ARALIĞI**	**P DEĞERİ**
Yaş	1,08	1,03-1,13	***0,003****
Cinsiyet	0,60	0,27-1,32	0,202
Koroid kalınlığı	1,05	1,02-1,08	***0,002****
RSLT ortalama kalınlığı	0,94	0,89-0,98	***0,007****
PSA RI	16492,01	4,74-57342454,54	***0,02****

Lojistik regresyon analizinde yaş ve cinsiyete göre yapılan düzeltme sonrası COVID-19 hastalığı geçirmiş olma ile koroid kalınlığı (tahmini rölatif risk (TRR)=1,08; %95 güven aralığı (GA)=1,03-1,13; p=0,003) ve PSA RI (TRR= 16492,01; %95 GA=4,74-57342454,54; p=0,02***)*** arasında pozitif, RSLT ortalama kalınlığı (TRR=0,94; %95 GA=0,89-0,98; p=0,007) arasında negatif ilişki saptandı. Cinsiyet (TRR=0,60, %95 GA=0,27-1,32; p=0,202) ile COVID-19 hastalığı arasında ilişki saptanmazken, yaş (TRR=1,08; %95 GA=1,03-1,13; p=0,003) ile pozitif ilişki saptanmıştır **(**Tablo 6).

5. TARTIŞMA

COVID-19 başta solunum sistemi olmak üzere merkezi sinir sistemi, gastrointestinal, renal, olfaktör ve oküler sistem tutulumlarına sebep olabilen multisistem hastalığıdır. Solunum sistemi tutulumu mortalitenin önde gelen nedeni olmasına rağmen, hastalığın hematolojik komplikasyonları da ciddi morbidite ve hatta mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Özellikle kritik hasta popülasyonunda hematolojik komplikasyonlara eğilim ve pulmoner emboli, miyokard enfarktüsü, iskemik inme, derin ven trombozu, sistemik arteriyel emboli daha sık görülür(99). COVID-19 sebebiyle yoğun bakımda tedavi gören hastalarda tromboembolik komplikasyon oranı %31,7 olarak bildirilmiştir(100). COVID-19 hastalarının laboratuvar parametrelerinde D-dimer ve fibrin/fibrinojen bozunma ürünlerinde önemli yükselme ve protrombin zamanı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı ve trombosit sayılarında değişiklikler görülebilmektedir. Sharma ve arkadaşları SARS-CoV-2 enfeksiyonundaki pıhtılaşma anormalliklerini yaygın intravasküler pıhtılaşma (DIC) gibi diğer ciddi enfeksiyonlarda görülen pıhtılaşma bozukluklarını taklit ederek COVID-19 kaynaklı pıhtılaşma bozukluğu (CIC) olarak adlandırmışlar ve heparin kullanımı ve diğer standart destekleyici bakım önlemleri de dahil olmak üzere, CIC için tromboembolik profilaksi önermişlerdir (101). Bu pıhtılaşma bozukluklarından sorumlu birincil faktörün, SARS'ın doğrudan etkisinden ziyade enfeksiyonun neden olduğu inflamatuvar bozukluğun dolaylı bir etkisi olduğuna inanılmaktadır (99) SARS-CoV-2 enfeksiyonu ile meydana gelen inflamasyonda tümör nekroz faktörü (TNF)-α, interlökin (IL)-1β, IL-6, interferon-γ ve granülosit-koloni stimüle edici faktör gibi çeşitli proinflamatuar sitokinlerin arttığı bilinmektedir. Sitokin fırtınası olarak adlandırılan bu durum vasküler endotel yapılarını etkileyerek endotel hasarına ve mikroanjiyopatiye neden olur. Bu inflamasyon ve artan sitokinler sonucu gelişen hiperkoagülasyon, lokal trombüs oluşumu ve büyük damar trombozu ile sonuçlanarak majör tromboembolik komplikasyonlara ve muhtemel ölümcül sonuçlara yol açan çoklu organ disfonksiyonuna neden olmaktadır(102).

Sistemik tromboembolik komplikasyonlarla benzer şekilde retinada görülen trombotik ve mikrovasküler komplikasyonların hastaların genel tromboembolik komplikasyon yükünü yansıttığı düşünülmektedir(103). SARS-CoV-2'nin, kornea ve

konjonktiva gibi göz dokularında eksprese edildiği bilinen anjiyotensin dönüştürücü enzim-2 (ACE-2) reseptörü ile hücreleri enfekte ettiği ve bu virüsün RNA'sının insan gözyaşında tespit edilip retina biyopsilerinde bulunduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir(7). ACE-2 reseptörü, SARS-CoV-2 için anahtar hücre yüzey reseptörü görevi görmekte ve vasküler endotelyal hücrelere ek olarak retina, siliyer cisim ve koroidde de bulunmaktadır. ACE-2'nin viral giriş yoluyla tüketilmesi de vazokonstriktör bir ajan olan Anjiyotensin-2'de artışa neden olarak hastalardaki mevcut protrombotik sürecin vazokonstriksiyon, trombosit aktivasyonu ve artmış proinflamatuar sitokinlerle başlatılmasına neden olmaktadır(6).

SARS-CoV-2 enfeksiyonun oküler tutulumunda sistemik hematojen yol için iki olası mekanizma önerilmiştir; bunlardan biri ACE-2 ve CD-147 eksprese eden mikrovasküler endotelyal hücreler yoluyla doğrudan enfeksiyon ve/veya diğer mekanizma kan retina bariyerini geçebilen ve virüsü taşıyabilen enfekte lökositler yoluyla yayılmadır. Her iki süreç de retina ve koroidde patolojik durumlara yol açmaktadır(8). COVID-19 hastalarında, oküler damarın doğrudan viral invazyonu sonucu santral retinal arter ve ven tıkanıklığı, serpiginöz koroidit, maküler hemoraji, akut maküler nöroretinopati, parasantral akut orta makülopati, vitrit ve akut retinal nekroz geliştiği çeşitli yayınlarda bildirilmiştir(6). Pereira ve arkadaşları hastanede tedavi görmekte olan şiddetli COVID-19 hastalarının dilate fundus muayenesinde alev şeklinde retinal kanamalar ve pamuk yünü lekeleri dahil olmak üzere iç retinada akut vasküler lezyonlara ait değişiklikler saptamışlardır(100). Invernizzi ve arkadaşları da benzer şekilde COVID-19 hastalığının retina vasküler yapılarını etkilediğini ve retina kanamalarına, pamuk yünü lekelerine ve genişlemiş ve kıvrımlı damarlara neden olduğunu bildirmiştir(104). COVID-19 enfeksiyonu olan hastalarda retinal mikrovasküler yapıyı değerlendirmek için Optik Koherens Tomografi Anjiyografi (OKT-A) ile yapılan bir çalışmada ise parafoveal yüzeyel ve derin kapiller pleksusun vasküler yoğunluğunun daha düşük olduğu bulunmuştur(6, 105). Bu çalışmalar, SARS-CoV-2 enfeksiyonunun çeşitli retina patolojilerini indükleyebilecek oküler bulgulara sebep olabileceğini göstermektedir. Sonraki çalışmalar önceki bahsettiğimiz yayınlarda tespit edilmiş retinal kanama, pamuk yünü lekeleri ve damar değişiklikleri gibi daha çok akut retinal iskemide görülen bulguların hastaların sahip olduğu ek sistemik hastalıklara bağlı görülebileceğini ve

COVID-19 hastalığının şiddeti ve evresi ile ilişkili olabileceğini bildirmiştir (8,106). Biz de çalışmamızda SARS-CoV-2'ye bağlı fundus muayenesinde patolojik bulgularının varlığını değerlendirmek için her deneğin renkli fundus fotoğraflarını çektik. Ancak bu renkli fundus fotoğraflarında herhangi bir retinal veya vasküler patolojiler ile ilişkili olabilecek herhangi anormal fundus bulgusu gözlemlemedik. Bizim çalışmamıza katılan olguların herhangi bir sistemik hastalığa sahip olmaması ve renkli fundus görüntülerinin hastalığın akut döneminde çekilmemesi bu çalışmalarla benzer retinal iskemi bulgularını izlememizi açıklayabilir.

Çalışmamızda hastanede tedavi görüp taburcu olan ve taburculuğundan 15 gün ile 3 ay arasında süre geçen COVID-19 hastalarının retina ve koroid yapısı ile retroorbital kan akışını SD-OKT ve RDU ile değerlendirip kontrol grubu ile karşılaştırarak COVID-19'un oküler ve mikrovasküler etkilerini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızın sonucuna göre COVID-19 hastalığının oküler ve vasküler yapıda birtakım değişikliklere sebep olabildiğini öngördük. Bu bağlamda elde ettiğimiz ölçümlerde OKT- SMK ölçümleri ile SRA ve PSA-EDV RDU bulgularında her iki grup arasında fark saptamazken; koroid kalınlığı ve çeşitli kadranlardaki RSLT kalınlığı ile PSA-RI ve PSA-PSV değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklar saptadık.

Optik koherens tomografi, invaziv olmayan bir görüntüleme tekniğidir ve subklinik retina ve koroid değişikliklerini ortaya çıkarmak açısından öncelikli tanı yöntemlerinden olmuştur(107). OKT retinal, koroidal ve peripapiller RSLT yapıları dahil olmak üzere özelleşmiş arka segment bölgelerinin ayrıntılı, nicel bir tanımını sağlayarak ilgili hastalıklarda tanı koymamızı kolaylaştırır (108). Çalışmamızda COVID-19 hastalığı geçiren çalışma grubundaki hastalarda yaptığımız SD-OKT ölçümünde SMK değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanmasına rağmen aradaki fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Literatüre baktığımızda Mavi Yıldız ve arkadaşlarının COVID-19 geçirip iyileşen hastaları sağlıklı kontrol grubu ile kıyasladıkları çalışmada OKT-SMK ölçümünü çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptamışlar ancak çalışma grubundaki hastaların diyabet, hipertansiyon gibi ek hastalıklara sahip olmasının bu sonucu etkilemiş olabileceğini bildirmişlerdir(109). Wang ve arkadaşlarının 401 katılımcıyla beş çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizde ise COVID-19 geçirmiş olgularla sağlıklı kontrollerin

arasında OKT-SMK sonuçlarında anlamlı fark saptanmamıştır (110). Bizim çalışmamıza katılan olguların diyabet, hipertansiyon gibi ek sistemik hastalığının olmaması ve oküler semptomu da bulunmayan olgularımızın oftalmolojik muayenelerinde retinopatiye bağlı herhangi bir muayene bulgusu izlememiz bizim de çalışmamızda COVID-19 hastalığına bağlı OKT-SMK ölçümünde gruplar arasında anlamlı bir değişiklik saptamamamıza neden olmuş olabilir.

Optik koherens tomografi ile RSLT kalınlık değerlendirmesi retinal nörovasküler anormallikler için günümüzde önemli tanı yöntemlerinden olmuştur(111). Bu tanı yöntemiyle birlikte RSLT'nin yapısal değişikliği Alzheimer, Parkinson, Multiple Skleroz gibi nörolojik hastalıklar(112-114) ve demir eksikliği anemisi, Uyku Apne Sendromu, Talasemi (115-117) gibi hipoksi ile ilgisi olan pek çok hastalıkla ilişkili bulunmuştur. RSLT hipoksi, inflamasyon ve nörodejenerasyon gibi etiyolojik nedenler sebebiyle hasar görebilmekte ve bu hasar büyük ölçüde geri döndürülemez olmaktadır (112-117).

Hipoksi ve inflamasyonun RSLT kalınlığı üzerine etkisini saptamak için obstruktif uyku apne sendromu olan hastalarda yapılan bir çalışmada bu vakalarda artan hipoksi ve hiperkapninin oksidatif stres ve inflamasyon meydana getirerek gangliyon hücre kaybına ve RSLT incelmesine neden olabileceğini belirtmiştir(118). Wang ve arkadaşlarının uyku apne sendromlu hastalar üzerinde yapılan meta analizinde benzer şekilde RSLT kalınlığında hasta grubunda anlamlı azalma saptamışlar ve bu sonucu da hastalığın şiddeti ile ilişkili bulmuşlardır (116). Bizim çalışmamızda da COVID-19 grubunda makula üst yarı RSLT ile RSLT'nin tüm kadranlarda kalınlık ölçümleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı düşük bulundu ($p< 0.05$). Bizim çalışma grubumuza dahil olan olgular da orta veya şiddetli COVID-19 olgularıydı ve bu çalışmalarla benzer şekilde COVID-19 sırasında artan inflamasyon ve hipoksi çalışma grubumuzdaki olguların OKT ölçümümde RSLT kalınlığındaki anlamlı düşüşün nedeni olabilir.

SARS-CoV-2 kaynaklı retinopatiyi araştıran deneysel hayvan modellerinde, inflamasyonun hastalığın erken dönemlerinde, retinal dejenerasyonun ise geç dönemlerinde meydana geldiği gösterilmiştir. Erken fazlarda virüs dokuya girince virüsün temizlenmesi için immün hücrelerden proinflamatuar sitokinler salınır. Daha sonra RPE ve retina boyunca üretilen antikorlar progresif gangliyon hücre ile

fotoreseptör kaybına ve kaçınılmaz nöroretinal incelmeye neden olur. Ayrıca başka bir hayvan çalışmasında ACE2 reseptörlerinin iç nükleer tabakada bulunduğu gösterilmiş ve enfekte retinal hücrelerin apoptozunun retinal enfeksiyonun sınırlanmasında yardımcı mekanizma olduğu belirtilmiştir. SARS-CoV-2 virüsünün optik sinir üzerine etkisi de hayvan deneyleri kullanılarak araştırılmış ve virüsün beyne girişinden en erken 3 gün sonra optik disk inflamasyonu, 30 gün sonra da şiddetli retinal aksonal kayıp izlenmiştir. Oren ve arkadaşlarının COVID-19 hastalığından iyileşen olguları kontrol grubuyla kıyasladıkları çalışmada COVID-19 grubunda RSLT kalınlığı tüm kadranlarda kontrol grubuna göre ince bulunmuş ancak gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Yazarlar bu çalışmada RSLT'deki incelmenin anlamlı olmamasının nedenini hastalığın üzerinden 14 gün gibi kısa bir süre geçmesine bağlamışlardır(107). Bu sonuçlar retinal gangliyon hücrelerinin aksonlarının uzantısı olan RSLT'nin kalınlığının COVİD-19 semptomlarının üzerinden en az bir ay geçmiş olan çalışma grubumuzda kontrol grubuna göre anlamlı ince bulmamızı desteklemektedir.

Savastano ve arkadaşları da peripapiller retinal vasküler yoğunluğun COVID-19 geçiren hastalarda RSLT ortalama kalınlığı ile uyumlu azaldığını bulmuşlar ve bu durumun optik sinir aksonal dejenerasyonuna sekonder retinal nöranal yeniden şekillenmenin sonucu olabileceğini belirtmişlerdir(119). Ugurlu ve arkadaşlarının çalışmasında nörolojik semptomları olan COVID-19 geçirmiş hastalarda nörolojik semptomları olmayan hastalara göre OKT RSLT ve gangliyon hücre tabakası ölçümleri ile OKT-A yüzeyel, derin kapiller pleksus ve radyal peripapiller kapiller pleksus ölçümlerini anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır(111). Benzer şekilde COVID-19 hastalarında nörolojik semptomlarla RSLT kalınlığını inceleyen bir başka çalışmada oküler ağrısı ile baş ağrısı olan hastalarda, ağrısı olmayanlara göre peripapiller RSLT' nin süperonazal ve inferotemporal sektörleri daha ince bulunmuştur(106). Yapılan bu çalışma sonuçları çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Bizim çalışma grubumuzdaki olguların çoğu da tat ve koku kaybı, baş ağrısı gibi nörolojik semptomlar ile hipoksi, inflamasyon bulguları barındıran klinikte yatarak tedavi gören vakalardı. COVID-19 hasta grubumuzdaki makuler üst yarı ve RSLT tüm kadranlarda kalınlığının daha düşük saptanmasını bu çalışmalarda gösterildiği gibi nörodejenarasyon, hipoksi,

inflamasyon ve/veya retinal mikrovasküler değişim kaynaklı olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızın diğer bir amacı koroid kalınlığını ile retrobulber kan akımını değerlendirmek ve SARS -CoV-2 enfeksiyonunun oküler mikrovasküler yapı üzerindeki etkisini araştırmaktı. Bu bağlamda yaptığımız EDI-OKT ölçümünde çalışma grubu hastalarında fovea altı koroid kalınlığını daha fazla ve RDU ölçümünde retrobulbar kan akımı parametrelerinde de PSA-PSV ile PSA-RI değerlerini daha yüksek izledik. Bu elde ettiğimiz sonuçlar istatiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$).

Gözün damar tabakası olan koroid, gözün arka segmentinde en fazla kan akışının olduğu bölgedir. Yaş, kırma kusuru, aksiyel uzunluk ve diürnal varyasyonlara bağlı olarak değişiklik gösterdiği bilinen koroid kalınlığının çeşitli retina hastalıklarında ve glokom, Alzheimer hastalığı gibi hastalıklarda da değişebileceği bildirilmiştir(7)**.** Koroid; bir dizi sistemik viral enfeksiyondan ve ayrıca diyabet, hipertansiyon gibi kronik sistemik hastalıklardan etkilenebilir. Şimdiye kadarki birçok çalışma koroid ile insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve Epstein-Barr virüsü gibi çeşitli viral enfeksiyonlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir(8).

Girişimsel olmayan bir tanı yöntemi olan geliştirilmiş derinlik görüntülemeli optik koherens tomografi (EDI-OKT), retina pigment epitelinin arkasında sinyal gücünü azaltarak koroid morfolojik özelliklerinin kesitsel bir şekilde ve yüksek çözünürlükte değerlendirilmesini sağlar(7). Son yıllarda EDI-OKT ile ölçülen koroid kalınlığı farklı sistemik hastalıklar için inflamatuar bir belirteç olarak önerilmiştir. Ölçülen koroid kalınlığının sistemik otoimmün ve inflamatuar hastalıklarda potansiyel inflamatuar belirteç olarak rolü ile ilgili literatürün gözden geçirildiği bir çalışmada damar tutulumu olan inflamatuar hastalıkların aktif fazlarında hastaların koroidinin kalınlaştığı gösterilmiştir (120) .Sistemik inflamatuar durumlar, oküler dokuları etkileyebilir ve sıklıkla hastalık aktivitesi ile ilişkili koroid değişiklikleri ile sonuçlanabilir. Ankilozan Spondilit, Behçet hastalığı, Vogt-Koyanagi Harada Sendromu gibi sistemik inflamatuar hastalıkların özellikle akut fazlarında koroid kalınlığının arttığı belirtilmiştir(121). Ailevi Akdeniz ateşinin (FMF) akut atakları sırasında koroid kalınlığındaki değişiklikleri değerlendirmek için yapılan bir

çalışmada akut atak sırasında sağlıklı kontrollere kıyasla FMF hastalarında EDI-OKT'de tüm ölçüm noktalarında koroid kalınlığı anlamlı olarak daha kalın bulundu. Koroid kalınlığı ile eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), fibrinojen ve özellikle C-reaktif protein (CRP) seviyeleri arasında pozitif korelasyon vardı ve klinik bulgular koroid kalınlığını önemli ölçüde değiştirmedi. Bu çalışmada FMF' nin akut fazında artan koroid kalınlığının muhtemelen koroiddeki inflamatuar ödematöz değişikliklerle ilişkili olduğu belirtilmiştir(122).

COVID-19 hastalarında koroiddeki yapısal ve vasküler değişikliklerle ilgili daha önce yapılan çalışmaların sonuçları çok farklı ve tutarsızdır. Fırat ve arkadaşları, ilk COVID-19 semptomlarının başlamasından sonraki 14-60 günlük süreçte SMK ve koroid kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir(8). Erdem ve arkadaşları COVID-19 hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla koroid kalınlığının azaldığını saptamışlardır(7). Bir başka çalışmada ise COVID-19 hastalığının postenfeksiyöz erken dönemde (15-40 gün) total koroid kalınlığının kontrollere kıyasla azaldığını ve ilk enfeksiyondan 9 ay sonra ise artarak kontrol grubu ile arasında fark kalmadığını bildirmişlerdir(99). Bu çalışma sonuçları bizim çalışmamızdan farklı olsa da COVID-19 hastalarında analiz edilen bir otopsi kohortunda koroidde yapısal ve mikrodamarlarda bozulma olduğunun gösterilmesi COVID-19 hastalığının koroidde birtakım farklı değişikliklere sebep olabileceğini kanıtlamaktadır(123).

Koroidin metabolik olarak en aktif ve en kalın olduğu bölge fovea altı bölgedir. Abrishami ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarında yaptığı çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde hasta grubunda artmış fovea altı koroid kalınlığı saptamışlardır (124). Ancak bu çalışmadaki hasta seçimi yönünden hastanede yatış gerekmeyen ve ek tedavi almayan hastalardan oluşması ile bizim çalışmamızdan farklılıkları vardı. Bizim çalışma grubumuzdaki olgularımızın çoğuna oksijen desteğinin yanında inflamasyonu baskılamak için steroid tedavisi uygulandı. Fakat yapılan araştırmalarda sistemik steroid tedavisinin koroid kalınlığını etkilemediği bildirilmiş (6) ve literatüre baktığımızda da sistemik steroid tedavisi ile koroid kalınlığının arasında anlamlı ilişki saptayan çalışmaya rastlanmamıştır. Doğan ve arkadaşlarının çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde COVID-19 hasta grubunda kontrollere kıyasla koroid kalınlığının belirgin olarak arttığı

gösterildi(123). Farklı sonuçlara sahip bu çoklu çalışmalar, hastalığın belirli evrelerinde hastalığın şiddeti, uygulanan tedaviler gibi birden fazla kafa karıştırıcı faktörü hesaba katan geniş bir örneklem büyüklüğü ile çalışmanın yapılmasının önemini göstermektedir.

Önceki hayvan çalışmalarında Beta-koronavirüs cinsinden fareleri enfekte eden virüs olan Murine koronavirüsün yetişkin farelerde iki fazlı retina hastalığına neden olduğu gösterildi. Bu hastalığın erken evresi, viral replikasyon ve retinal vaskülit dahil olmak üzere enflamasyonla, geç evresi ise retinal dejenerasyonla ilişkiliydi. Bu nedenle, COVID-19 hastalarında koroid kalınlaşmasının, artmış vasküler geçirgenliğe sahip ilk inflamatuar faz ve ardından retinanın inflamasyon tarafından infiltre edildiği geç apoptotik faz dahil olmak üzere iki fazda olabileceği varsayılabilir. Bu iddia için doğrudan bir kanıt olmamasına rağmen COVID-19 vakalarında artan koroid kalınlığının hipoksi ve hiperkapniye otoregülatuar bir yanıt olarak koroidin vasküler dilatasyonuna bağlanabilir(124). Koroidin sistemik veya lokal inflamasyona sekonder genişleyebileceği (108) ve hipoksinin de dolaşımdaki proinflamatuar sitokin düzeylerini artırarak vasküler sızıntıya dolayısıyla da ödeme yol açabileceği bildirilmiştir(7). Antiinflamatuvar ve oksijen tedavisine ihtiyaç duyan ve COVID-19 hastalığını görece ağır geçiren çalışma grubumuzdaki olguların EDI-OKT ölçümünde fovea altı koroid kalınlığının kontrol grubuna göre yüksek çıkmasının önceki çalışmaların da savunduğu gibi hipoksi ve inflamasyona bağlı ödemden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz.

Bayram ve arkadaşlarının COVID-19 hastalarının sonuçlarını sağlıklı kontrollerle kıyasladıkları çalışmada ortalama koroid kalınlığını hasta grubunda daha yüksek ancak koroid vaskülaritesini anlamlı olarak daha düşük buldular. Koroid vasküler alanının toplam koroid alanına oranına karşılık gelen koroidal vasküler indeks (CVI), koroid vasküler durumunu değerlendirmek için yeni bir araç olmuştur ve inflamatuar bozukluklarda azalmış bir CVI bildirilmiştir. Bu çalışmada hastalığın aktif döneminde koroid vaskülaritesinin anlamlı olarak daha düşük ve koroidin stromal alan/vasküler alan (S/V) oranının anlamlı olarak yüksek olması, koroidal stromal ödem ve koroid endotel hücre iltihabı ile damar duvar kalınlaşmasının yanı sıra koroid damarlarındaki mikrotromboembolik komplikasyonların da bu sonuca katkıda bulunmuş olabileceği şeklinde açıklamışlardır(108). Reinhold ve arkadaşları

da benzer sonuçla COVID-19 hastalarında koroid mikrovaskülatüründe fibrin mikrotrombüsü, endotel şişmesi ve koroid damarlarında tıkanıklık bildirmiştir(125). Koroidde ACE2 reseptörlerinin varlığı göz önüne alındığında, SARS-CoV-2'nin koroid damarlarını tutması beklenebilir(110). Ayrıca COVID-19 hastalarında vaskülit ve mikroembolizm bildirilmiştir ve çalışmalar bu hastalarda koroidin yanı sıra retina dolaşımının da etkilendiğini göstermiştir. Bu nedenle koroid ve retina gibi gözün arka segmentinde kanlanmanın yüksek olduğu dokularda COVID-19'a bağlı mikrosirkülasyondaki değişikliklerin belirlenmesi ve bu hastalarda oküler dokuların perfüzyonundaki olası değişikliklerin saptanması, hastalığın seyrine katkı sağlayabilir(7). Bu bağlamda gözün arka segmentinin dolaşımında COVID-19'un sebep olabileceği komplikasyonların varlığını araştırmak için RDU ile SRA, ve PSA'nın vasküler akış dinamiklerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda PSA-PSV ve PSA-RI değerlerini Grup 1'de kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık ($p< 0,05$) ve PSA-EDV, SRA parametrelerinde iki grup arasında anlamlı fark izlemedik ($p> 0,05$).

Retinanın dış üçte biri koroidal dolaşım tarafından kanlanırken, iç üçte ikisinin kanlanması SRA tarafından sağlanır. Retina hücrelerinin yüksek metabolik aktivitesi nedeniyle değişen koşullara sahip olduğu otoregülasyon mekanizması ile retinal kan akımı sabit tutulmaya çalışılırken, koroid dolaşımı sempatik, parasempatik ve trigeminal duyu sinir lifleri tarafından kontrol edilir ve otoregülatuar mekanizma içermez (6). RDU ile elde ettiğimiz sonuçlara göre SRA parametrelerinin gruplar arasında benzer çıkması, COVID-19 gibi vasküler yapıları etkileyen sistemik bir hastalık varlığında retinal otoregülatuvar mekanizmaların aktivasyonu ile retinal arter perfüzyonunu düzenleme girişimini ortaya koymaktadır. Ancak koroid dolaşımında otoregülasyon mekanizmalarının bulunmaması nedeniyle COVID-19 enfeksiyonu geçirmiş hastalardaki inflamatuvar durum ve vasküler değişiklikler stabilize edilemez ve bu durum da koroidal dolaşımın dolaylı göstergesini veren PSA-RI ve PSA-PSV değerlerini COVID-19 geçiren olgularda kontrol grubuna göre farklı bulmamızı destekler.

Literatürde COVID-19 hastalarında oküler doppler ultrasonografi bulgularının değerlendirildiği bizim çalışmamıza benzer çalışmaya rastladığımız tek yayın Tüfek ve arkadaşlarının çalışmasıydı. COVID-19 geçirip iyileşen hastalarda

retrobulbar oküler kan akışı ile koroidal değişiklikleri inceledikleri bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla EDI-OKT ölçümünde koroid kalınlığını daha ince ve RDU ölçümünde Oftalmik arter (OA) PSV değerini daha düşük bulmuşlardır. Ancak çalışmamızla benzer şekilde SRA'nın RDU ölçüm değerlerinde gruplar arasında fark bulmamışlardır. SARS-CoV-2'nin kol ve bacaklardaki sistemik damar sistemi üzerindeki potansiyel etkilerini belirlemek için genç sağlıklı yetişkinlerde gerçekleştirilen başka bir çalışmada COVID-19 enfeksiyonu olan genç erişkinlerin RDU ölçümlerinde kontrol grubuna kıyasla daha düşük sistemik vasküler fonksiyon ve daha yüksek arteriyel sertlik bulunmuştur(6).

RI değeri, bir organdaki kan akışına direnci gösteren en güvenilir ve yaygın olarak kullanılan vasküler direnç parametrelerindendir ve orbital yapılar gibi düşük dirençli vasküler yapılar için hatalardan en az etkilenen parametre olduğu bildirilmiştir(6). RDU cihazında tepe sistolik hız (PSV) ile diyastol sonu hızı (EDV) arasındaki farkın tepe sistolik hıza bölümü olarak otomatize formülle elde edilir. Retrobulbar damarlardaki periferik dirençteki artış, diyastol sonu hızın azalması ile bağlantılıdır ve tüm yayınlarda doğrulanmamasına rağmen, sağlıklı bireylerde değişmeden kalabilir veya yaşla birlikte büyüyebilir. Bu konudaki görüşler farklıdır. Cinsiyetin retrobulbar arterlerdeki kan akışının karakteri üzerinde çok az etkisi vardır. Ayrıca sağlıklı bireylerde sağ ve sol gözdeki akım hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur(126). Kurioka ve arkadaşlarının Graves hastalarında yaptıkları çalışmada retroorbital yağ doku büyümesi ve ekstraoküler kas hipertrofisi olan Graves oftalmopatisi olan olguların RDU ölçümünde SRA'nın RI değeri ile proptozis arasında pozitif korelasyon saptamışlar ve retroorbital inflamasyonun diğer dokularda olduğu gibi santral retinal arterin aşırı perfüzyonuna neden olabileceğinden proptozis ile birlikte RI değerlerinde artışa neden olabileceğini belirtmişlerdir(127). Benzer şekilde Graves hastalarında yapılan başka bir çalışmada tiroid arterinin RDU ile PSV ölçümü ve tiroid hacmi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır(128). Bizim çalışmamızda koroid kalınlığı ve PSA-PSV değerlerinin yüksek çıkması hipoksi ve/veya inflamasyon nedeniyle hacmi artan koroidin perfüzyonunun da arttığını desteklemektedir. PSA EDV değerinde gruplar arasında fark saptamamamız, RI değerinin formüler hesaplanmasında PSV değeri ile korele olarak yüksek çıkmasına sebep olmuştur.

Çalışmamızın çeşitli kısıtlıklıkları vardı. Verilerimiz, tek merkezde ve nispeten küçük bir örneklem grubu ile iyileşmeyi takiben aktif enfeksiyondan hemen sonra elde edilmiş ancak herhangi bir uzunlamasına takip yapılmadan toplanmıştır. COVID-19'un bulgularının çeşitliliği göz önüne alındığında, hastalığın akut fazı sırasında daha büyük ölçekli bir çalışma ve ardından sabit aralıklarla tekrarlanan muayeneler, COVID-19'un oküler etkisi hakkında daha değerli bilgiler sağlayacaktır. Önemli bir nokta, yukarıda sunulan tüm oküler yapısal değişikliklerin, bu çalışmaya dahil edilen daha önce oftalmolojik açıdan sağlıklı bireylerde gelişmiş olmasıdır. Diyabetik retinopati, retinal damar tıkanıklığı veya yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi aktif retinal patolojileri mevcut olan hastalarda bu değişikliklerin etkisini bilmiyoruz. Bu konuda daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Diğer bir kısıtlılık ise çalışma grubumuzdaki olguların çoğunun antitrombotik ve antiinflamatuvar tedavi almasının elde ettiğimiz sonuçları etkilemiş olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca çok ağır COVID-19 bulguları olan yoğun bakıma ihtiyaç duyan hasta sayısının az olması nedeniyle bu alt grupta oküler bulguların daha ciddi etkilenip etkilenmediğini belirleyemedik. Çalışmamızın güçlü yanı ise herhangi bir ek hastalığı olmayan hastaneye yatırılan PCR pozitif COVID-19 hastaları ile yaş ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontroller arasında oküler bulgularla birlikte hem OKT hem de RDU'de farklı ölçüm parametrelerinin kıyaslandığı ilk çalışma olmasıdır.

6. SONUÇLAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan bu çalışmada COVID-19 hastalığı geçiren olgularda kontrol grubuna göre OKT ölçümlerinde çeşitli kadranlardaki RSLT kalınlığında azalma ve fovea altı koroid kalınlığında artma saptanmıştır. Aynı zamanda yapılan RDU ölçümlerinde çalışma grubunda PSA-PSV ve PSA-RI parametrelerinde kontrol grubuna göre anlamlı artış izlenmiştir. Ancak OKT-SMK ölçümleri ile RDU-SRA parametrelerinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu bilgilere dayanarak, COVID-19 enfeksiyonunun tetiklediği mikroanjiyopati ve inflamasyonun SARS-CoV-2 enfeksiyonu geçiren hastalarda önemli posterior oküler yapısal ve vasküler değişikliklere neden olarak oküler komplikasyonlar için potansiyel risk oluşturduğuna inanıyoruz. COVID-19'un oküler yapıdaki bu değişikliklerinin kalıcı ve uzun vadeli etkileri olup olmadığını belirleyebilmek için birden fazla hasta alt grubu ile çok merkezli ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. *SARS-CoV-2: An Update on Genomics, Risk Assessment, Potential Therapeutics and Vaccine Development.* Mehmood, I., ve diğerleri. 4, 2021, International journal of environmental research and public health, Cilt 18, s. 1626.
2. *Coronaviruses and SARS-CoV-2: A Brief Overview.* Ludwig, Stephan ve Zarbock, Alexander. 1, 2020, Anesthesia and analgesia, Cilt 131, s. 93-96.
3. *A comparative review of pathogenesis and host innate immunity evasion strategies among the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) and the Middle East respiratory syndrome coro.* Noor, Rashed. 2021, Archives of Microbiology, Cilt 203, s. 1943–1951.
4. *COVID-19 (Coronavirus Disease 2019): A New Coronavirus Disease.* Dousari, Amin Sadeghi, Moghadam , Majid Taati ve Satarzadeh, Naghmeh. 2020, Infection and drug resistance, Cilt 13, s. 2819-2828.
5. *Clinical Management of COVID-19 Patients - An Update.* Mølhave, Martin, Agergaard , Jane ve Wejse, Christian . 1, 2022, Semin Nucl Med., Cilt 52, s. 4-10.
6. *Retrobulbar Ocular Blood Flow and Choroidal Vascular Changes in Patients Recovering from COVID-19 Infection.* Tufek, Melek, ve diğerleri. 2022, Photodiagnosis and Photodynamic Therapy, Cilt 39, s. 102976.
7. *Evaluation of choroidal thickness in patients who have recovered from COVID-19.* Erdem, Seyfettin, ve diğerleri. 3, 2022, International Ophthalmology, Cilt 42, s. 841–846.
8. *How are central foveal and choroidal thickness affected in patients with mild coronavirus disease 2019 infection?* Fırat, Müge ve Kobat, Sabiha Güngör . 6, 2021, Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, Cilt 21, s. 782–786.
9. *Retinal diseases: pathogenesis, laser therapy, and surgery.* Sigelman, J. Boston, Toronto. 1984, Little Brown & Company, s. 3-65.
10. Recep , Ömer Faruk. *Göz Anatomisi.* Dünya Tıp Kitabevi , 2016.
11. Salmon , J. F. *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach.* Elsevier, 2019. s. 556. Cilt 9th edition .
12. Yanoff, M. ve Duker, J. S. *Ophthalmology.Part 6 Retina and Vitreous* . London : Elsevier, 2019.
13. *Characterization of receptors for glutamate and GABA in retinal neurons.* Yang , X. L. 2, 2004, Progress in neurobiology, Cilt 73, s. 127-50.
14. *Emerging novel roles of neuropeptide Y in the retina: from neuromodulation to neuroprotection.* Santos-Carvalho , A., ve diğerleri. 2014, Progress in neurobiology, Cilt 112, s. 70-9.
15. *Retina Anatomisi.* İnan, S. 3, 2014, Kocatepe Tıp Dergisi, Cilt 15.

16. Snell, R. S. ve Lemp, M. A. *Clinical anatomy of the eye.The eye ball.* Blackwell publishing, 1998. s. 132-213.

17. Triphati, R. C. ve Wond, M. The eye. In: Basic and clinical science course. *American Academy of Ophthalmology Section 2.* San Francisco : The Foundation of the American Academy of Ophthalmology, 1999, s. 47-92.

18. *Structure, function, and disease of the retinal pigment epithelium.* Marmor , M. F. 3-9, New York ,1998, The retinal pigment epithelium.

19. *Lipofuscin and other lysosomal storage deposits in the retinal pigment epithelium.* Eldred, G. E. New York , 1998, The retinal pigment epithelium function and disease.

20. Bowling , B. *Kanski's Clinical Ophthalmology.* 2016. Cilt 8th edition.

21. *Physiological anatomy of the retinal vasculature.* Hayreh , S. S. 2010, Elsevier Inc.

22. *Retinanın Vasküler Anatomisi.* Bilgin, A. B. 2012, Retina Vitreus, Cilt 20.

23. American Academy of Ophthalmology. *Oftalmolojinin Esas ve İlkeleri.* Ankara : Güneş Tıp Kitabevleri, 2007-2008. Cilt 2.

24. *Subfoveal choroidal thickness in relation to sex and axial length in 93 Danish university students.* Li, X. Q., Larsen , M. ve Munch , I. C. 11, 2011, Investigative & ophtalmology visual science, Cilt 52, s. 8438-41.

25. *Reliability of confocal choroidal laser Doppler flowmetry.* Gugleta, K., ve diğerleri. 3, 2002, Investigative ophthalmology & visual science, Cilt 43, s. 723-728.

26. *In vivo human choroidal thickness measurements: evidence for diurnal fluctuations.* Brown, J. S., ve diğerleri. 1, 2009, Investigative ophthalmology & visual science, Cilt 50, s. 5-12.

27. Recep, Ömer Faruk. *Göz Anatomisi.* Dünya Tıp Kitabevi, 2016.

28. *Coronavirüs enfeksiyonu hastalığının (COVID-19) epidemiyolojisi ve kontrolü. Akbıyık, A., Avşar, Ö., 2020. İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi, 5(2), 109-116.*

29. *Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2.* Malik , Y A. 1, 2020, The Malaysian journal of pathology, Cilt 42, s. 3-11.

30. *Cryo-electron tomography of mouse hepatitis virus: insights into the structure of the coronavirion.* Barcena M, Oostergetel GT, Bartelink W, et al. 2009, Proc Natl Acad Sci U S A .

31. *Coronavirus genome structure and replication* . Brian DA, Baric RS. 2005, Curr Top Microbiol Immunol, s. 1-30.

32. *Structures and Functions of Coronavirus Proteins: Molecular Modeling of Viral Nucleoprotein.* Tok, Tugba Taskin ve Tatar, Gizem. 2017, International Journal of Virology & Infectious Diseases.

33. *Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission.* Graham, Rachel L ve Baric, Ralph S. 7, 2010, Journal of Virology, Cilt 84, s. 3134-3146.

34. *Structural insights into coronavirus entry.* Tortorici, M Alejandra ve Veesler , David. 2019, Advances in virus research, Cilt 105, s. 93-116.

35. *ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia.* Jia, Hong Peng, ve diğerleri. 23, 2005, Journal of virology, Cilt 79, s. 14614-14621.

36. *Cultivation of the virus of infectious bronchitis.* Beaudette, F. R. 1937, J. Am. Vet. Med. Assoc., Cilt 90, s. 51-60.

37. *Animal coronaviruses: what can they teach us about the severe acute respiratory syndrome?* Saif, L J. 2, 2004, Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics), Cilt 23, s. 643-660.

38. *Ecology, evolution and classification of bat coronaviruses in the aftermath of SARS.* Drexler, Jan Felix, Corman, Victor Max ve Drosten, Christian . 2014, Antiviral research, Cilt 101, s. 45-56.

39. *A new virus isolated from the human respiratory tract.* Hamre, D ve Procknow, J. 1966, Proc Soc Exp Biol Med., Cilt 121, s. 190-193.

40. *Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease.* McIntosh, K, ve diğerleri. 4, 1967, Proc Natl Acad Sci U S A , Cilt 57, s. 933-40.

41. *Coronaviruses as the cause of respiratory infections.* Corman , V M, Lienau, J ve Witzenrath, M. 2019, Internist (Berl), Cilt 60, s. 1136-1145.

42. *Hosts and Sources of Endemic Human Coronaviruses.* Corman, Victor M, ve diğerleri. 2018, Adv Virus Res, Cilt 100, s. 163-188.

43. *Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia.* Zaki, Ali M, ve diğerleri. 2012, N Engl J Med, Cilt 367, s. 1814-1820.

44. *MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission.* Mackay , Ian M ve Arden, Katherine E. 2015, Virol J, Cilt 12.

45. *A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019.* Zhu et al. 8, 2020, The New England journal of medicine, Cilt 382, s. 727-733.

46. *Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19.* Hu, Ben, ve diğerleri. 3, 2021, Nature Reviews Microbiology, Cilt 19, s. 141-154.

47. *Emerging novel coronavirus (2019-nCoV)-current scenario, evolutionary perspective based on genome analysis and recent developments.* Malik et al. 1, 2020, Vet Q, Cilt 40, s. 68-76.

48. *Discovery of a novel coronavirus associated with the recent pneumonia outbreak in humans and its potential bat origin.* Zhou et al. 2020, bioRxiv.

49. *A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version).* Yin et al. 1, 2020, Mil Med Res, Cilt 7.

50. *2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored.* Lu, Cheng-Wei, Liu, Xiu-Fen ve Jia, Zhi-Fang. 2020, Lancet, Cilt 395.

51. *Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents.* Kampf, G., Todt, D. ve Pfaender, S. et al . 3, 2020, The Journal of Hospital Infection, Cilt 104, s. 246-251.

52. *Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes.* Zhang, W., Du, R. H. ve Li, B. et al . 2020, Emerg Microbes Infect, Cilt 9, s. 386-389.

53. *Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China.* Wang, D., Hu, B. ve Hu, C. et al. 11, 2020, JAMA, Cilt 323, s. 1061-1069.

54. *Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia.* Li, Q., Guan, X. ve Wu, P. et al. 13, 2020, The New England Journal of Medicine, Cilt 382, s. 1199-1207.

55. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review.* Harapan, Harapan, Itoh, Naoya ve Yufika, Amanda et al. 5, 2020, J Infect Public Health, Cilt 13, s. 667-673.

56. *Critical Differences between the Binding Features of the Spike Proteins of SARS-CoV-2 and SARS-CoV.* Bai, Chen ve Warshel, Arieh. 28, 2020, The journal of physical chemistry. B, Cilt 124, s. 5907–5912.

57. *Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19.* Huang, Yuan, ve diğerleri. 9, 2020, Acta pharmacologica Sinica, Cilt 41, s. 1141–1149.

58. *Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding.* Lu , R, Zhao, X ve Li, J et al . 10224), 2020, Lancet, Cilt 395, s. 565-574.

59. *A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics.* Forchette, Lauren, Sebastian , William ve Liu, Tuoen. 6, 2021, Current medical science, Cilt 41, s. 1037-1051.

60. *Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2.* Gheblawi, M, Wang, K ve Viveiros, A et al. 10, 2020, Circulation research, Cilt 126, s. 1456–1474.

61. *The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system.* Coperchini F, ve diğerleri. 2020, Cytokine & growth factor reviews, Cilt 53, s. 25–32.

62. *Comment on Hu et al: The cytokine storm and COVID-19.* Faqihi , F, ve diğerleri. 2, 2021, Journal of medical virology, Cilt 93, s. 631–633.

63. *The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention.* Tay, M. Z., Poh, C.M. ve Rénia, L. et al. 6, 2020, Nature Reviews Immunology, Cilt 20, s. 363-374.

64. *Innate Immune Evasion by Human Respiratory RNA Viruses.* Kikkert , M. 1, 2020, Journal of innate immunity, Cilt 12, s. 4-20.

65. *Immune response and pathogenesis of COVID-19 and The Strategies for developing target drugs.* Kaushal, A. 9, 2020, Acta Scientific Microbiology, Cilt 3, s. 92-102.

66. *Blood clots in COVID-19 patients: Simplifying the curious mystery.* Biswas, S., Thakur, V. ve Kaur, P. et al. 2021, Medical hypotheses, Cilt 146.

67. *Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies.* Lee , W.S., Wheatley, A.K. ve Kent, S.J. et al. 2020, Nature Microbiology, Cilt 5, s. 1185–1191.

68. *Rates of evolutionary change in viruses: patterns and determinants.* Duffy, Siobain, Shackelton, Laura A ve Holmes, Edward C. 4, 2008, Nature reviews. Genetics, Cilt 9, s. 267–276.

69. *RNA recombination in animal and plant viruses.* Lai, M M. 1, 1992, Microbiological reviews, Cilt 56, s. 61–79.

70. *Novel SARS-CoV-2 variants: the pandemics within the pandemic.* Boehm, E, Kronig, I ve Neher, R A et al. 8, 2021, Clin Microbiol Infect, Cilt 27, s. 1109-1117.

71. *Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines.* Fernandes et al. 1, 2022, Ann Med, Cilt 54, s. 524–540.

72. *Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation.* Long et al. 2022, Am J Emerg Med, Cilt 54, s. 46-57.

73. *Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.* Chen, N, Zhou, M ve Dong, X et al . 2020, Lancet, Cilt 395, s. 507–513.

74. *Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records.* Chen , H, Guo, J ve Wang, C et al. 10226, 2020, Lancet, Cilt 395, s. 809-815.

75. *Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China.* Huang et al. 2020, Lancet, Cilt 395, s. 497–506.

76. *CT Imaging Features of 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV).* Chung et al . 1, 2020, Radiology, Cilt 295, s. 202-207.

77. World Health Organization. *Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases.* 2020.

78. *Diagnostic performance of different sampling approaches for SARS-CoV-2 RT-PCR testing: a systematic review and meta-analysis.* Tsang et al. 9, 2021, Lancet Infectious diseases, Cilt 21, s. 1233–1245.

79. *Detection of SARS-COV-2 Proteins Using an ELISA Test.* Di Domenico, Marina , De Rosa , Alfredo ve Boccellino, Mariarosaria. 4, 2021, Diagnostics (Basel), Cilt 11, s. 698.

80. *Evaluation of current diagnostic methods for COVID-19.* Alpdagtas , Saadet, ve diğerleri. 4, 2020, APL Bioengineering, Cilt 4.

81. *Current and innovative methods for the diagnosis of COVID-19 infection (Review).* Falzone , L, ve diğerleri. 6, 2021, International Journal of Molecular Medicine, Cilt 47, s. 100.

82. *Chest CT for Typical Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia: Relationship to Negative RT-PCR Testing.* Xie et al. 2, 2020, Radiology, Cilt 296, s. E41-E45.

83. *Risk of respiratory infections in health care workers: lessons on infection control emerge from the SARS outbreak.* Wilder-Smith, Annelies ve Low, Jeny Guek Hong. 2, 2005, Southeast Asian J Trop Med Public Health, Cilt 36, s. 481-8.

84. T.C.Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. [Çevrimiçi] 7 Aralık 2020. https://covid19.saglik.gov.tr/Eklenti/39551/0/covid-19rehberigenelbilgilerepidemiyolojivetanipdf.pdf.

85. *High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study.* Helms et al. 6, 2020, Intensive care medicine, Cilt 46, s. 1089-1098.

86. World Health Organization (WHO). Corticosteroids for COVID-19.Living Guidance. [Çevrimiçi] 2020. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1.

87. *Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19: A Meta-analysis.* WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. 6, 2021, JAMA, Cilt 326, s. 499-518.

88. *ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management.* Bartoletti et al . 2, 2022, Clin Microbiol Infect., Cilt 28, s. 222-238.

89. *Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis.* Langford et al. 12, 2020, Clinical microbiology and infection , Cilt 26, s. 1622–1629.

90. *COVID-19 mRNA vaccines.* Huang, Qingrui, Zeng, Jiawei ve Yan, Jinghua. 2, 2021, Journal of genetics and genomics, Cilt 48, s. 107-114.

91. *The Johnson & Johnson Vaccine for COVID-19.* Livingston, Edward H, Malani, Preeti N ve Creech, C Buddy. 15, 2021, JAMA, Cilt 325.

92. *Covid-19: EMA defends AstraZeneca vaccine as Germany and Canada halt rollouts.* Dyer, Owen. n883, 2021, BMJ, Cilt 373.

93. *Application of optical coherence tomography in clinical diagnosis.* Wang, Y., Liu, S. ve Zhang, W. et al. 6, 2019, Journal of X-ray science and technology, Cilt 27, s. 995–1006.

94. Çankaya, Ali Bülent. OCT Teknikleri ve Cihazları (Time Domain, Spectral Domain, Swept Source). *todnet.org.* [Çevrimiçi] https://www.todnet.org/glokom/oct-teknik.htm.

95. Optical Coherence Tomography Scans Anatomy Review. *octscans.com.* [Çevrimiçi] https://www.octscans.com/anatomy-review.html.

96. *Guidelines for ultrasound examination in ophthalmology.Part III: Color Doppler ultrasonography.* Modrzejewska, Monica. 77, 2019, J Ultrason, Cilt 19, s. 128-136.

97. *Use of colour Doppler imaging in ocular blood flow research.* Stalsmans, I., Vandewalle, E. ve Anderson, D. R. et al. 8, 2011, Acta Ophthalmologica, Cilt 89, s. e609–e630.

98. *Doppler ultrasound: principles and instruments.* Kremkau, F. W. 1990, WB Saunders Company.

99. *Long-term follow-up of choroidal changes following COVID-19 infection: analysis of choroidal thickness and choroidal vascularity index.* Hepokur, Mustafa, ve diğerleri. 2021, Canadian Journal of Ophthalmology.

100. *Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19.* Pereira, L. A., ve diğerleri. 1, 2022, The British journal of ophthalmology, Cilt 106, s. 102–105.

101. *COVID-19 Induced Coagulopathy (CIC): Thrombotic Manifestations of Viral Infection.* Sharma, Swati, Mishra, Aastha ve Ashraf, Zahid. 1, 2022, TH Open:companion journal to thrombosis and haemostasis, Cilt 6, s. e70–e79.

102. *Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019.* Iba, T., ve diğerleri. 9, 2020, Critical Care Medicine, Cilt 48, s. 1358–1364. .

103. *Mechanisms of retinal damage in patients with COVID-19.* Chahbi, M., ve diğerleri. 10, 2020, Journal Francais d'Ophtalmologie, Cilt 43, s. e355–e356.

104. *Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study.* Invernizzi, A., ve diğerleri. 2020, EClinicalMedicine, Cilt 27, s. 100550.

105. *Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19.* Turker, Ibrahim Cagri, ve diğerleri. 2, 2021, Canadian Journal of Ophthalmology, Cilt 56, s. 83–87.

106. *COVID-19: more than a respiratory virus, an optical coherence tomography study.* Dag Seker, E. ve Erbahceci Timur, I. E. 2021, International Ophthalmology, Cilt 41, s. 3815–3824.

107. *Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients.* Oren, B., ve diğerleri. 6, 2021, Clinical & experimental optometry, Cilt 104, s. 717-722.

108. *Posterior ocular structural and vascular alterations in severe COVID-19 patients.* Bayram , N., ve diğerleri. 3, 2022, Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur Klinische und Experimentelle Ophthalmologie, Cilt 260, s. 993-1004.

109. *SD-OCT assessment of macular and optic nerve alterations in patients recovered from COVID-19.* Mavi Yildiz, A., ve diğerleri. 2, 2022, Canadian Journal of Ophthalmology. Journal Canadien d'Ophtalmologie, Cilt 57, s. 75–81.

110. *Retinal microvascular impairment in COVID-19 patients: A meta-analysis.* Wang, S., ve diğerleri. 6, 2022, Immunity Inflammation and Disease, Cilt 10, s. e619.

111. *Assessment of the optic nerve, macular, and retinal vascular effects of COVID-19.* Ugurlu, A., ve diğerleri. 22, 2022, Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie, Cilt S0008-4182, s. 00189-2.

112. *Retinal thickness in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis.* den Haan , J., ve diğerleri. 2017, Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, Cilt 6, s. 162-170.

113. *Retinal nerve fiber layer thickness in Parkinson disease.* Kirbas, S., ve diğerleri. 1, 2013, Journal of Neuro-Ophthalmology, Cilt 33, s. 62-65.

114. *Optical coherence tomography in multiple sclerosis.* Siger, M., ve diğerleri. 10, 2008, Journal of Neurology, Cilt 255, s. 1555-1560.

115. *Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in patients with iron deficiency anemia.* Cikmazkara, Ipek ve Ugurlu, Seyda Karadeniz. 3, 2016, Indian Journal of Ophthalmology, Cilt 64, s. 201-205.

116. *Changes of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis.* Wang, W., He, M. ve Huang, W. 5, 2017, Current Eye Research, Cilt 42, s. 796-802.

117. *Retinal nerve fiber layer thickness in children with β-thalassemia major.* Uzun, F., ve diğerleri. 4, 2017, Saudi Journal of Ophthalmology, Cilt 31, s. 224-228.

118. *Obstrüktif uyku apne sendromunda retina sinir lifi analizi.* Aydın, R., Dikkaya, F. ve Yıldırım, R. 1, 2018, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi, Cilt 32, s. 33-39.

119. *Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients.* Savastano, A., ve diğerleri. 9, 2020, Journal of clinical medicine, Cilt 9, s. 2895.

120. *Choroidal and retinal thickness in systemic autoimmune and inflammatory diseases: A review.* Steiner , M., del Mar Esteban-Ortega, M. ve Muñoz-Fernández, S. 6, 2019, Survey of ophthalmology, Cilt 64, s. 757-769.

121. *State of science: Choroidal thickness and systemic health.* Tan, K. A., ve diğerleri. 5, 2016, Survey of ophthalmology, Cilt 61, s. 566-581.

122. *Choroidal thickness changes in the acute attack period in patients with familial Mediterranean fever.* Gundogan, F. C., ve diğerleri. 2, 2016, Ophthalmologica, Cilt 235, s. 72-77.

123. Dogan , N. C., ve diğerleri. Evaluation of the Effect of Covid-19 on Optic Disk and Macula with Oct and Oct-Angiography. *Research Square.* [Çevrimiçi] 2021. https://assets.researchsquare.com/files.

124. *Spectral-domain optical coherence tomography assessment of retinal and choroidal changes in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study.* Abrishami, M., ve diğerleri. 1, 2022, Journal of ophthalmic inflammation and infection, Cilt 12, s. 18.

125. *Ocular Pathology and Occasionally Detectable Intraocular Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 RNA in Five Fatal Coronavirus Disease-19 Cases.* Reinhold, A., ve diğerleri. 5, 2021, Ophthalmic research, Cilt 64, s. 785–792.

126. *Guidelines for ultrasound examination in ophthalmology. Part III: Color Doppler ultrasonography.* Modrzejewska, M. 77, 2019, Journal of ultrasonography, Cilt 19, s. 128–136.

127. *Increased retinal blood flow in patients with Graves' disease: influence of thyroid function and ophthalmopathy.* Kurioka, Y., ve diğerleri. 2, 2001, European journal of endocrinology, Cilt 144, s. 99–107.

128. *Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves' disease: value of color Doppler sonography.* Saleh, A., ve diğerleri. 9, 2004, Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association, Cilt 112, s. 510–513.