



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİğİ

COVID-19 GEçİRMİş OLAN HASTALARDA
RETİNA VE OPTİK DİSK VASKÜLER DENSİTESİNİN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ VE GÖRME
YOLLARININ GÖRSEL UYARILMIş POTANSİYELLER İLE
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. zdemir YÜKSEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANTALYA SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
GÖZ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

COVID-19 GEÇİRMİŞ OLAN HASTALARDA
RETİNA VE OPTİK DİSK VASKÜLER DENSİTESİNİN OPTİK
KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ VE GÖRME
YOLLARININ GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Özdemir Yüksel

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Berna Doğan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANTALYA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimi hazırlama sürecinde desteğini benden esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam; eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Berna Doğan başta olmak üzere hekimliğin pratiğini öğrendiğim bu dönemde gerek ahlaki gerekse mesleki açıdan bana örnek olup bu yolda kendimi geliştirmeme vesile olan değerli hocalarım idari sorumlumuz Doç. Dr. Fulya Duman'a, Doç. Dr. Muhammet Kazım Erol'a, Doç. Dr. Devrim Toslak'a, Doç. Dr. Elçin Süren'e, Başasistan Dr. Sibel Yavuz'a, Başasistan Şenol Sabancı'ya ve kliniğimizden ayrılan beraber çalışma fırsatı bulduğum Prof. Dr. Deniz Turgut Çoban'a ve Doç. Dr. Mehmet Bulut'a;

Çalışkan ve özverili kişiliğiyle desteklerini bizden esirgemeyen Uzm. Dr. Ahmet Karaçor başta olmak üzere beraber çalıştığım uzman doktorlarımıza;

Aynı dönemde uzmanlık eğitimi aldığım ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, sadece çalışma arkadaşı değil dost olarak gördüğüm ve onlardan çok şey öğrendiğim değerli meslektaşlarım Uzm. Dr. Sadık Bahadır Akkoç' a, Uzm. Dr. Doğan Durmaz'a, Uzm. Dr. Birumut Gedik'e, Uzm. Dr. Yiğit Çağlar Bozdoğan'a, Uzm. Dr. Hakan Büber'e, Dr. Berkay Türkmen'e, Dr. Aybike Sultan Kılar'a, Dr. Rojbin Ekinci'ye, Dr. Buse Seymen'e, Dr. Metin Eren Demirer'e, Dr. Gürhan Kaplan'a, Dr. Ali Gökoğlu'na, Dr. Fatih Arpacı'ya, Dr. İsmet Selçuk Ertunç'a, Dr. Ali Öztürk'e, Dr. Nazif İlhan'a, Dr. Ulaş Cem Ergüler'e, Dr. Batuhan Önal'a;

Kliniğimizin değerli hemşirelerine, sekreterlerine, personellerine;

Bugünlere gelmemde her türlü emek, destek ve fedakarlıklarını esirgemeyen annem Nakşiye Yüksel'e, babam Ahmet Yüksel'e ve kardeşim Özde Yüksel'e;

Tezimi hazırlama sürecimde varlığıyla ve desteğiyle beni onurlandıran çok değerli asistan arkadaşım Dr. Gizem Ünal'a;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
SİMGE VE KISALTMALAR.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.RETİNA.....	2
2.1.1. Retina Embriyolojisi.....	2
2.1.2. Retina Anatomisi	3
2.1.3. Retinanın Topografik Bölümleri	4
2.1.3.1. Makula.....	4
2.1.3.2. Ekvator bölgesi.....	7
2.1.3.3. Periferik retina.....	7
2.1.4. Retinanın Vasküler Anatomisi.....	8
2.1.5. Retinanın Fizyolojisi.....	10
2.2. KOROİD ANATOMİSİ VE VASKÜLARİZASYONU.....	13
2.3. OPTİK SİNİR VE GÖRME YOLLARI ANATOMİSİ VE VASKÜLARİZASYONU.....	17
2.3.1 Optik Sinir Anatomisi.....	17
2.3.1.1. İntraoküler kısım.....	19
2.3.1.2. İntraorbital bölge.....	21
2.3.1.3. İntrakanalikular bölge.....	21
2.3.1.4. İntrakraniyal bölge.....	22
2.3.2. Optik Sinir Sonrasındaki Görme Yolları Anatomisi.....	22
2.3.2.1. Optik kiazma.....	22
2.3.2.2. Optik traktus.....	23
2.3.2.3. Lateral genikülat nükleus.....	23
2.3.2.3. Optik radyasyon.....	24
2.3.2.4. Primer Görme Merkezi.....	25

2.3.3. Optik Sinir ve Görme Yollarının Vasküler Yapısı.....	25
2.4. KORONAVİRUS (COVID-19).....	29
2.4.1. Koronavirüs Hastalığı.....	29
2.4.2. COVID-19 Vaskülopatisi.....	30
2.4.3. COVID-19 Nöropatisi.....	34
2.4.4 COVID-19 Göz Tutulumu.....	35
2.4.4.1. Oküler yüzey ve kornea.....	36
2.4.4.2. Arka segment bulguları.....	36
2.4.4.3. Orbital tutulum.....	37
2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOĞRAFİ.....	38
2.6. GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER	39
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
3.1. Hasta Seçimi ve Klinik Muayene.....	41
3.2. OKTA Değerlendirmesi.....	42
3.3 Patern VEP İncelemesi.....	50
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	51
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA.....	63
6. SONUÇLAR.....	72
KAYNAKLAR.....	75

ÖZET

Giriş ve amaç: 2020 yılında başlayan COVID pandemisi dünya nüfusunun %10'undan fazlasını etkilemiş olup vaskülopati ve nöropatiye sebep olmaktadır. Çalışmamızda COVID-19 hastalığı geçirmiş kişilerin uzun dönemde (18-24 ay sonrası) retina ve optik disk vasküler yapılarını optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA) ile görme yollarındaki etkilerini görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ile değerlendirilmesi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması planlandı.

Gereç ve yöntemler: Aralık 2020 - Mart 2021 tarihleri arasında hastanemizde Covid-19 sebebiyle tedavi almış ve iyileşmiş, PCR pozitifliği üzerinden 18-24 ay geçmiş olan 77 hastanın 154 gözü çalışmaya alındı. Pulmoner tutulumu olmayan 30 hasta (Grup 1), pulmoner tutulumu olan 47 hasta (Grup 2) ve sağlıklı 36 kişiden oluşan (Grup 3) kontrol hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların tam oftalmolojik muayeneleri yapıldı ve OKTA ile arka segment vasküler yapıları, VEP ile görsel uyarıya yanıt oluşturan potansiyelleri analiz edildi.

Bulgular: Çalışmamızda gruplar arasında OKTA parametreleri değerlendirildiğinde, foveal avasküler zon ($p=0,199$), subfoveal koroid kalınlığı ($p=0,233$), koryokapillaris kan akımı ($p=0,14$), retina kalınlığı ($p=0,121$) parametrelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Retina sinir lifi tabakası alt yarı alan kalınlığında kontrol grubuna göre pulmoner tutulumu olan COVID hastalarında istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p=0,028$). Pulmoner tutulumu olmayan COVID hastalarında kontrol grubuna göre azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi. Radial peripapiller kapiller pleksus (RPK) total vasküler dansite değerinde pulmoner tutulumu olan hastalarda ve pulmoner tutulumu olmayan hastalarda kontrol grubuna göre azalma görüldü ($p=0,027$). Yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) foveal bölge vasküler dansitesi pulmoner tutulumu olmayan hastalarda, pulmoner tutulumu olan hastalara göre ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Sırasıyla $p=0,031$ ve $p=0,011$). YKP total dansite, üst yarı alan dansite, alt yarı alan dansite, parafoveal dansite ve perifoveal

dansitede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. (Sırasıyla $p=0,134$, $p=0,265$, $p=0,083$, $p=0,237$, $p=0,068$) DKP total dansite, üst yarı alan dansite, alt yarı alan dansite, parafoveal dansite ve perifoveal dansitede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. (Sırasıyla $p=0,531$, $p=0,725$, $p=0,219$, $p=0,308$, $p=0,638$) P100 latansında COVID hastalarında, kontrol grubuna göre artış görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,17$).

Sonuç: COVID geçirmiş olan hastaları 18-24 ay sonra yapılan kontrollerinde değerlendirdiğimiz çalışmamızda, RSLT alt yarı alan ve RPK total vasküler dansite değerinde pulmoner tutulumu olan COVID hastalarında daha belirgin olmak üzere, kontrol grubuna göre azalma olduğu görülmüştür. P100 latansı değerinde COVID hastalarında kontrol grubuna göre artmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. YKP ve DKP foveal vasküler dansite değerinin pulmoner tutulumu olmayan hasta grubunda, pulmoner tutulumu olan hasta grubu ve kontrol grubuna göre fazla olduğu görüldü. Çalışmamız COVID geçirmiş hastalarda 18-24. ay sonra uzun dönemde OKTA ve VEP değerlendirmelerinin yapıldığı literatürdeki ilk çalışma olması nedeniyle değerlidir.

Anahtar kelimeler: COVID, optik kohorens tomografi anjiyografi, görsel uyarılmış potansiyeller, VEP, retinal vasküler dansite, arka segment, optik sinir

ABSTRACT

Aim : The COVID pandemic, which started in 2020, has affected more than 10% of the world's population and causes vasculopathy and neuropathy. In this study, it was planned to evaluate the retinal and optic disc vascular structures with optical coherence tomography angiography (OCTA) and visual evoked potentials (VEP) in the long term (after 18-24 months) of people with COVID-19 disease and to compare them with the control group.

Materials and methods : 154 eyes of 77 patients who were treated and recovered in our hospital between December 2020 and March 2021 due to Covid-19 and whose PCR positivity had passed 18-24 months were included in the study. Thirty patients without pulmonary involvement (Group 1), 47 patients with pulmonary involvement (Group 2), and 36 healthy control patients (Group 3) were included in the study. Complete ophthalmologic examinations of the patients were performed and posterior segment vascular structures were analyzed with OCTA, and their potential to respond to visual stimuli with VEP were analyzed.

Results: When OCTA parameters were evaluated between the groups in our study, no statistically significant difference was found in parameters such as foveal avascular zone ($p=0.199$), subfoveal choroidal thickness ($p=0.233$), choriocapillaris blood flow ($p=0.14$), retinal thickness ($p=0,121$). A statistically significant decrease was observed in the retinal nerve fiber layer in the lower half-field thickness in COVID patients with pulmonary involvement compared to the control group ($p=0.028$). Although it was lower than the control group in COVID patients without pulmonary involvement but it was not statistically significant. The radial peripapillary capillary plexus (RPCP) total vessel density value decreased in patients with and without pulmonary involvement compared to the control group ($p=0.027$). The vascular density of the superficial capillary plexus (YKP) and deep capillary plexus (DKP) foveal region was found to be significantly higher in patients without pulmonary involvement compared to patients with pulmonary involvement and in the control group ($p=0.031$ and $p=0.011$, respectively). There was no statistically significant difference between the groups in SCP total density, upper half field

density, lower half field density, parafoveal density and perifoveal density ($p=0.134$, $p=0.265$, $p=0.083$, $p=0.237$, $p=0.068$, respectively). There was no statistically significant difference between the groups in DCP total density, upper half field density, lower half field density, parafoveal density and perifoveal density ($p=0.531$, $p=0.725$, $p=0.219$, $p=0.308$, $p=0.638$, respectively). Although there was an increase in P100 latency in COVID patients compared to the control group but it was not statistically significant ($p=0.17$).

Conclusion: In our study, in which we evaluated patients who had COVID-19 in their controls after 18-24 months, it was observed that there was a decrease in the lower half of the RNFL and the total vascular density of RPK value compared to the control group, more prominently in COVID patients with pulmonary involvement. Although the latency of P100 was increased in COVID patients compared to the control group, it was not statistically significant. It was observed that the SCP and DCP foveal vessel density values were higher in the patient group without pulmonary involvement than in the patient group with pulmonary involvement and the control group. Our study is valuable because it is the first study in the literature to evaluate OCTA and VEP in the long-term, such as 18-24 months after COVID.

Keywords: COVID, optical coherence tomography angiography, visual evoked potentials, VEP, retinal vascular density, posterior segment, optic nerve

SİMGE VE KISALTMALAR

COVID: Coronavirus disease - Koronavirüs hastalığı

SARS-CoV-2: Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 -
Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2

RPE: Retina pigment epiteli

OKTA: Optik koherens tomografi anjiyografi

SRA: Santral retinal arter

SRV: Santral retinal ven

RSLT Retina sinir lifi tabakası

İNT: İç nükleer tabaka

İPT: İç pleksiform tabaka

DPT: Dış pleksiform tabaka

FAZ: Foveal avasküler zon

İLM: İnternal limitan membran

LGN: Lateral genikülat nükleus

RNA: Ribonükleik asit

HIV: Human immunodeficiency virüs – İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü

SARS: Severe acute respiratory syndrome - Şiddetli akut solunum yolu sendromu

MERS: Middle east respiratory syndrome - Orta Doğu solunum sendromu

ACE-2: Anjiyotensin dönüştürücü enzim 2

NO: Nitrik oksit

DRP: Diyabetik retinopati

ROP: Retinopathy of prematurity - Prematür retinopatisi

VEGF-A: Vascular endotelial growth factor A / Vasküler endotelyal büyüme faktörü A

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

SVO: Serebrovasküler olay

HSV: Herpes simplex virüs

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

RVO: Retinal ven obstrüksiyonu

RAO: Retinal arter obstrüksiyonu

CWS: Cotton-wool spots – Atılmış pamuk şeklinde eksudalar

VZV: Varisella zoster virüsü

FFA: Fundus floresein anjiografi

VEP: Visual evoked potentials - Görsel Uyarılmış Potansiyeller

EEG: Elektroensefalogram

YKP: Yüzeysel kapiller pleksus

DKP: Derin kapiller pleksus

RPK: Radyal peripapiller kapiller pleksus

PCR: Polymerase chain reaction- Polimeraz zincir reaksiyonu

KBY: Kronik böbrek yetmezliği

VD: Vessel density – vasküler dansite

FMD: Flow mediated dilatation – akım bağımlı dilatasyon

NAION: Non-arteritic iskemik optik nöropati

MS: Multiple skleroz

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet bilgileri ve incelenen hasta ve gözlerin gruplar içinde dağılımı

Tablo 4.2. Gruplardaki hastaların cinsiyet dağılımı ve karşılaştırılması

Tablo 4.3. Gruplardaki hastaların yaş dağılımı ve karşılaştırılması

Tablo 4.4. Yüzeysel Kapiller Pleksus değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.5. Derin Kapiller Pleksus değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.6. FAZ, koryokapillaris ve dış retina kan akımı değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.7. Optik disk vasküler dansite değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.8. Retina Sinir Lifi Tabakası değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.9. Subfoveal koroid kalınlığı ve retina total kalınlık değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.10. İç retina kalınlık değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.11. Dış retina kalınlık değerlerinin gruplara göre değişimi

Tablo 4.12. P100 latansı değerinin gruplara göre değişimi

RESİM VE ŞEKİL LİSTESİ

Resim 1: Optik vezikülden farklılaşma

Resim 2: Optik kadehten farklılaşma ve retina öncül yapıları

Resim 3: Retinanın tabakaları

Resim 4: İzole edilmiş olan retina tabakası

Resim 5: Retina arka segment yapılarının topografik anatomisi

Resim 6: OKT kesitinde, makula ve komşu yapılarının histolojik tabakalanması

Resim 7: Retina katmanları ve retinanın kapiller pleksusları

Resim 8: Fotoreseptör hücresi ve bölümlerinin OKT kesiti ve konfokal mikroskopideki yerleşimleri

Resim 9 : Müller hücresi ve diğer retinal hücrelerle bağlantıları

Resim 10: Retina pigment epiteli yapıları

Resim 11: Koroidin histolojik görünümü

Resim 12: Optik sinir bölümleri

Resim 13: Optik diskin anatomik yapısı

Resim 14: Görme yolları ve lateral genikülat nükleusun yapıları

Resim 15: Optik radyasyonun şematik görünümü, sagittal kesit

Resim 16: Optik sinir ve görme yollarının vasküler kaynakları

Resim 17: Endotel hücresinin vasküler yapılardaki koruyucu özellikleri

Resim 18: OKTA' da vasküler haritalama

Resim 19: COVID geçirmiş olan bir hastanın yüzeysel kapiller pleksustaki vasküler dansite değerleri

Resim 20: COVID geçirmiş olan bir hastanın FAZ değeri

Resim 21: COVID geçirmiş olan bir hastanın dış retina kan akımı değeri

Resim 22: COVID geçirmiş olan bir hastanın koryokapillaris kan akımı değeri

Resim 23: COVID geçirmiş olan bir hastanın retina kalınlığı ölçümü

Resim 24: COVID geçirmiş olan bir hastanın koroid kalınlığı değeri

Resim 25: COVID geçirmiş olan bir hastanın optik disk vasküler dansitesi ve RSLT değeri değerlendirilmesi

Resim 26: VEP testindeki elektrotların yerleşim yerleri





1.GİRİŞ VE AMAÇ

Mart 2020' de ilan edilen COVID-19 pandemisi Dünya nüfusunun %10' undan fazlasını etkilemiştir. Ülkemizde de 10 milyondan fazla insan COVID-19 hastalığına yakalanmıştır. Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS- CoV-2) ciddi solunum yolu enfeksiyonuna ve çoklu organ yetmezliğine sebep olabilen bir insan koronavirüsüdür [1].

SARS-CoV-2, hücre zarındaki bir enzim olan anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2)' ye bağlanarak hücre içine giriş yapmaktadır. ACE-2 birçok organ ve dokuda bulunmakta olup endotel ve perisit hücrelerinde de yoğun olarak bulunmaktadır. Virüsün doğrudan ve inflamasyon artışı gibi dolaylı yollarla oluşturduğu endotel hasarı sonucunda hastalığın patofizyolojisinin temelini oluşturan vaskülopati gelişir ve hastalık sistemik organ tutulumuyla seyreder. Post-mortem çalışmalarda beyin, karaciğer ve böbrekte mikrotrombüslerle hasar yaptığı gösterilmiştir [2-4].

Retina ve sinir hücrelerinin de ACE-2 içermesi sonucu vasküler hasarın yanında doğrudan virüs kaynaklı retinal ve nörolojik tutulum olabilmektedir. Post-mortem çalışmalarda hastaların %21' inde retinada viral RNA tespit edilmiş olup hayvan çalışmalarında retinit, optik nörit gibi oküler tutulumlara neden olabileceği bildirilmiş [5,6].

Optik koherens tomografi anjiyografi (OKTA), son yıllarda yaygınlaşan, retina, optik disk ve koroidin vasküler yapısını değerlendirmek için kullanılan noninvaziv, kontrast madde kullanımı gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemidir. Görsel uyarılmış potansiyeller testi (VEP) ise optik sinirden oksipital lobdaki görme merkezine kadar olan görme yollarının fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü değerlendirilir. Görme yollarının fonksiyonel bütünlüğü değerlendirmede MR gibi tetkiklerden daha başarılıdır [7,8].

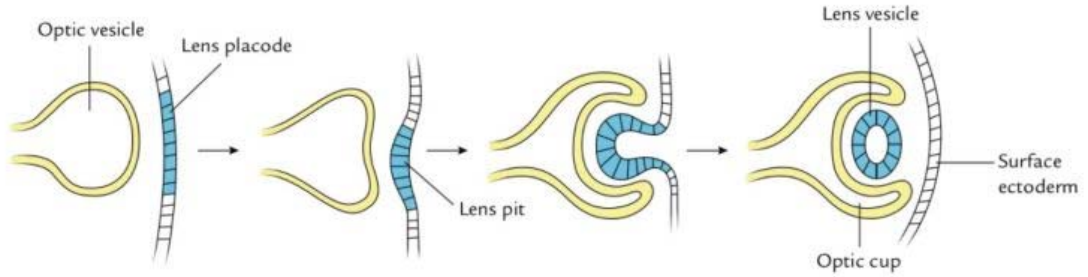
Çalışmamızda COVID-19' un hastalık sonrası uzun dönemdeki (18-24 ay) retina, koroid ve optik disk vasküler yapıları üzerine olan etkilerini OKTA ile görme yolları üzerine etkilerini VEP testi ile araştırmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

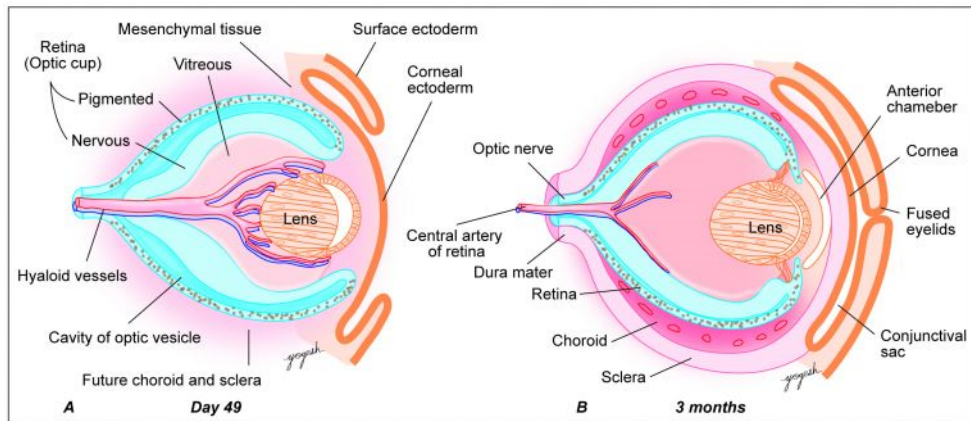
2.1.RETİNA

2.1.1. Retina Embriyolojisi

İntrauterin dönemin 4. haftasında nöroektodermden gelişen optik vezikül ile göz küresi gelişimi başlamaktadır. Yüze ektodermine ilerleyen optik vezikülün proksimal kısmı sonrasında optik sinirin gelişeceği optik stalka, ektoderme ilerleyen distal kısmı ise retina, iris ve siliyer cisim gibi yapıların gelişeceği optik kadehe özelleşir. Optik kadehin ön 1/5'inden iris ve siliyer cisim, arka 4/5' inden ise retina gelişir. Bu 4/5' lik arka kısım 2 tabakadan oluşur. İnce olan dış tabakası retina pigment epitelini oluştururken, kalın olan iç tabakası nöral retinayı oluşturur. Nöral retina mitotik aktiviteyle ve farklılaşmayla çok katmanlı bir yapıya bürünür. Retinal damarların gelişimi ise gebeliğin 4. ayında başlayıp doğuma kadar devam eder [9, 10].



Resim 1: Optik vezikülden farklılaşma (Fotoğrafın kaynağı: Warning et al. , 2023, Embryology of the Eye and Ocular Adnexa, American Academy of Ophthalmology, accessed 30 March 2023. https://eyewiki.aaopt.org/Embryology_of_the_Eye_and_Ocular_Adnexa)



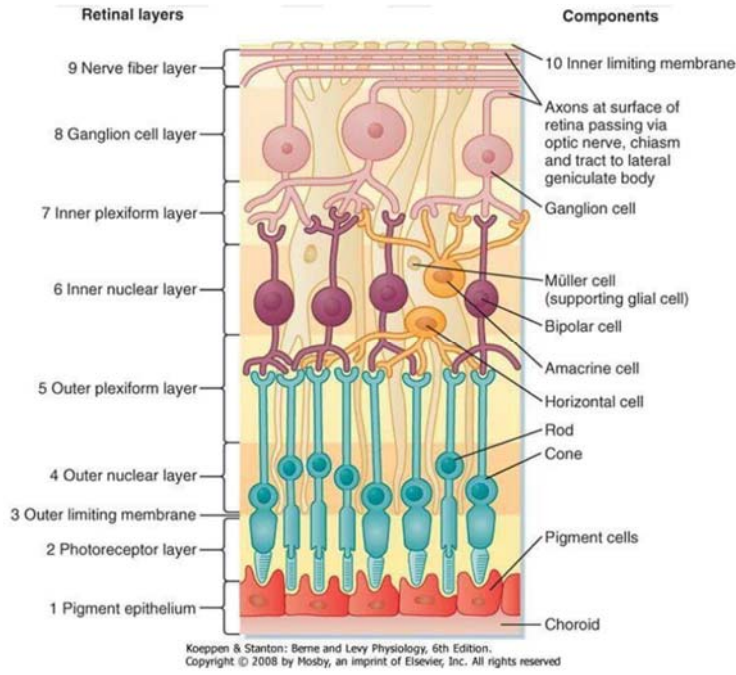
Resim 2: Optik kadehten farklılaşma ve retina öncül yapıları (Textbook of Human Embryology, Yogesh Sontakke, CBSPD, Delhi, India, 2021)

2.1.2. Retina Anatomisi

Retina, ışık enerjisini alıp düzenleyen ve optik sinir üzerinden oksipital lobdaki görme merkezine ileten ora serratadan optik diske uzanan, iç tarafta vitre; dış tarafında ise retina pigment epiteli ile komşu olan nöroglial bir dokudur. Ora serratada 0,1 mm kalınlığında olup optik diske doğru kalınlığı artar ve yaklaşık 0,4-0,5 mm kalınlığa ulaşır. Nörosensöryel retina nöroektodermin iç tabakasından gelişmekte olup anterior sınırından sonra (ora serratanın devamında) siliyer cisim pigmentsiz epiteli ile devam eder. Retina Pigment Epiteli (RPE) ise nöroektoderm dış tabakasından gelişip ora serrata sonrasında siliyer cisim pigmentli epiteli olarak devam eder [11,12].

Retina histolojik açıdan 10 katmana sahiptir (Resim 3). İçten dışa doğru bu tabakalar,

- 1-İnternal limitan membran
- 2-Sinir lifi tabakası
- 3-Gangliyon hücre tabakası
- 4-İç pleksiform tabaka
- 5-İç nükleer tabaka
- 6-Dış pleksiform tabaka
- 7-Dış nükleer tabaka
- 8-Dış limitan membran
- 9-Fotoreseptör hücre tabakası
- 10-Retina pigment epiteli



Resim 3: Retinanın tabakaları (Fotoğrafın kaynağı: Koeppen, B.M., Berne & Levy Physiology (6Th Edition). 2008; Elsevier)

2.1.3. Retinanın Topografik Bölümleri

2.1.3.1. Makula

Makula, histolojik açıdan incelendiğinde en az iki adet ganglion hücre diziliminin bulunduğu ganglion hücre tabakasından oluşan, alt ve üst temporal vasküler arkın içinde bulunan 5,5 mm çapında olan retina bölümüdür. Ksantofil pigmenti (Lutein, zeaksantin vb.) bulundurmasından ötürü makula lutea olarak da adlandırılır (Resim 4). Umbo, foveola, fovea, parafovea ve perifovea makulayı oluştururlar (Resim 5,6).



Resim 4: İzole edilmiş olan retina tabakası optik disk, damarlar ve içerdiği ksantofil pigmentleriyle hafif sarı renkte görünümü olan makula lutea görülmekte (Fotoğrafın kaynağı: Kolb H, Nelson RF, Ahnelt PK, et al. The Architecture of the Human Fovea. 2020 Feb 7 [Updated 2020 May 20]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995-. Figure 2.)

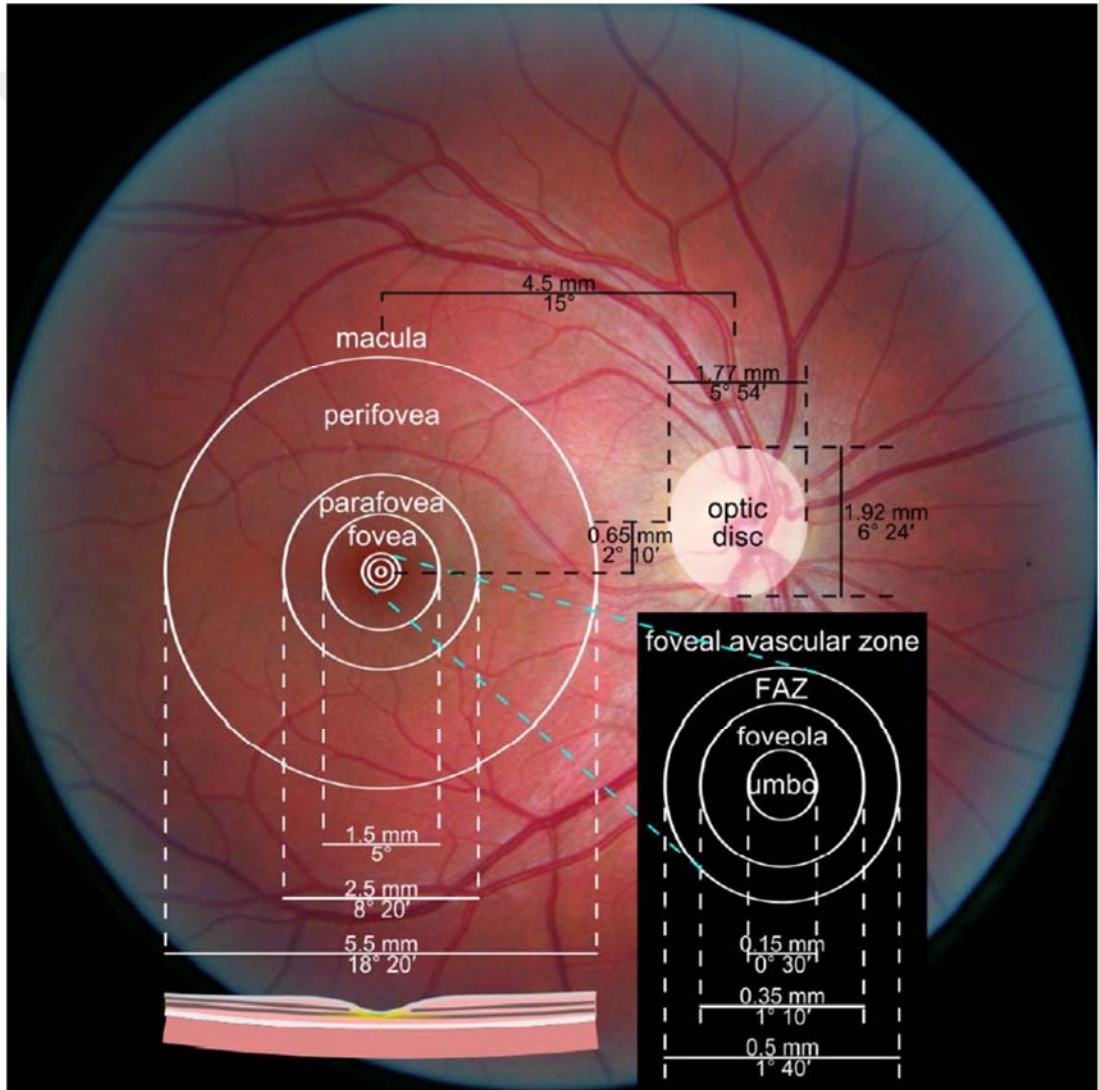
Makula merkezindeki konkav şekilli alan fovea olarak isimlendirilir. Bu konkav şekil retinanın 2. ve 3. nöronlarının perifere itilmesinden kaynaklı olup bu alanda dış pleksiform tabaka, dış nükleer tabaka bulunmaktadır. Fotoreseptörden uzanan sinir lifleri foveada internal limitan membrana paralel dizilim gösterir ve bu tabakaya da Henle tabakası denilmektedir. Foveanın kalınlığı yaklaşık 0,25 mm olup genişliği ise 1 optik disk genişliğindedir (1,5 mm). Foveanın konumu ise optik diskin 3-4 mm temporal tarafında ve orta hattın yaklaşık 0,8 mm inferiorunda yer almaktadır.

Fovea merkezinde vasküler yapıları bulundurmayan yaklaşık 0,5 mm çapında foveal avasküler zon (FAZ) bulunmaktadır. FAZ büyüklüğü kişilere ve sahip oldukları retinal ve vasküler hastalıklara bağlı olarak değişebilir. Foveola ise sadece kon tipi fotoreseptörleri içeren 0,35 mm çapında ve 0,15 mm kalınlığındaki makula merkezinde yer alan bölgedir. Foveola FAZ içerisinde bulunması sebebiyle koryokapillaris üzerinden beslenmektedir.

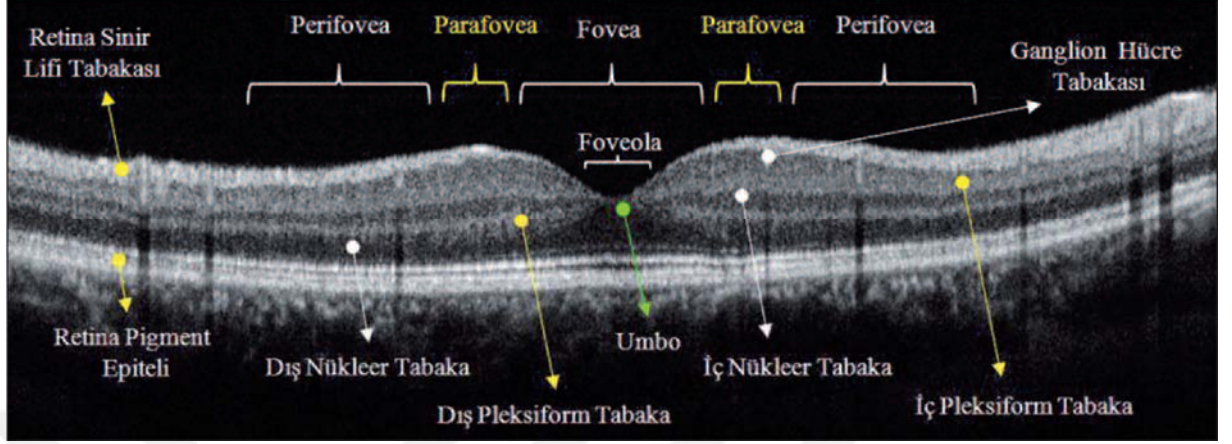
Kon hücre yoğunluğunun en fazla olduğu bölge ise foveola santralindeki en keskin görmeyi sağlayan umbodur. Umbonun çapı da 0,15 mm olup foveola ışık reflexinin alındığı yerdir.

Foveanın periferindeki 0,5 mm'lik çevre halkasal alana parafovea denilmekte olup retinanın en kalın alanıdır. Fotoreseptör tabakasında kon ve rod oranı eşittir.

Parafoveanın 1,5 mm dışını çevreleyen dairesel komşu alana perifovea denilmekte olup makulanın periferini oluşturmaktadır. Perifoveanın fotoreseptör tabakasında kon hücrelerinin oranı rod hücrelerinin yarısı kadardır.



Resim 5: Retina arka segment yapılarının topografik anatomisi
(Fotoğraf kaynağı: Danny Hope from Brighton & Hove, UKDiagram)



Resim 6: OKT kesitinde, makula ve komşu yapılarının histolojik tabakalanması izlenmektedir. (Fotoğraf kaynağı: Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics 2013;6(1):1-4)

2.1.3.2. Ekvator bölgesi

Aksiyel uzunluğa bağlı olarak değişse de ekvator, erişkin kişilerde ora serratadan yaklaşık 6-8 mm, limbustan da yaklaşık 12-14 mm geridedir. Dört vortex veninin çıkış yaptığı yerler bu ekvatoryal halka üzerindedir. Ekvator bölgesinde rod hücre dansitesi, konlara göre çok daha fazladır [13,14].

2.1.3.3. Periferik retina

Ekvator ora serrata arasında kalan retina bölgesine periferik retina denilmekte olup periferik retinanın fotoreseptör tabakaları rod hücresi ağırlıklıdır.

Periferik retina, ekvatorundan 3 mm geride başlayıp ora serrataya kadar uzanır. Sınırları yaşa göre farklılık gösterebilir. Ora serrata, retina anterior sınırını oluşturur ve limbusun 6-8 mm gerisinde yer alır [15].

2.1.4. Retinanın Vasküler Anatomisi

Retina metabolik olarak en aktif olan dokulardan olup yaygın bir vasküler ağ ile donatılmıştır. 2/3' lük i tarafı santral retinal arterden kaynak alan vasküler sistemden beslenirken, 1/3' lük dış tarafı da koroid kaynaklı beslenmektedir. (Koroid kan akımına daha sonra değinilecektir).

İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arterin ilk dalı santral retinal arter (SRA) olup globa girmeden 10-15 mm öncesinde optik sinire giriş yapar ve optik sinirde santral retinal venle birlikte seyreder. Optik diskten çıktıktan sonra süperior ve inferiora yayılan iki ana dal sonrasında 4 ana kadrana yayılırlar. İnternal limitan membrana yakın olarak retina sinir lifi tabakasında (RSLT) seyredip retina içine yayılan arterioller aracılığı ile kapiller pleksusların oluşumunu sağlar [16] (Resim 5).

Silioretinal arter, 6-49 % oranında görölmekte olup genelde posterior siliyer arterin dalıdır. SRA' dan bağımsız olarak i retinanın kan dolaşımı ve beslenmesine katkıda bulunabilir. En çok temporal tarafta olmak üzere, Optik diskin yanında görölür [17].

-Retinanın Kapiller Pleksusları

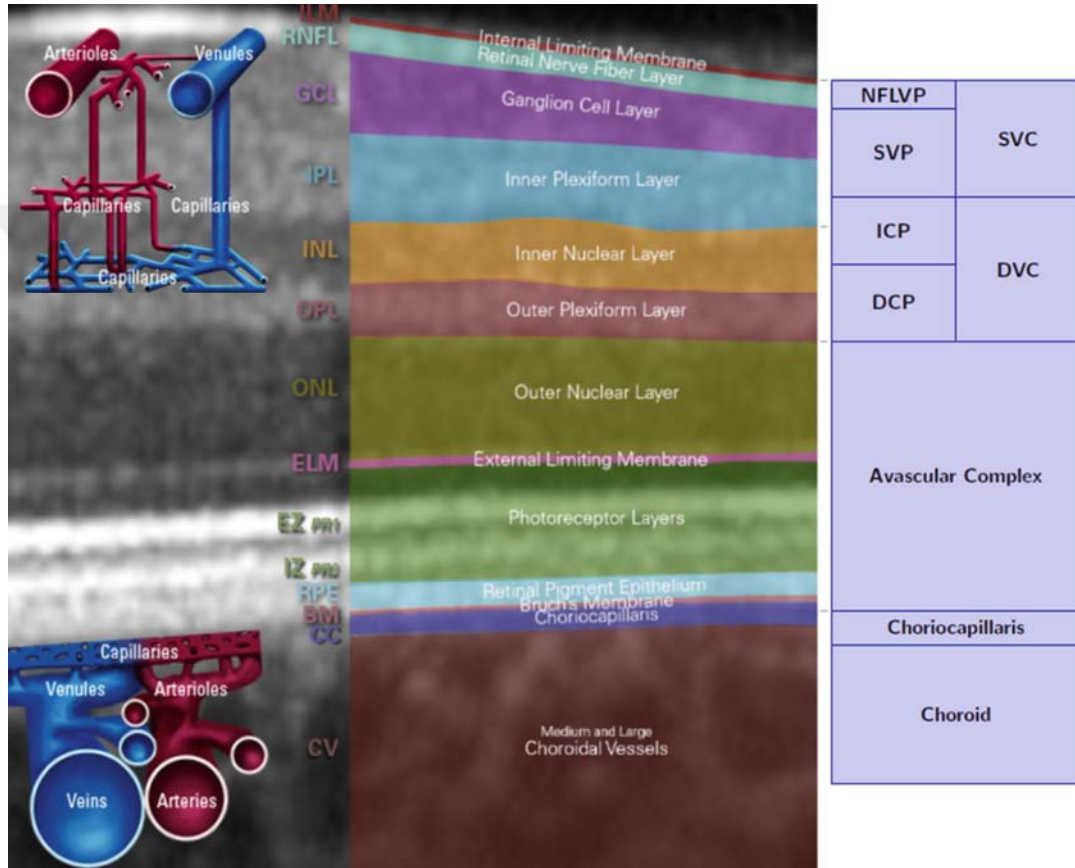
Radyal peripapiller pleksus; Optik sinir başı çevresindeki kısa posterior siliyer arter kaynaklı arterioller tarafından oluşturulur. Diğer retinal kapiller pleksusların aksine kendi ilerinde anastomoz yapmazlar. RSLT' de yerleşmiş olup radyal yerleşimlidir. Arka kutba minimal de olsa uzanım gösterir.

Yüzeyel kapiller pleksus; RSLT ile ganglion hücre katmanında bulunmaktadır. Örümcek ağına benzer bir yapılanmaya sahiptirler

Ara kapiller pleksus: İç nükleer tabaka (İNT) ile iç pleksiform tabaka (İPT) arasındadır. OKTA kullanımının araştırmalarda artması ile bu pleksus daha çok bahsedilmeye başlanmıştır.

Derin kapiller pleksus: INT ile dış pleksiform tabaka (DPT) arasındadır.

Arter tutulumu yapan retinal vasküler hastalıklar yüzeysel kapiller pleksusu, venöz tutulum yapan diabetes mellitus (DM) retinopatisi gibi hastalıklar ise derin kapiller pleksusu daha çok etkiler. Büyük vasküler yapıların 0,5 mm çevresi, ora serrata sınırındaki alanlar (yaklaşık 1 mm'lik proksimal alan) ve FAZ retinada vaskülarizasyonun görülmediği alanlardır.



Resim 7: Retina katmanları ve retinanın kapiller pleksusları (Fotoğrafın kaynağı: Rocholz R, Corvi F, Weichsel J, et al. OCT Angiography (OCTA) in Retinal Diagnostics. 2019 Aug 14. In: Bille JF, editor. High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Fig. 6.4)

Retinal arterler arasında bol sayıda anastomoz oluştururlar ve bu anastomozlar olası vasküler oklüzyonlarda iskemiye önler (Radyal kapiller pleksusta anastomoz görülmez). Otonomik regülasyonla değil kan akımı, metabolizma ürünleri, pH, CO₂ gibi fokal etkenlerle regüle edilirler. Retina kapiller yapıları endotel, bazal lamina ve

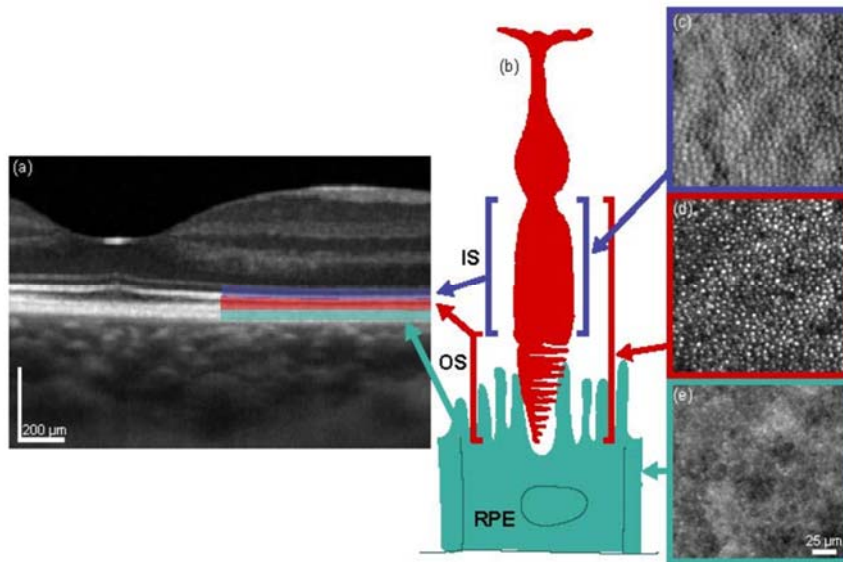
perisitlerden oluşup bunlar iç retina kan bariyerinin oluşumunu ve devamlılığını sağlarlar [18, 19].

-Retinal Venler:

Retinal arteriyollerden kapillerlere geçen kan sonrasında sırasıyla retinal venüllere ardından retinal venlere ve santral retinal ven aracılığıyla oftalmik ven ve sonrasında kavernöz sinüse geçer.

2.1.5. Retinanın Fizyolojisi

Retinanın temel işlevi, ışık fotonlarını algılayıp fotonları elektrik enerjisine ve kimyasal enerjiye dönüştürerek iletimini sağlamaktır. Bu dönüşüm fotoreseptör hücrelerinde yapılmaktadır. Fotoreseptör hücreleri dış pleksiform tabakada bulunan sinaptik terminal, dış nükleer tabakada bulunan nükleus, müller hücrelerinin apikal uzantılarıyla oluşan, dış limitan membranın dışında iç segment olarak da adlandırılan myoid ve elipsoid bölgelere ve fototransdüksiyonun yapıldığı fotopigment disklerinin bulunduğu dış segment bölümlerine sahiptir (Resim 8).



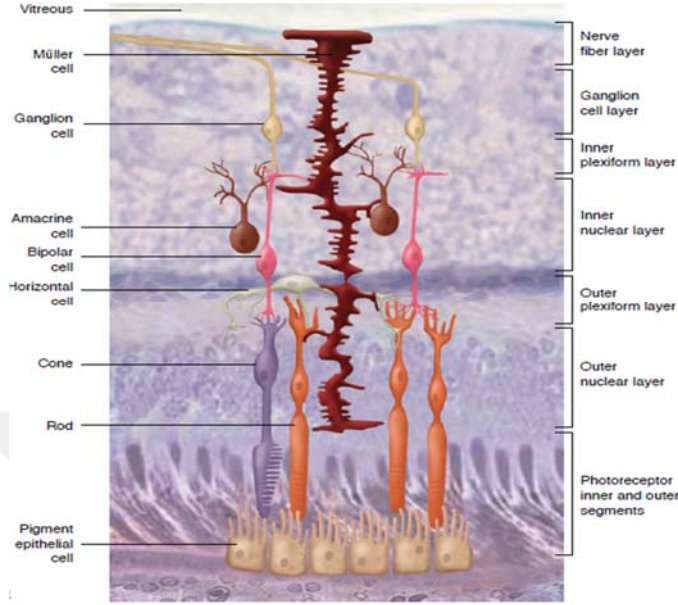
Resim 8: Fotoreseptör hücresi ve bölümlerinin OKT kesiti ve adaptif optik taramalı laser oftalmoskopi görüntülerindeki yerleşimleri (Fotoğrafın Kaynağı: University of South Eastern Norway, <https://www.usn.no/research/our-research/vision-science/national-centre-for-optics-vision-and-eye-care/research/live-imaging-of-retinal-photoreceptors-and-retinal-pigment-epithelium-cells>)

Kon ve Rod isminde iki çeşit fotoreseptör hücresi bulunmaktadır. Rod hücreleri, 120 milyon adet olup foveanın 20 derece periferinde yoğunlaşmaya başlar. Parafoveada kon ve rod oranı eşit olup periferinde oransal olarak rod baskınlığı başlar. Skotopik görmeden sorumludurlar. 510 nm yeşil ışığa en fazla duyarlılık gösteren rodopsin fotopigmenti içerirler [20].

Kon hücreleri; yaklaşık 6 milyon adet olup foveada yoğunlaşmışlardır. Aydınlik görmeden sorumlulardır. Daha yüksek ve daha hızlı adaptasyona sahiptirler. İodopsin olarak adlandırılan fotopigment içerirler. 3 çeşit kon hücresi vardır. Bunlar kısa dalga boylu ışığa duyarlı (420-440 nm) S konları, orta dalga boylu ışığa duyarlı (534-545 nm) M konları, uzun dalga boylu ışığa duyarlı (564-580 nm) L konlarıdır. M ve L tipi konlardan çıkan iletim bipolar ve ganglion hücrelerinden lateral genikülat nükleustaki parvosellüler nükleusa, S tipi kon ve rodlardan çıkanlar ise magnosellüler nükleuslara giderler [21].

Bütün fotoreseptörler fotonlarla uyarıldıktan sonra hiperpolarizasyona uğrarlar. Karanlık ortamda depolarize olup nörotransmitter yayan bu hücreler ışık varlığında hiperpolarize olarak nörotransmitter salınımını azaltırlar. Sonrasında bipolar ve ganglion hücreleriyle, iletim ileri görme yollarında devam eder. Bipolar ve ganglion hücreleri de ON ve OFF hücreler olarak ayrılırlar. Işık uyarısı geldiğinde OFF bipolar hücreler, fotoreseptör hücreleri gibi hiperpolarize olurlar ve OFF tipi ganglion hücrelerini uyarırlar. ON bipolar hücreleri ise depolarize olurlar ve ON tipi ganglion hücrelerini uyarırlar. Fotoreseptör hücrelerden gelen uyarıları düzenleyen dış pleksiform tabakadaki horizontal hücreler, iç pleksiform tabakadaki amakrin hücreler iletimi düzenlerler. Uyarının kontrastı ve görüntüyü bozacak şekilde yayılmasını önler, daha net bir görüntü hayalinin oluşumunu sağlarlar [22].

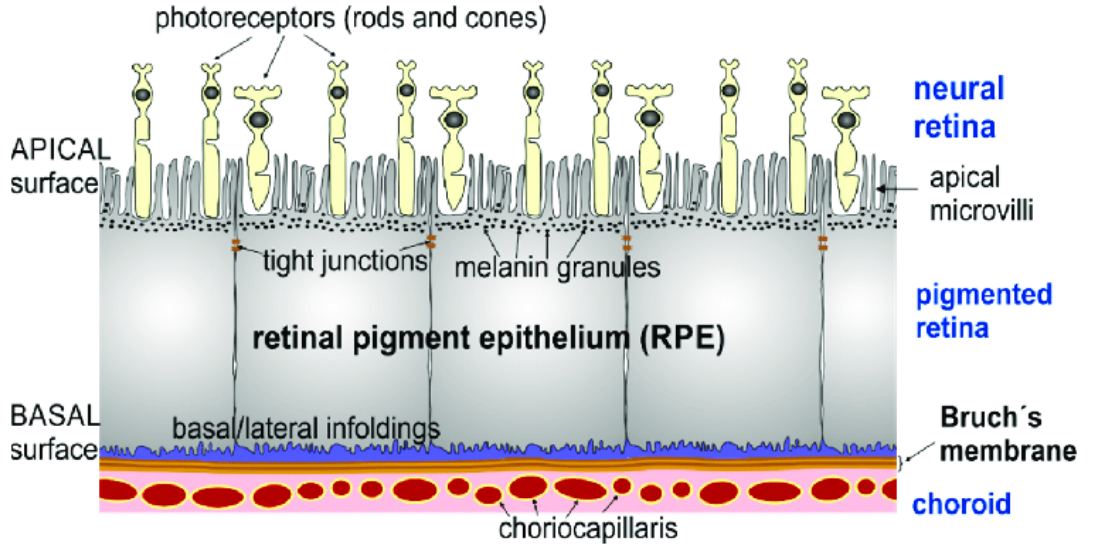
Retina kalınlığı boyunca uzanan Müller hücreleri yaklaşık 10 milyon adet olup bazal hücre uzantıları iç limitan membranı, apikal hücre uzantıları dış limitan membranı oluşturur. Nükleusu iç nükleer tabakada bulunan Müller hücrelerinin; trofik madde salgılama, sıvı-elektrolit dengesini sağlama, antioksidasyon, iç kan retina bariyerine destek sağlama gibi görevleri vardır. Optik diskte astrositlerle yer değiştirir [23] (Resim 9).



Resim 9 : Müller hücresi ve diğer retinal hücrelerle bağlantıları

(Fotoğrafın kaynağı: Rapuano C. , S.J.T., McCannel C. A., Cranial Nerves: Central and Peripheral Connections, in Fundamentals and Principles of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. 2020)

Retina pigment epiteli (RPE) ise süreklilik açısından önemli olup A vitamini metabolizması, FR dış segment fagositozu, ışığın absorpsiyonu, antioksidasyon, büyüme faktörlerini salgılamak ve dış kan retina bariyerini sağlamak gibi görevlere sahiptir (Resim 10). Yaşa bağlı makula dejenerasyonu, retinitis pigmentosa ve Stargardt hastalığı gibi hastalıklar temelinde RPE disfonksiyonuyla ilişkili olan retinanın dejeneratif hastalıklarıdır [24].



Resim 10: Retina pigment epiteli yapıları (Fotoğrafın kaynağı: Chtcheglova, Lilia A et al. "Nanoscope Approach to Study the Early Stages of Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) of Human Retinal Pigment Epithelial (RPE) Cells In Vitro." Life (Basel, Switzerland) vol. 10,8 128. 30 Jul. 2020)

Bununla beraber makulada her kon hücresi, doğrudan bir bipolar hücreyle ve bipolar hücre de bir ganglion hücresiyle bağlantılı iken periferik retinada bir ganglion hücresi 100' e yakın bipolar hücreyle, bir bipolar hücre de yaklaşık 20-100 adet fotoreseptör hücresiyle bağlantı kurar. Bu da makulanın algıladığı görüntünün daha kaliteli ve net olmasını sağlar. Ek olarak optik sinirdeki sinir liflerinin 1/3' ü makular ganglion hücrelerinden köken almaktadır [25].

2.2. KOROID ANATOMİSİ VE VASKÜLARİZASYONU

Koroid üveanın posterior tarafını oluşturmakta ve optik diskten pars planaya kadar uzanmaktadır. Yetişkinlerde makula komşuluğunda yaklaşık 0,2 mm kalınlığında olmakla birlikte 90 yaşına doğru 0,08 mm' ye kadar düşebilir. Yoğun vaskülarizasyon içermekte olup retinanın dış 1/3'ünü besler. Koroid dolaşımının, retina oksijen ihtiyacının 90%' ını karşıladığı da tahmin edilmektedir [26,27].

Görevleri arasında:

- Retinanın dış 1/3 bölümünün oksijen ve besin sağlamak
- Metabolik artıkların temizlenmesi
- Sıcaklık regülasyonu
- Işık absorpsiyonu
- İntraoküler basıncın üveoskleral yol aracılığıyla düzenlenmesi bulunmaktadır.

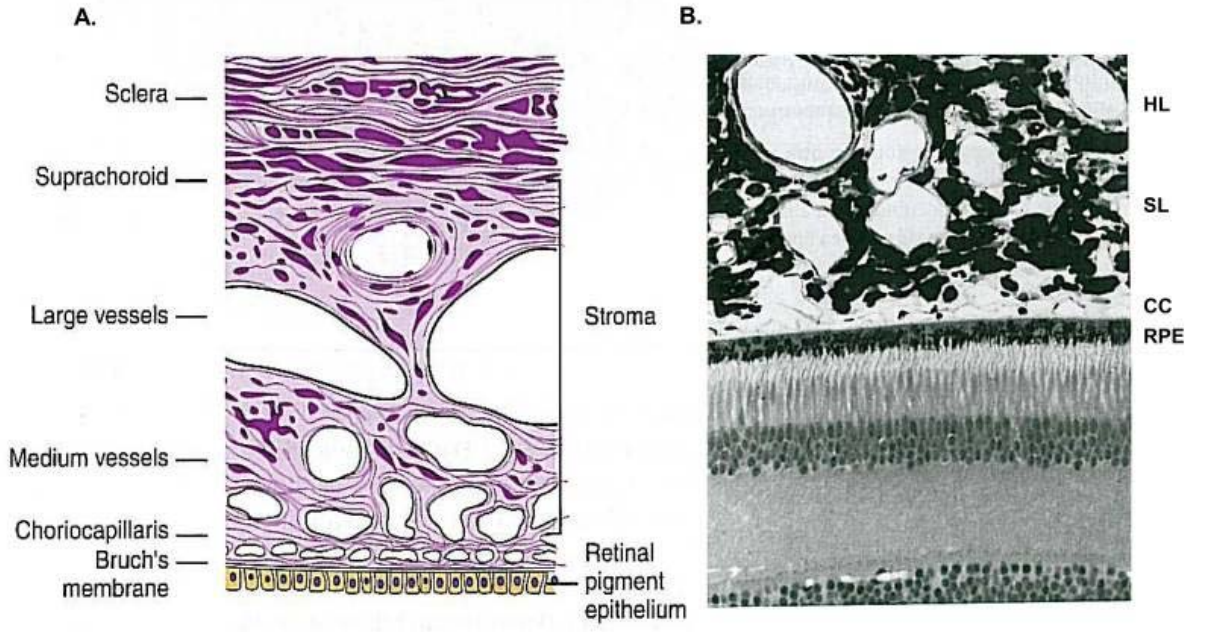
Arteriyel vasküler kaynakları oftalmik arterin dalları olan:

- Kısa siliyer arter
- Uzun posterior siliyer arterdir.

Venöz sistemi ise glob ekvatorundan çıkış yapan vorteks venleri aralığıyla olur. Kan akımı diğer dokulara göre daha yüksek olup koroiddeki venöz kanların oksijen içeriği arteriyel kanlardan sadece %2-3 daha düşüktür.

5 tabakası vardır. (Resim 11) Bunlar:

- Bruch membranı
- Koryokapillaris
- Sattler tabakası
- Haller tabakası
- Suprakoroidal boşluk



Resim 11: Koroidin histolojik görünümü (Nickla DL, Wallman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010 Mar;29(2):144-68.)

-Bruch Membranı:

2-4 mikrometre kalınlığında olup 5 tabakadan oluşmaktadır. Bunlar RPE basal laminası, iç kollajenöz tabaka, elastik tabaka, dış kollajenöz tabaka, koryokapillaris damar endotelidir.

RPE hücrelerinin adezyonu, migrasyonu ve farklılaşmalarına destek olur. Retina ve koroid arasındaki hücre migrasyonunu düzenler ve bariyer fonksiyonu görür.

-Koryokapillaris

Fovea altında 10 mikrometre, perifer retinada yaklaşık 7 mikrometre kalınlığındadır. Bol anastomozlu yoğun bir kapiller ağı sahiptir. Sattler tabakasından yükselen kapiller damarların oluşturduğu altıgen şekilde organize olmuş lobül yapılarını oluştururlar. Floresein anjiyografide yama tarzı dolum yapılarıyla da tanınırlar [28].

Sattler tabakası ile Bruch membranına uzanan bağlantılar oluşturan bir fibröz yapı ile ayrılırlar. Bu fibröz yapı koryokapillaris yapısını ve kapillerin büyüklüğünü stabilize eder [29].

Kapiller ağ, retinal tarafta daha çok olmak üzere, fenestralar bulundurur. Bu fenestralar büyük boyutlu proteinlerin (Yaklaşık 800A) bile geçişine izin vermektedir. Bir diğer fenestralı endotel yapısı bulunduran renal kapiller endotel yapılarına göre 5 kat daha fazla geçişe izin vermektedir. Bunun aksine retinal kapiller yapılar içerdikleri sıkı bağlantılar ve fenestra yapıları olmaması sebebiyle küçük yapıdaki proteinlerin bile geçişine izin vermezler [30].

Özellikle maküla gibi metabolik aktivitenin daha yoğun olduğu bölgelerde perifer retinadaki komşu koroid alanlarına göre daha kalındır ve daha az intervasküler bölge (daha çok kanlanma) içerir [31].

Aynı zamanda gelişimi ve sürekliliği dış retinal tabakalar ve RPE ile çok ilişkilidir. Örneğin koryokapillaris endotel hücreleri çokça vasküler endotelyal growth factor (VEGF) reseptörü bulundururlar. VEGF; koroidal vasküler yapıların regülasyonda, endotel hücrelerinin parakrin ve endokrin gelişiminde etkili bir mediatördür. Temel üreticisi de RPE' dir [32,33].

-Sattler tabakası:

Koryokapillarisdeki kapiller yapıları oluşturan arter ve drene oldukları venleri içerir. Orta büyüklükte kabul edilen fenestra içermeyen vasküler yapılardır.

-Haller tabakası:

Sattler tabakasına göre daha geniş, fenestra içermeyen büyük damar yapılarını içerir.

-Suprakoroidal tabaka:

Sklera ve koroid arasındaki geçiş tabakasıdır. En dış kısmı olan lamina fusca 30 mikrometre büyüklüğünde olup melanosit ve fibroblast benzeri hücrelerin bulunduğu bir tabakadır. Skleranın en iç tabakası olarak da görülmektedir [34].

OKTA incelemesi açısından ‘spectral domain OKT’ (Yaklaşık dalga boyu 840 nm) ve sonrasında ‘swept source OKT (Yaklaşık dalga boyu 1050 nm)’ nin kullanımıyla koroid kalınlığı ölçülebilir hale gelmiştir. Bu da farklı retinakoroidal hastalıkların ve sistemik hastalıkların koroidal-retinal tutulumlarının tanısını ve yeni hastalıkların tanımlanmasını mümkün kılmıştır.

Deneysel cihazlarla yapılan çalışmalarda koroidin vasküler yapısının, OKTA görüntüsü ile morfolojik ve histolojik görüntüsünün ciddi anlamda benzerlik içerdiği bildirilse de güncel kullanılan cihazların koroid açısından özel resim işleme özelliklerinin olmaması ve retinal damarların, druzen gibi patolojik yapıların artefakt yapıcı özelliklerinin efektif görüntü alınmasına engel olması gibi sebeplerle koroidin OKTA cihazı ile detaylı incelenmesi günümüz pratiğinde çok mümkün olmamaktadır. Bunun yanında koroidin fenestre endotel barındıran ve lobüler formasyon oluşturan yapısıyla kan akımı hızındaki farklılıklar ve yer yer yavaş akım göstermesi de OKTA çekiminin etkinliğini bozan faktörlerdendir [23].

2.3. OPTİK SINIR VE GÖRME YOLLARI ANATOMİSİ VE VASKÜLARİZASYONU

2.3.1 Optik Sinir Anatomisi

Optik sinir, retinanın ganglion hücre tabakasından kaynaklanan 1 milyondan fazla aksondan oluşan ve lateral genikülat nükleusta (LGN) sonlanan kranial sinirdir. Embriyolojik olarak diensefalondan farklılaşır. Gelişimsel olarak beyin ve santral sinir sisteminin bir parçası sayılır. Myelin üretimi periferik sinirlerdeki Schwann hücrelerinden değil, santral sinir sistemindeki oligodendrosit hücrelerinden kaynaklıdır [35, 36].

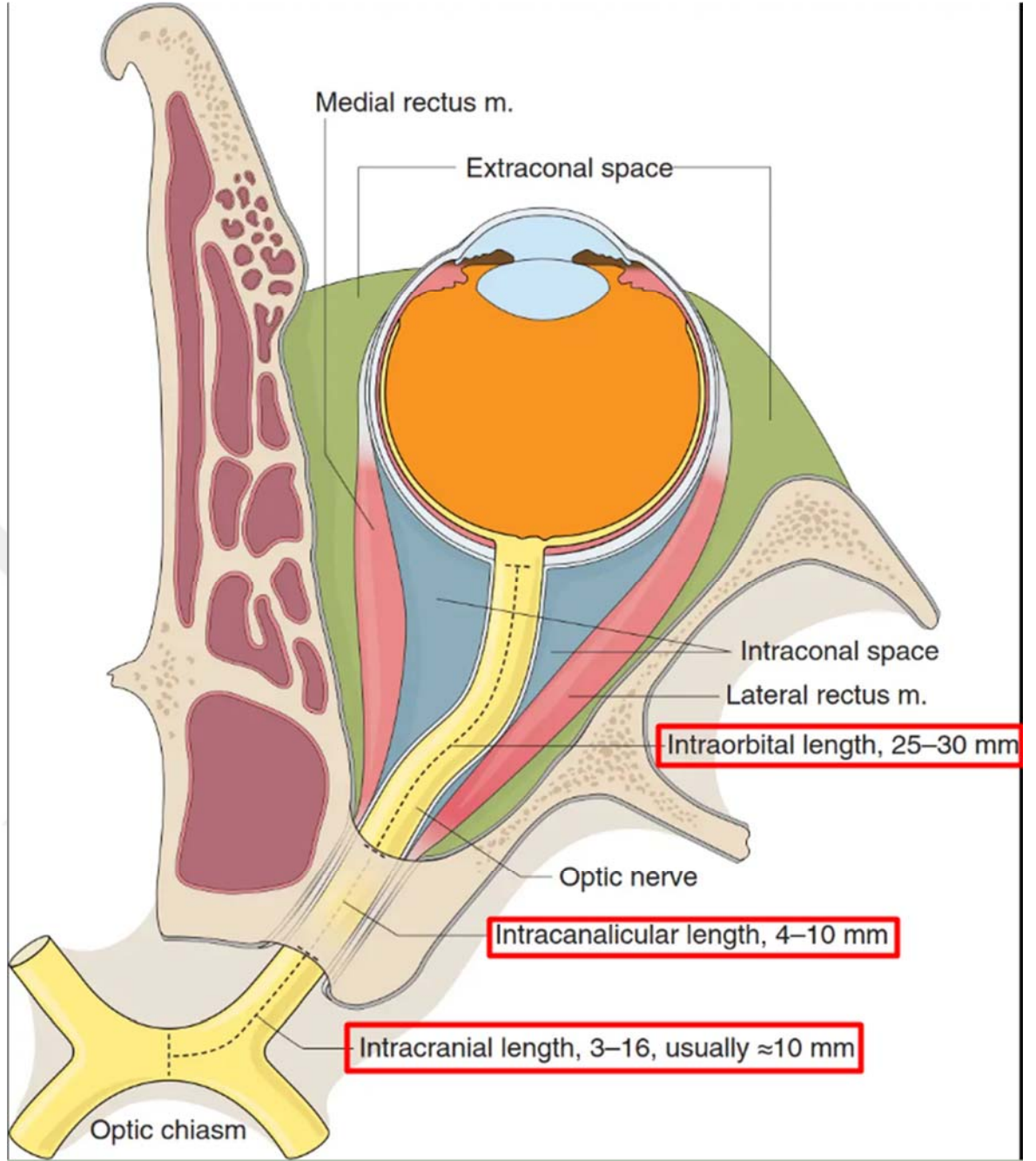
-Kendi içinde 4 kısımda incelenir (Resim 12).

İntraoküler kısım

İntraorbital kısım

İntrakanaliküler kısım

İntrakranial kısım



Resim 12: Optik sinir bölümleri. (Fotoğrafın kaynağı: Rapuano C. , S.J.T., McCannel C. A., Cranial Nerves: Central and Peripheral Connections, in Fundamentals and Principles of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. 2020. p. 109-123.)

2.3.1.1. İntroaküler kısım

Optik sinir başı (Retina muayenesinde görülebilen kısmına optik disk denilir) horizontal çapı yaklaşık 1,75 mm , vertikal çapı yaklaşık 1,90 mm olan retina sinir lifi tabakasından gelen myelinsiz sinir liflerinin oluşturduğu yapıdır. Merkezinde santral retinal arter ve ven bulunmaktadır [37] (Resim 13).

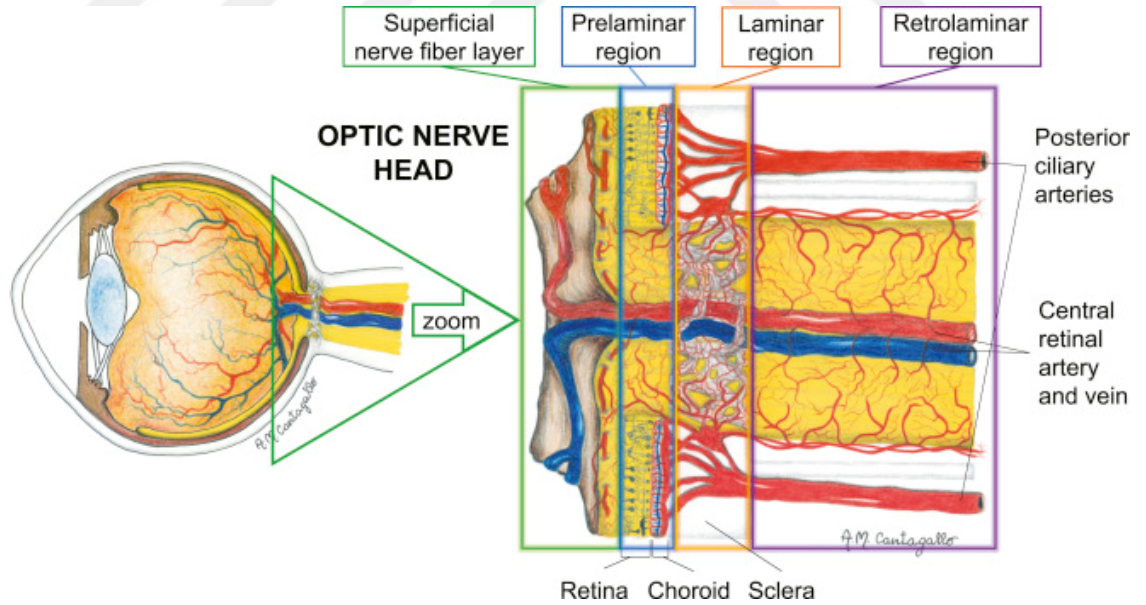
- Topografik olarak 4 bölgeye ayrılır.

Yüzeysel sinir lifi tabakası

Prelaminar bölge

Laminar bölge

Retrolaminar bölge



Resim 13: Optik diskin anatomik yapısı (Fotoğrafın kaynağı: Prada, Daniele & Harris, Alon & Guidoboni, G. & Siesky, Brent & Huang, Amelia & Arciero, Julia. (2015). Autoregulation and neurovascular coupling in the optic nerve head. Survey of ophthalmology. 61. 10.1016/j.survophthal.2015.10.004.)

Optik disk, retina muayenesinde optik sinir başının görülebilen kısmı olarak tanımlansa da kavramsal olarak değişkenlik gösterir. Yüzeyel sinir lifi tabakası ve prelaminar tabakaya karşılık gelebildiği gibi optik sinir başının eşdeğeri gibi de kullanılabilir [38].

-Yüzeyel sinir lifi tabakası

Myelinsiz ganglion hücrelerinin aksonlarını ve optik sinir başına giriş yaptıkları yeri tanımlar. Makuladan gelen lifler sinirin 1/3' ünü oluşturmakla beraber temporal tarafta konumlanırlar. Makulanın daha temporalindekiler ise makuladan gelen liflerin altına ve üzerine yerleşirler [39].

-Prelaminar bölge

Aksonların lamina kribrosa öncesinde ilerledikleri kısımdır. Optik sinir başının kenarında Müller hücreleri ile yer değiştiren glial hücreler olan astrositler tarafından desteklenir ve 1000'e yakın fasikül yapısına ayrılırlar. Astrositler aynı zamanda optik sinir başının %10' unu oluşturmaktadırlar. Optik sinir başı yüzeyini kaplayan retina yüzeyinde İLM ile devam eden bir membran da oluştururlar [38].

-Laminar bölge

Lamina kribrosa bağ doku tabakalarıyla skleraya bağlantılı, porlar oluşturan ve myelinsiz aksonların bu porlardan geçtiği yapıdır. Tip 1-3 kollajen, elastin, laminin, fibronektin gibi bağ doku elemanlarını içerir [40, 41].

Lamina kribrosanın 3 temel görevi vardır:

- Optik sinir aksonlarını yapısal olarak desteklemek ve iskelet görevi görmek,
- SRA ve SRV için destek görevi görmek,
- Glob arka duvarını güçlendirmek.

Lamina kribrosanın por yapıları, inferiorda süperiora göre daha dardır. Bu sebeple glokom gibi patolojilerde mekanik strese karşı daha dayanıksız olan inferior bölge daha çok etkilenir [38].

-Retrolaminar bölge

Lamina kribrosa posteriorundaki intraoküler bölgedir. Oligodendrosit varlığı ve buna bağlı myelin oluşumu sağlar. Meningeal zarlarla çevrelenir. Optik sinir çapı, lamina kribrosa arkasında 3 mm' e kadar artar [36].

2.3.1.2. İntraorbital bölge

Globun posteriorundan başlayıp optik kanala kadar devam eden yaklaşık 25-30 mm uzunlukta olan optik sinir parçasıdır. Glob ile optik kanal girişi mesafesi yaklaşık 14 mm olduğundan ötürü sinüsoidal, kıvrımlı bir yapısı vardır. Proptosis gibi durumlarda düzleştiği görülür [42,43].

Rektus kaslarının oluşturduğu konik bir yapı olan Zinn halkasının içinden geçerken süperior ve medial rektus kaslarıyla aynı bağ doku kılıfını kullanırlar. Retrobulbar nörit gibi hastalıklarda göz hareketleriyle olan ağrının sebebi de bu birlikteliktir [42].

2.3.1.3. İntrakanalikular bölge

Optik kanalın içinden geçen 4-10 mm uzunluğundaki optik sinir bölümüdür. Özellikle kaş üstü, alın darbelerinde oluşan kuvvetin intrakanaliküler bölgeye de yayılması sebebiyle sinir hasarına ve sinirin vasküler yapısında bozukluk oluşumuna daha müsaittir. Optik sinir ödeminde bu bölgede kompartman sendromu gerçekleşebilir [38].

2.3.1.4. İntrakraniyal bölge

Optik kanaldan, optik kiazmaya kadar olan sinir kısmını gösterir. Yaklaşık 10 mm uzunluğundadır. Oftalmik arterin süperiorundan, internal karotid arterin süperomedialinden geçer. Anterior serebral arter tarafından çaprazlanır. Sonrasında kavernöz sinüsün medial ve posterior komşuluğunda ilerleyip optik kiazmaya katılır [44].

2.3.2. Optik Sinir Sonrasındaki Görme Yolları Anatomisi

Optik sinir, optik kiazmadan sonra optik traktus adını alır. Optik kiazma, bir nükleus yapısı olmasa da sinir yapısının dağılımının değiştiği yerdir. Retinanın nasal yarısından gelen lifler diğer optik sinire geçerler. Bunun sonucunda oluşan optik traktus da aynı görme alanını algılayan lifleri taşır. Örneğin sağ optik traktustaki sinir lifleri sağ göz için nasal, sol göz içinse temporal görme alanını sonuç olarak hastanın sol tarafını görmesini sağlayan ganglion hücrelerinin liflerini taşır [38].

Optik traktus ise lateral genikulat nükleusta sinaps yaparak optik radyasyon ismini alır ve oksipital lobun birincil görme merkezinde (Broadmann 17, V1) sonlanır. Görme alanındaki spesifik kayıplar, görme yollarının hangi bölgesinde hasar olduğunu bize gösterebilecek duyarlılıktadır [38].

2.3.2.1. Optik kiazma

3. ventrikülün tabanının anteriorunda yer alır. Yoğun vaskülarizasyona sahip olup yaklaşık 12 mm genişliğinde, 8 mm uzunluğunda ve 4 mm kalınlığındadır. Optik sinirin nasal liflerinin çaprazlaştığı yerdir. Makuladan gelen lifler optik sinirin santralinde yerleşir ve optik sinir ile optik kiazmadaki liflerin yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Yaklaşık olarak optik sinir %53'ü çaprazlaşan, %47'si çaprazlaşmayan liflerden oluşur [45, 46].

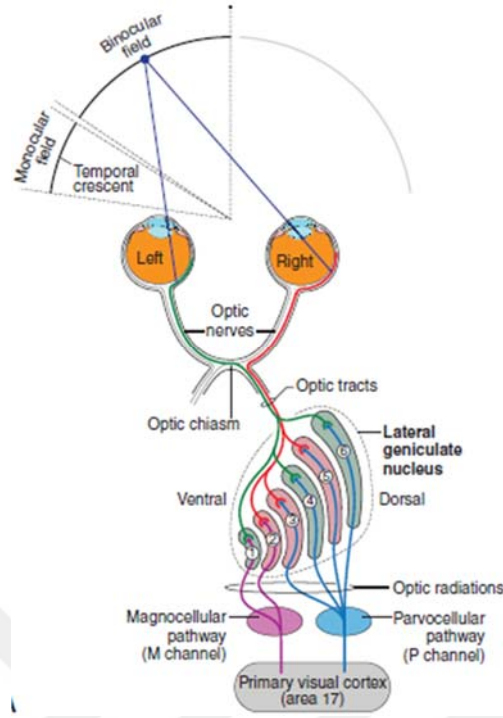
2.3.2.2. Optik traktus

Optik traktus, ipsilateral temporal retina ve kontralateral nasal retinadan kaynak alan sinir liflerini taşır. Retinanın süperior kısmından çıkan lifler optik traktusun medialinde, inferior kısmından çıkanlar daha lateralinde, makuladan çıkan lifler ise dorsolateralinde seyreder [47].

2.3.2.3. Lateral genikülat nükleus

Optik traktustan gelen sinir liflerinin sinaptik merkezi olup posterior talamusta bulunur. Optik traktustan gelen sinir liflerinin %70'i LGN'de %30' u ise pupiller nükleusta sinaps yapar. İnferiordan süperiora dizilimine göre numaralandırılan 6 bölgeden oluşur. 1,4,6 numaralı bölgelerde çaprazlaşan lifler sinaps yaparken, 2,3,5 numaralı bölgelerde çaprazlaşmayan lifler sinaps yapar. Aynı zamanda hareketin / pozisyonun tespitini yapan magnoselüler görme yolları 1 ve 2 numaralı LGN bölgelerinde sinaps yaparlar. Magnoselüler görme yollarındaki bozuklukların disleksi gibi hastalıklara sebep olabileceği düşünülmektedir [44, 48].

Renkli görme, görme keskinliği gibi detaylı görsel algılamadan sorumlu parvoselüler görme yollarına ait nöronlar ise 3,4,5 ve 6 numaralı bölgelerde sinaps yaparlar [45] (Resim 14).

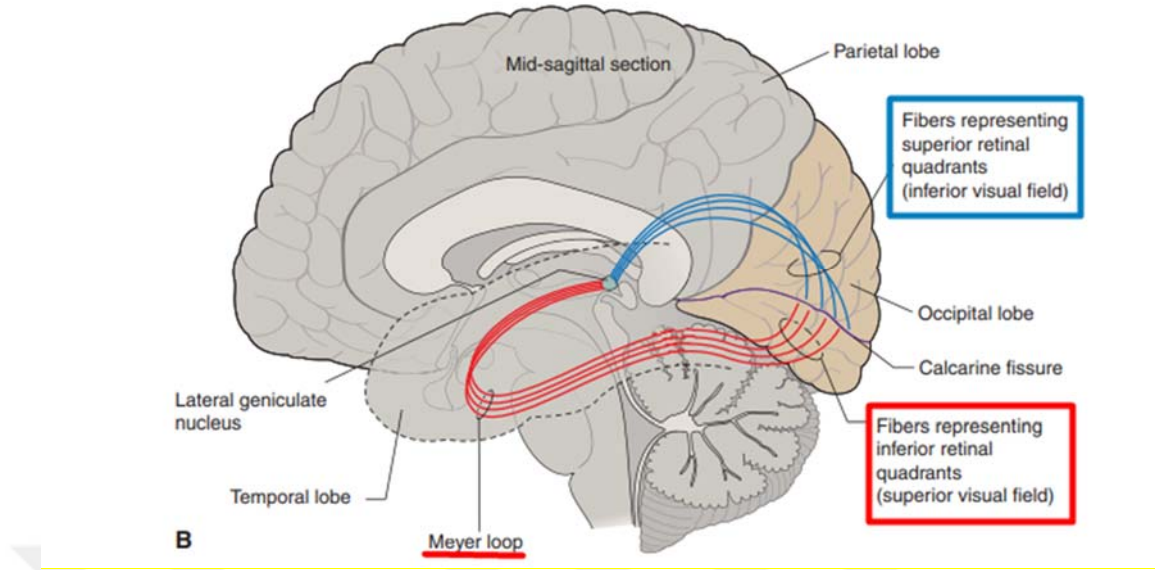


Resim 14: Görme yolları ve lateral genikülat nükleusun yapıları (Fotoğrafın kaynağı: Rapuano C. , S.J.T., McCannel C. A., Cranial Nerves: Central and Peripheral Connections, in Fundamentals and Principles of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. 2020)

2.3.2.3. Optik radyasyon

LGN ile görme merkezi arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır. Süperior görme alanıyla ilişkili olan inferiordaki sinir lifleri başlangıçta anteriorda seyrederken sonrasında laterale ve posteriora yönelir. Lateral ventriküllerin temporal boynuzunun etrafında dirsek benzeri bir kıvrım yapar ve temporal lob üzerinden yol alarak oksipital lobta sonlanır (Bu kıvrım oluşumuna Meyer Loop da denir.)

Inferior görme alanıyla ilişkili olan süperiordaki sinir lifleri parietal lobun posteriorunda yol alarak görme yollarına ulaşır [45, 47] (Resim 17).



Resim 15: Optik radyasyonun şematik görünümü, sagittal kesit (Fotoğrafın kaynağı: Part A reproduced with permission from Sherbondy AJ, Dougherty RF, Napel S, Wandell BA. Identifying the human optic radiation using diffusion imaging and fiber tractography. J Vis. 2008;8(10):12.1–11, Figure 1. Part B redrawn with permission from University of Texas at Dallas. Illustration by Mark Miller)

2.3.2.4. Primer görme merkezi

Oksipital lobtaki kalkarin sulkusun inferior ve süperiorunu kapsayan bölge olup Broadmann sınıflandırmasına göre 17 numara verilmiştir. Maküler görme alanı ilişkili bölge en posterior da yer almaktadır [38].

2.3.3. Optik Sinir ve Görme Yollarının Vasküler Yapısı

İnternal karotid arterin ilk dalı olan oftalmik arter Zinn halkasına girdikten sonra santral retinal arter ve 2 adet uzun posterior siliyer arter dalını verir. Santral retinal arter globun posterior kutbuna yaklaşık 15 mm kala optik sinire girerken, uzun posterior silyer arter ise kısa posterior silyer arter dallarını verir. Bu dallar optik siniri besleyen ana damar yapılarını oluştururlar. (Tablo 2.1. ve 2.2.' de görme yollarının yapısal elemanlarının beslenmesini sağlayan vasküler yapılar verilmiştir.)

Tablo2.1. Bölümlerine göre optik siniri besleyen vasküler yapılar
(Tablonun kaynağı: Rapuano C. , S.J.T., McCannel C. A., Cranial Nerves: Central and Peripheral Connections, in Fundamentals and Principles of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. 2020: 109-123.)

Bölüm	Besleyen vasküler yapılar
-İntraoküler	
Optik disk Prelaminar Laminar Retrolaminar	Posterior siliyer arter dalları Kısa posterior siliyer arter, koroidal arter Kısa posterior siliyer arter Kısa posterior siliyer arter, pial damarlar, SRA
-İntraorbital	SRA, pial damarlar, oftalmik arterin bazı dalları
-İntrakanalikuler	Oftalmik arter dalları
-İntrakraniyal	Oftalmik arterden kaynaklanan bazı dallar, anterior serebral arter, süperior hipofizyal arter

Tablo 2.2. Optik sinir sonrası görme yollarını besleyen vasküler yapılar (Resim 16) (Tablonun kaynağı: Rapuano C. , S.J.T., McCannel C. A., Cranial Nerves: Central and Peripheral Connections, in Fundamentals and Principles of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. 2020: 109-123.))

Yapı	Besleyen vasküler yapı
Optik Kiazma	Anterior serebral arter, süperior hipofizyal arter, internal karotid arter, posterior serebral arterlerin dalları
Optik Traktus	Posterior komminükan arter, anterior koroidal arter
LGN	Anterior ve posterior koroidal arter dalları
Optik Radyasyo	Anterior: Anterior koroidal arter Posterior: Posterior serebral arter, middle serebral arter
Oksipital lob (Görme merkezi)	Posterior serebral arterin dalı olan kalkarin arter

2.4. KORONAVİRÜS (COVID-19)

2.4.1. Koronavirüs Hastalığı

Koronavirüs ailesi elektron mikroskobu ile yapılan incelemelerde taç (Latince ismiyle Korona) benzeri görünümüne sahip olmasını sağlayan spike glikoproteinlerini barındıran virüslerdir. Zarflı olup tek iplikçikli RNA' dan oluşurlar. Birçok memeli ve kuş türünde solunum yolu enfeksiyonu yapmaktadırlar. İnsanlarda ise asemptomatik seyredebildiği gibi ateş, öksürük, nefes darlığı ve gastrointestinal bozukluklara sebep olabilmektedir [49, 50].

Diğer RNA virüslerinden HIV ve influenza virüsü gibi koronavirüs de viral RNA-polimeraz düzeltmesinden yoksun olduğu için yüksek mutasyon oranlarına ve buna bağlı epidemi ve pandemi gibi toplumsal sağlık problemlerine sebep olabilmektedir. 2002'de 8096 tanılı vaka ve 744 kişinin ölümüne sebep olan SARS, 2012' de ise 2494 vaka ve 858 kişinin ölümüne sebep olan MERS epidemilerine sebep olmuştur [51-53].

Karşımıza çıkan son koronavirüs salgını da Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamasıyla Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) Koronavirüs ailesinin SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) alt türü kaynaklıdır. İlk tanı 12 Aralık 2019'da konulmuş olup 11 Mart 2020' de bir pandemiye sebep olduğu ilan edilmiştir [54].

Başlıca bulaş yolları virüs barındıran damlacıkların solunması, virüslü yüzeylerle ve kişilerle temas ve aerosol iletimidir [55].

55,923 hastanın yer aldığı bir çalışmada hastalığın yaygın bulgu ve belirtileri şöyle görülmüştür [56]:

- Ateş (%87,9)
- Öksürük (%67,7)
- Yorgunluk (%38,1)
- Nefes darlığı (%18,6)
- Kas/eklem ağrısı (%14,8)
- Boğaz ağrısı (%13,9)
- Baş ağrısı (%13,6)

SARS-CoV-2 hücrelere giriş için temelde anjiyotensin dönüştürücü enzim 2' yi (ACE-2) kullanır. Zarf yapısı üzerinde olan spike proteini aracılığıyla temas kurarak hücre içine girer [57].

Birincil olarak solunum sistemi hastalığı olarak tanımlansa da temel olarak vasküler tutulumla ilişkilidir. Vasküler tutulum da ACE-2' yi hücre zarında yoğun olarak barındıran endotel hücrelerinin tutulumuna bağlı gelişir [2].

2.4.2. COVID-19 Vaskülopatisi

COVID-19 birincil olarak solunum sistemi hastalığı olarak tanımlansa da damar yapılarının sistemik tutulumuyla seyreder. Vasküler tutulum trombozdan bariyer fonksiyon kaybına bağlı akciğer ödemine varan komplikasyonlara yol açabilir. Bu sebeple hastalığın patofizyolojisinin temelini oluşturan vaskülopati ve vaskülopatinin birincil kaynağı olan endotel hücre disfonksiyonunu anlamak önemlidir.

Endotel hücreleri kan damarlarının iç yüzeyini oluştururlar. Hemanjiyoblastlardan köken alırlar. Vasküler yapı içinde antikoagülan yüzey oluşturmak ve bariyer fonksiyonu sağlamak gibi görevleri vardır. Bu görevleri incelemek gerekirse;

1) Bir tirozin kinaz reseptörü olan TİE2' nin anjiyopoetin-1 ile aktivasyonu ile anti-inflamatuvar etki (Bir transkripsiyon faktörü olan NF-kB' nin inhibisyonuyla) ve antitrombotik etki (Doku faktörünün inhibisyonuyla) oluşur [58] (Resim 17- panel 1).

2) Hücre zarı üzerindeki ACE-2 üzerinden doku faktörü, plazminojen aktivatör inhibitörü ve kompleman sistem aktivasyonu gibi tromboza yol açan faktörleri arttıran anjiyotensin-2'yi anti-inflamatuvar ve antitrombotik etkileri olan anjiyotensin 1-7' ye dönüştürür [59, 60] (Resim 17, panel 2).

3) Hücre zarı üzerindeki EPCR ve trombomodilin, trombine bağlanarak Protein C aktivasyonu (En potent protrombik enzim) ile F5-8 inhibisyonu ve plazmin oluşumunu sağlar. PAR1'in yıkımı ile TİE2 aktivasyonuna benzer etkiler elde edilir [61, 62] (Resim 17- panel 3).

4) Doku faktör yolağı inhibitörü üretimi yapar ve dolaşıma salgılar. FXa inhibisyonu üzerinden antitrombotik etki oluşturur [63] (Resim 17– panel 4).

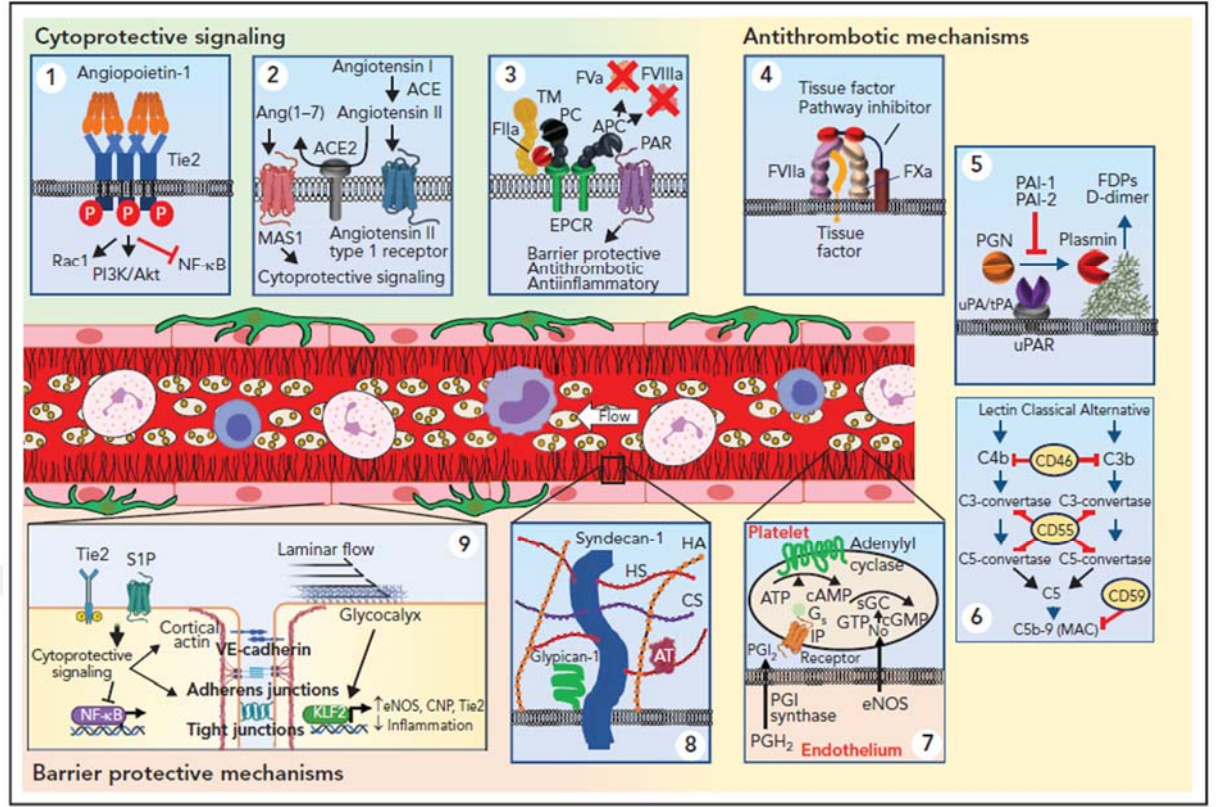
5) Doku plazminojen aktivatörü ile potent fibrinolitik etki sağlar (Resim 17– panel 5).

6) Kompleman yolak inhibitörleri ile anti-inflamatuvar ve anti-koagülan etki oluşturur [2] (Resim 17– panel 6).

7)PGI2 ve NO üretimi ile trombosit adezyonunu azaltır [2] (Resim 17- panel 7).

8)Hücre zarı üzerinde bulundurduğu proteoglikan ve glikozaminoglikanlar gibi glikokaliks yapılarıyla kan onkotik basıncını dengeler, lökosit ve trombositlerin etkileşimlerini azaltarak antitrombotik ve anti-inflamatuvar etki oluşturur [64] (Resim 17– panel 8).

9) Vasküler endotelyal (VE)-kaderin ile klaudin ve okludin gibi sıkı bağlantı elemanlarının etkisiyle bariyer fonksiyonu ve buna bağlı olarak da immün düzenleyici etkiye sahiptir [65] (Resim 17– panel 9).



Resim 17: Endotel hücresinin vasküler yapılarıdaki koruyucu özellikleri (Fotografın kaynağı: Flaumenhaft, R., K. Enjoji, and A.A. Schmaier, Vasculopathy in COVID-19. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2022. 140(3): p. 222-235.)

SARS-CoV-2' nin endotel hücrelerine ACE-2 üzerinden giriş yaptığı bilirse de endotel üzerindeki CD147, CD26 gibi reseptörler üzerinden de giriş yapmaktadır [66, 67]. Endotel hücrelerinde viral replikasyon net olarak gösterilemese de Spike proteini ve nükleokapsid proteini gibi virüs yapı elemanlarıyla endotel disfonksiyonuna yol açabilir, proinflamatuvar ve protrombotik etki yaratabilirler [68, 69].

Oluşan inflamatuvar yanıt doğrudan hücre ölümü ve apoptozisine neden olmakla beraber protrombotik fenotip oluşumuna neden olur. Adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artışı, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin ve kemokinlerin artışı, antikor bağımlı inflamatuvar yanıt artışı gibi durumlar bu hasara ortam hazırlar [70-72].

Diyabetik retinopati (DRP), prematür retinopatisi (ROP) gibi birçok retina vasküler hastalığının etyopatogenezinde rol oynayan VEGF-A'nın da kan değerleri COVID şiddetiyle korele olarak yükseldiği görülmüştür [73, 74]. VEGF-A, hücre zarındaki VE-kadherinin fosforilasyonu ve endositozu ile endotelin bariyer fonksiyonunun azalmasına yol açmaktadır. Küçük bir hasta grubunun değerlendirildiği bir çalışmada, bevacizumab verilen akut respiratuar distres sendromu (ARDS) hastalarında oksijenizasyonun arttığı görülmüş [75].

Endotel hücrelerinin yanında perisit hücreleri de etyopatogenezde rol alırlar. Yoğun ACE-2 ekspresyonu yapan perisitler viral enfeksiyondan en çok etkilenen hücrelerdendir. Perisit hücrelerinin kaybı ile proanjiojenik faktörler artar ve endotelial proliferasyon oluşur. Bu da vaskülopatinin şiddetlenmesine ve hipoksinin artmasına neden olur. Bahsedilen endotelial disfonksiyon ve perisit kaybı gibi faktörlerin sonucunda COVID vaskülopatisi sistemik organ tutulumlarıyla seyrederek [2, 76].

Hastane yatışı olan hastalarda venöz tromboemboli riski %10-15 gibi bir oranda artış gösterir [77].

İnme riski, influenza nedeniyle yatışı yapılmış olan hastalarla karşılaştırıldığında, COVID sebebiyle yatışı olanlarda daha fazla görülmüş [78]. Arka planda endotelial disfonksiyona meyil yaratan hastalıklara sahip kişilerde inme görülme oranı daha yüksek görülmüş [79]. 100.000'den fazla hastanın değerlendirildiği meta-analiz çalışmasında ve %1,4 oranında akut SVO izlenmiş [80]. Aynı zamanda bölgesel olarak değerlendirildiğinde Asya'da daha sık olduğu (%3,1), Avrupa (%1,2) ve Kuzey Amerika'da (%1,1) benzer olduğu görülmüş [81, 82].

COVID-19 tanılı hastalardaki inme hastalarında, COVID-19 geçirmemiş inme hastalarına göre daha fazla endotelial patoloji saptanmış [83].

Mezenterik ve portal vasküler yapılarda iskemiye yol açan tromboz izlenmiş [84].

2.4.3. COVID-19 Nöropatisi:

COVID-19 esasen solunum yolu hastalığı olarak görülse de santral ve periferik sinir sistemine de etki ederek koku ve tat kaybı, baş ağrısı gibi hafif belirtilere ve SVO, ensefalit-menenjit, Guillain-Barre sendromu gibi ciddi nörolojik hastalıklara neden olabilmektedir.

Baş ağrısı, koku kaybı, baş dönmesi, iskemik/ hemorajik inme gibi bulgu ve belirtilerin hastaların yaklaşık 1/3' ünde görüldüğü belirtilmiştir [85].

47 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada astrosit ve nöron hasarı, plazmadaki NFL (neurofilament light chain protein) ve GFAP (glial fibrillary acidic protein) miktarlarına bakılarak değerlendirilmiş. Ciddi ve orta şiddetteki hastalarda bu proteinlerin oranı yüksek görülmüş. [86].

Postmortem vaka serilerinde, beyin doku örneklerinde SARS-CoV-2 görülmüş olup hastaların nörolojik tutulumunun hastalığın nöropatolojik bulgularının şiddetinden bağımsız olduğu görülmüş. Bunun da nöral hasarın enfektif faktörün etkisinden çok ona karşı gelişen inflamatuvar cevaba bağlı olabileceği belirtilmiş [87, 88].

Bunlarla beraber nörolojik komplikasyonların etyopatogenezi net olarak aydınlatılamasa da genel olarak enfeksiyonun hipoksemi, renin anjiyotensin sistemindeki bozulma ve immün disfonksiyon gibi sistemik etkileriyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [87, 89].

Polinöropati, HSV, HBV, HCV gibi birçok viral hastalıkta görülebilir. İtalya'da Gigli ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada COVID-19 pandemisinin başlamasıyla Guillain-Barre sendromunun ülkedeki insidansında 5 kattan fazla artış olduğu görülmüş (0,12/100.000' den 0,65/100.000' e artmış) [90].

SARS-CoV-2'nin sahip olduğu moleküler benzerlik ve gerçekleşen çapraz reaksiyonlarla oluşan otoimmüniteyle beraber COVID-19 seyrindeki yoğun ilaç kullanımı, kronik inflamasyon, elektrolit düzensizliği vb. faktörler de polinöropatinin sebepleri arasındadır [91].

Nadir de olsa optik nörit bildirilen vaka raporları mevcuttur. Mevcut vakalarda anti-myeelin oligodendrosit glikoprotein antikorları bulunmuş olup immün aracılı demiyelinizasyon ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu vakalarda santral serebrospinal sıvıda virüs gösterilememiştir [92, 93]. Optik nörit geçirme riskinin kadınlarda daha fazla olduğunu belirten meta-analiz çalışmaları da mevcuttur [93].

Fasiyal sinir paralizisi, diplopi, pitozisin sıklığının COVID-19 pandemisi sonrası artış göstermiş olduğu görülmüş [94]. Artmış trombozis riski, proinflamatuvar durum ve tetiklenen otoimmün hastalıklara bağlı geliştiği düşünülen kraniyal sinir tutulumları en çok 6. kraniyal sinirde görülmekte olup onu 3. kraniyal sinir takip etmektedir. Çoğu vaka takip edilmiş olup 6. hafta gibi kendini sınırlamıştır. Miller Fisher sendromu gelişmiş olanlar intravenöz immünoglobulin tedavisi almışlar [95, 96].

COVID serebrovasküler olay ilişkisi “ COVID Vaskülopatisi” bölümünde tartışılmıştır.

2.4.4. COVID-19 Göz Tutulumu

Pandeminin ilk dönemindeki çalışmalarda oküler bulgu ve belirtilerin görülmesi nadir olarak (<%1) belirtilse de [97] uzun dönemli çalışmalar incelendiğinde daha yüksek prevalansa sahip olduğu görülmüştür. Kuru göz ve yabancı cisim hissiyatı (%16), göz kızarıklığı (%13,3), gözde yaşarma (%12,8), kaşıntı (%12,6) sık görülen bulgu ve belirtilerdendir [98].

2228 hastanın değerlendirildiği bir meta-analizde hastaların %0,9’ unda ilk şikayetin oküler kaynaklı olduğu görülmüş. Bununla beraber çalışmaların sonuçlarında sıklıkla farklılık görülmekte olup daha geniş ve daha kapsamlı meta-analizler gerekmektedir [99].

2.4.4.1. Oküler yüzey ve kornea

Konjonktivit, COVID-19’da en sık görülen göz bulgusudur. Şiddetli COVID-19 geçirmiş olan hastalarda, hastalığı hafif geçirenlere göre daha sık konjonktivit görülmektedir (%3 vs. %0,7) [100]. Konjonktivanın direkt maruziyeti ya da çevre dokular ve solunum sistemi kaynaklı bulaş konjonktivitin kaynaklarıdır [101].

Konjonktiva epiteli, aköz sıvı ve retina gibi oküler doku ve yapılarda ACE-2 bulunması da doku yayılımına ortam hazırlamaktadır [102]. Erken olduğu gibi geç başlangıçlı konjonktivit de görülebilmektedir (10-13 gün) [103].

Gözyaşı örnekleri ve konjonktiva sürüntülerine baktığımızda ise %0-11 gibi virüs tespiti sağlanmış olup bunun gözyaşının drenajı ve içeriğinde mevcut bulunan antimikrobiyal ajanlarla ilişkili olabileceği düşünülmüş [104].

Küçük vaka raporlarında bildirilse de episklerit, keratit, psödomembranöz keratokonjonktivit gibi oküler yüzey hastalıklarına da sebep olabilmektedir [105, 106].

2.4.4.2. Arka segment bulguları

Arka segment tutulumu virüsün gözün vasküler ve nöronal yapılara etkisini, inflamatuvar durumunu gösterir. 4. günden 55. güne kadar gerçekleşebilmektedir [107]. (Ortalama tutulum zamanı 12. gün olarak bildirilmiş.) OKT ve OKTA cihazı kullanımı cotton wool spot, retinal hemoraji, pakikoroid spektrum, optik nörit ve papilloflebit, RVO, RAO gibi durumların tespiti için önerilmiş [108].

-Retina

Hastalığın vasküler inflamasyon ve tromboembolik komplikasyonları gibi indirekt etkilerinin yanında retinanın ACE-2 reseptörü içermesi kaynaklı direkt virüs etkileri kaynaklı retina tutulumu olabilir [109]. Postmortem çalışmada retinada %21 oranında viral RNA tespit edilmiş [6]. Retinal hemoraji, CWS gibi bulguların %55,5 oranında görüldüğünü belirten çalışmalar [110] olduğu gibi şiddetli COVID-19 hastalarında retinal tutulum görülmediğini belirten çalışmalar [111] da mevcuttur.

Retinal ven/arter tıkanıklığı: Derleme çalışmalarına göre mikrovasküler yapı değişiklikleri en yaygın vitreoretinal bozukluklardır [109, 112]. Sistemik vasküler risk faktörleri bulunmayan kişilerde de RVO ve RAO görülmüş olup artmış inflamasyon ve kompleman ilişkili protrombotik durumun etkili olduğu düşünülmektedir [113].

Akut makular nöropati, parasantral akut orta makulopati, vitritis gibi vaka raporlarında bahsedilen retinal tutulumlar mevcut [92].

Hastalık ve aşı sonrası oluşan VZV aktivasyonu sonucu akut retinal nekroz geçirmiş olan hastalar bildirilmiş [114, 115].

-Koroid ve üvea

Yoğun vaskülarizasyona sahip olan koroid, SARS-CoV-2 kaynaklı enfeksiyon ve infiltrasyon için ciddi bir risk barındırmakta olup vaka raporları bulunmaktadır [116-118].

2.4.4.3. Orbital tutulum

Mukormikozis COVID-19 hastalarındaki en yaygın orbital tutulum olup immün sistemdeki düzensizlik, lenfosit sayısındaki ciddi azalma, DM gibi ek hastalıkların bulunması, ciddi hastalıkların tedavi sürecinde yoğun kortikosteroid kullanımı gibi faktörlere bağlı olarak nazal mukozada kolonize olup orbitaya yayılabilir [119].

DM hiperglisemi, immün hücrelerin etkinliğinde azalma, sinir hasarı ve vasküler hasar gibi durumlara sebep olarak fungal enfeksiyon riskini artırır ve mukormikozis genel olarak DM hastası olup ciddi COVID geçirmiş olan kişilerde görülmektedir [120]. Hastaların çoğunluğu COVID-19 tedavisi tamamlandıktan sonra tanıdan yaklaşık 30-42 gün sonra belirti ve bulgu göstermeye başlar. Mortalite oranı %40' a yakındır [119]. Myozit, amfizem, orbital selülit gibi diğer orbital tutulumlar da bildirilmiş olup vaka raporları mevcuttur [121, 122].

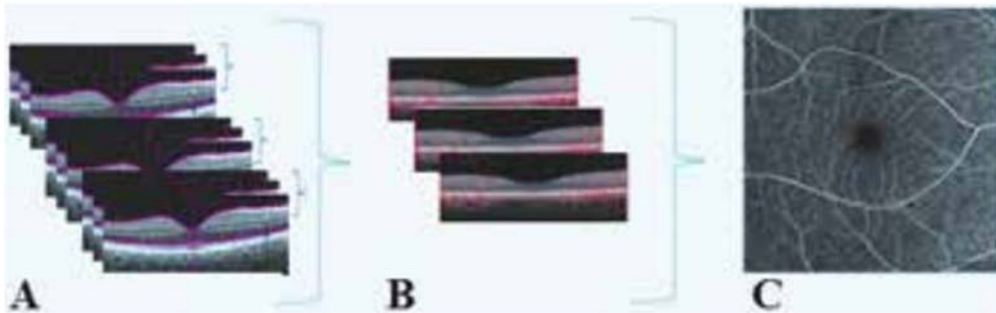
Sonuç olarak, COVID' in göz tutulumu sıklık ve ilişki açısından çalışmalarda farklılık göstermekte olup daha geniş çalışma ve meta-analizlere ihtiyaç

duyulmaktadır. Bununla beraber hastalığın şiddeti, virüs alt gruplarının prezentasyonunun farklılık göstermesi ve aşı sonrası hastalığın seyrinin farklılığı gibi durumlar buna sebep olmuş olabilir.

2.5. OPTİK KOHERENS TOMOGRAFİ ANJİYOGRAFI

Novonty ve Alvis tarafından geliştirilmiş olan Fundus Floresein Anjiografi (FFA) , 50 yıldan uzun bir süredir pratik kullanımdadır. FFA invaziv bir yöntem olup retinal vasküler yapıları değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilmektedir. Yüzeysel kapiller pleksustan oluşan ayrıntıları gösteren FFA'nın peripapiller ağ, derin retinal kapiller pleksus ve koroid damar yapılarını değerlendirebilme kabiliyeti daha zayıftır. Perifer retinayı değerlendirebilme fırsatı veren FFA buna karşın 2 boyutlu görüntü sağlama, görece daha çok zaman ve hazırlık gerektirmesi, kullanılan floresein boyaya bağlı oluşan anaflaksi vb. alerjik reaksiyonlara neden olması gibi kullanım açısından dezavantajlı durumlara sahiptir [123, 124].

Çalışmamızda kullandığımız Optik Koherens Tomografi Anjiografi (OKTA) ise 2006 yılında Makita tarafından geliştirilmiş olup 2012 yılında Jia'nın split spektrum amplitüd dekorelasyon anjiografi (SSADA) tekniğini bulmuştur. 2014 yılından beri yaygın bir şekilde oftalmolojik muayene pratiğinde kullanılmaktadır. Kontrast madde kullanılmayan non-invaziv bir işlem olan OKTA, güncel kullanımdaki cihazlar üzerinden örnek vermek gerekirse, saniyede yaklaşık 60.000-70.000 A mod tarama ile 3-4 saniyelik bir sürenin sonunda eritrositlerin hareketleri tespit edilerek oluşan B mod taramalardan kümeler oluşturulur ve bunlardan da kan akımı taraması ve sonrasında vasküler yapıların haritası oluşturulur [125-127] (Resim 18).



Resim 18: OKTA' da vasküler haritalama (Yapılan A-mod taramalar birleştirilerek B-mod taramalar ve B-mod taramalardaki eritrosit hareketlerinin işlenmesiyle vasküler harita çıkartılır) (Fotoğrafın kaynağı: Turgut, Burak. (2017). Retinal Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. Güncel Retina (Current Retina). 1. 69-74.)

OKTA en face görüntüleme sayesinde 3 boyutlu görüntüleme yapmaya olanak sağlar. Katman katman görüntülenebilen retina ve koroid yapılarının bu katmanlardaki vasküler yapılarını değerlendirilebilir. FFA' da daha zor değerlendirilmiş olan derin kapiller pleksus, peripapiller radyal pleksus ve koroid vaskülarizasyonu daha detaylı değerlendirilebilir. Hasta uyumunun düşüklüğünde, yüksek miyopide ve ortam opasitelerinin varlığında yanlış sonuç verebilir. Bununla beraber kan akım hızlarındaki zayıflık bir hareket kontrastı oluşturmayıp görüntü oluşturamayabilir [128, 129].

2.6. GÖRSEL UYARILMIŞ POTANSİYELLER

1929 yılında bulunan elektroensefalogram (EEG) kayıtlarında oksipital korteks tarafından alınan verilerde ışıkla uyarılmaya bağlı görülen elektrografik yanıtlar sonrasında ayrıştırılarak Görsel Uyarılmış Potansiyeller (VEP) yanıtları almamızı sağlamıştır. İlk olarak 1951 yılında Dawson tarafından geliştirilmiştir. VEP ile optik sinirden itibaren kortikal görme merkezine kadar olan görme yollarının fonksiyonel ve yapısal bütünlüğü değerlendirilir. Görme yollarının fonksiyonel bütünlüğü değerlendirmede MR gibi tetkiklerden daha başarılıdır [8].

Yalnız görsel uyarılarla gerçekleşir ve oksipital lobdaki görme merkezinde bir yanıt oluşturan potansiyeller değerlendirilir. Genliği EEG'den daha düşüktür. (EEG'de dalgaların amplitüdü 100 μ V'a kadar ulaşabilirken, VEP'te 40 μ V'ü genelde aşmaz) Santral retinadan kaynaklanan sinir lifleri ile oksipital loba ulaştırılan görsel uyarıların kalitesini ve yoğunluğunu gösterirler. Kaydedilen potansiyeller genellikle foveadaki konlardan kaynaklıdır (ERG' de foveal konların temsili %2'den azdır). Aynı zamanda makula merkezindeki 2 derecelik alanın VEP'teki yeri %65'tir. Çünkü fovea, ektrafoveal alanlara göre oksipital görme merkezinde 1000 kat daha fazla bir alan kaplar. Bununla beraber ektrafoveal alanlardan kaynaklanan sinir liflerine göre

kraniyuma olan uzaklığına göre daha yüzeysel yerleşir. Saçlı derinin gelen potansiyelleri azaltma etkisi sebebiyle de merkezi retina ve kon hücrelerinden gelen uyarılar kaydedilen potansiyellerde daha çok yer kaplarlar. Bu sebeple VEP ile kaydedilen potansiyeller görme keskinliği ile yakından ilişkilidir [130, 131].

Görmeye ilişkin şikayetlerle gelen hastaların %50-70' e yakınında VEP'te de anormalliğe rastlanmaktadır. Optik sinir hasarının değerlendirilmesinin yanında uzun dönem görsel iyileşmenin öngörülmesi ve tedavi takibinde de yeri vardır [132].

Uygulamada, ışık uyarısı hastaya verilirken değerlendirme oksipital kemikte yer alan oksipital kemikteki aktif elektrot, orta hattaki referans elektrot ve alın, verteks ya da mastoid kemik üzerine yerleştirilen toprak elektrot üzerinden ölçümler alınır. 3 ana dalga potansiyeli değerlendirilir. Bunlar negatif olan iki dalga (N70, N135) ile pozitif olan P100 dalgalarıdır. P100 dalgası daha tutarlı sonuçlar verir ve klinik değerlendirmeye daha uygun olmaktadır. P100 dalgasının latans ve genlik değerleri ile değerlendirme yapılır. P100 dalgasının genlik değeri, yaklaşık 75. msn'de ortaya çıkan N75 ile 100. msn'de ortaya çıkan P100'ün genlik değerleri arasındaki farktır ve mikrovolt olarak ölçülür. Görme keskinliğine ilişkin bir değerlendirmede P100 dalga genliği daha anlamlıdır. P100 dalga latansı ise uyarının verilmesinden P100 dalgasının tepe noktasına ulaştığı ana kadar geçen zamandır. Genel olarak 100. saniye olarak ölçülür. Görme yollarındaki bir lezyonu değerlendirmek için P100 latansı daha anlamlı bir parametredir [131, 133].

Dalgaların belirgin ve düzgün bir şekilde kaydedildiği bir değerlendirmede, net olarak ölçülebilmemiş olan P100 latansı değeri P100 genliğinden daha anlamlıdır. Tekrarlanmış ölçümler değerlendirildiğinde ölçümler arasındaki anlamlı P100 latans farkı %2-5 gibi iken, P100 genliği değerlerindeki anlamlı farklılık görülme oranı %25'e yakındır. Bu da yukarıda da belirtildiği gibi görme yolları patolojilerinin değerlendirilmesi için P100 latansının daha anlamlı ve güvenilir olduğunu göstermektedir [134].

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 08/12/2022 tarihli 22/1 numaralı etik kurul onayıyla Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Hastalıkları Kliniğinde Aralık 2022 ve Şubat 2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Etik kurul onayı Ek-1 olarak tezin sonunda sunulmuştur. Çalışma hazırlanırken Helsinki Bildirgesi'ne bağlı kalmıştır.

3.1. Hasta Seçimi ve Klinik Muayene

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi enfeksiyon kliniğinin COVID polikliniklerinden tarafımıza yönlendirilen 77 COVID enfeksiyonu geçirmiş erişkin hastanın 154 gözü çalışmamıza dahil edildi. Hastalar pulmoner tutulumu olmayan 30 hasta (Grup 1) ve pulmoner tutulumu olan 47 hasta (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Göz Hastalıkları polikliniklerine başvuran sağlıklı 36 kişiden (Grup 3) oluşan kontrol grubunun 71 gözü çalışmamıza dahil edildi. Pulmoner tutulumu olan hastaların, 14' ü hafif, 16' sı orta, 17'si ise şiddetli derecedeydi. (Hastalar MosMedData sınıflamasına göre değerlendirildi [135]. Hastalar COVID enfeksiyonunu muayeneden 18-24 ay önce geçirmiş olup ara dönemde tekrar COVID tanısı almamışlardı.

Çalışmaya diğer dahil edilme kriterleri de; görme keskinliğinin 10/10 olması, optik aksın açık olup hastaların yeterli fiksasyona ve uyuma sahip olmaları idi.

Çalışmadan dışlama kriterleri ise; diyabetik retinopati, glokom, üveit, optik nöropati, ambliyopi ve başka göz patolojisi olması, -2D üzeri miyoplar ya da +2D üzeri hipermetrop olması, göz ameliyatı geçirmiş olması, DM, HT ve başka bir sistemik hastalığı olması idi.

-2 D üzeri miyopisi olduğu görülen 3 hasta çalışmaya alınmadı. COVID tedavisi sonrası takiplerinde, DM tanısı konulan 3 hasta, HT tanısı konulan 4 hasta çalışmaya alınmadı.

Dışlama kriterlerini içermeyen 36 sağlıklı kontrol hastası da çalışmaya dahil edildi. 1 kontrol hastasının psö dofakik olan sol gözü çalışmaya alınmadı.

Hastalar ve kontrol grubuna dahil edilen kişiler, detaylı oftalmolojik muayene sonrasında uygun bulunduktan sonra OKT ve OKTA çekimleri sonrasında düzeltilmiş görme keskinlikleri sağlandıktan sonra VEP çekimi ile değerlendirildi.

3.2. OKTA Değerlendirmesi

OKT ve OKTA değerlendirmeleri Spectral-domain OKTA (AngioVue ® ; Optovue, Inc, Fremont, CA) cihazı ile yapıldı. Ölçümler 6x6 mm HD anjiyo retina ve 4,5x4,5 mm optik disk HD anjiyo ölçeğinde yapıldı. Sonuçlar iki farklı tecrübeli hekim tarafından değerlendirildi.

Topografik olarak cihazın yazılımı ile otomatik olarak bölgelendirme yapıldı. Retinanın vasküler pleksusları histolojik çalışmalarda olduğu gibi yüzeysel kapiller pleksus (YKP) ve derin kapiller pleksus (DKP) olarak ayrılmakta olup bu pleksusların posteriorundaki fotoreseptörleri de içeren vasküler yapı gözlenmeyen alan dış retina olarak isimlendirilmektedir. YKP internal limitan membran ile iç pleksiform tabaka dış sınırı arasında, DKP iç pleksiform tabaka dış sınırı ile dış pleksiform tabaka dış sınırı arasında tabakalandırılır. SSADA sistemi sayesinde FFA ile de değerlendirebildiğimiz foveal avasküler zon bölgesi ile kalınlık değerleri, peripapiller vasküler dansitesi de değerlendirilmiştir.

Çekim sırasında fiksasyon ve uyum sağlayamayan hastalar, görüntü kalitesinin 8/10'dan düşük olduğu görülen hastalar, makula ve optik disk ilişkili bir patoloji görülen olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

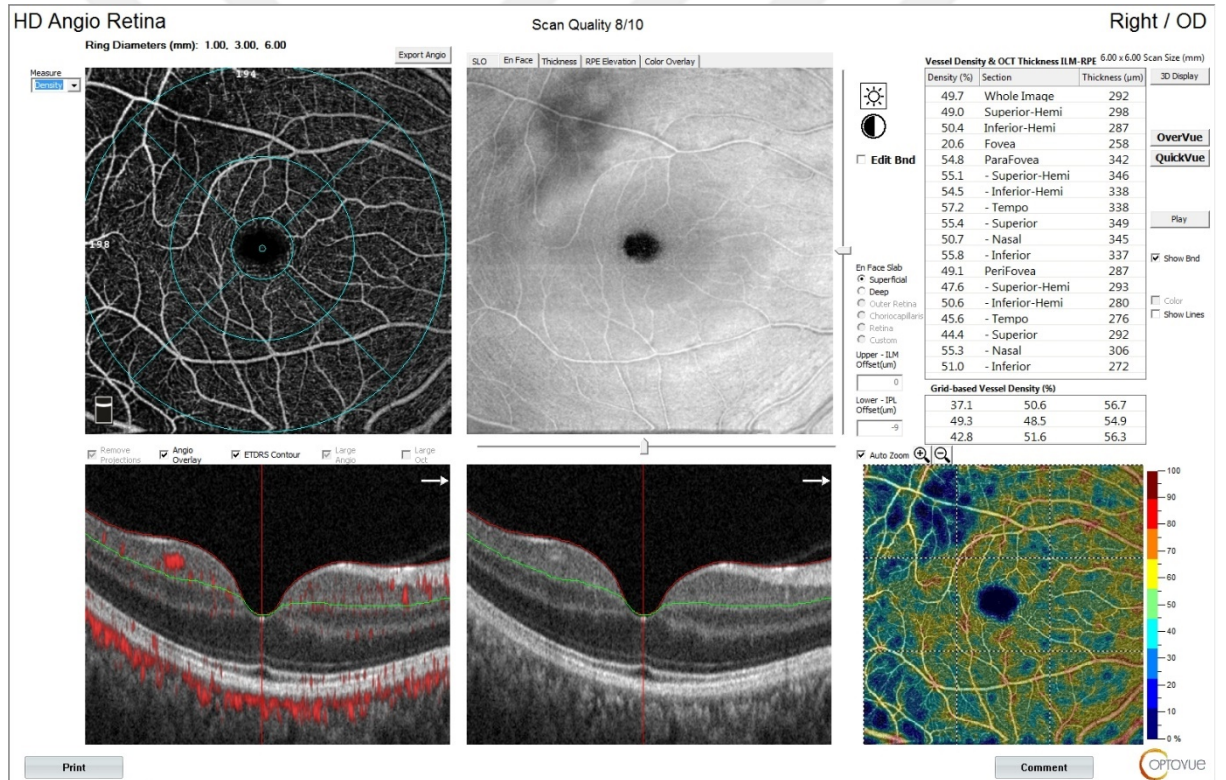
Foveal vasküler dansite: Fovea santralindeki 1 mm çaplı dairesel alandaki vasküler dansite % olarak alındı (Resim 19).

Parafoveal vasküler dansite: 1 mm çaplı ve 3 mm çapındaki iki halka arasında kalan alandaki damar yoğunluğu % olarak alındı (Resim 19).

Perifoveal vasküler dansite: 3 mm çaplı ve 6 mm çapındaki iki halka arasında kalan alandaki vasküler dansite % olarak alındı (Resim 19).

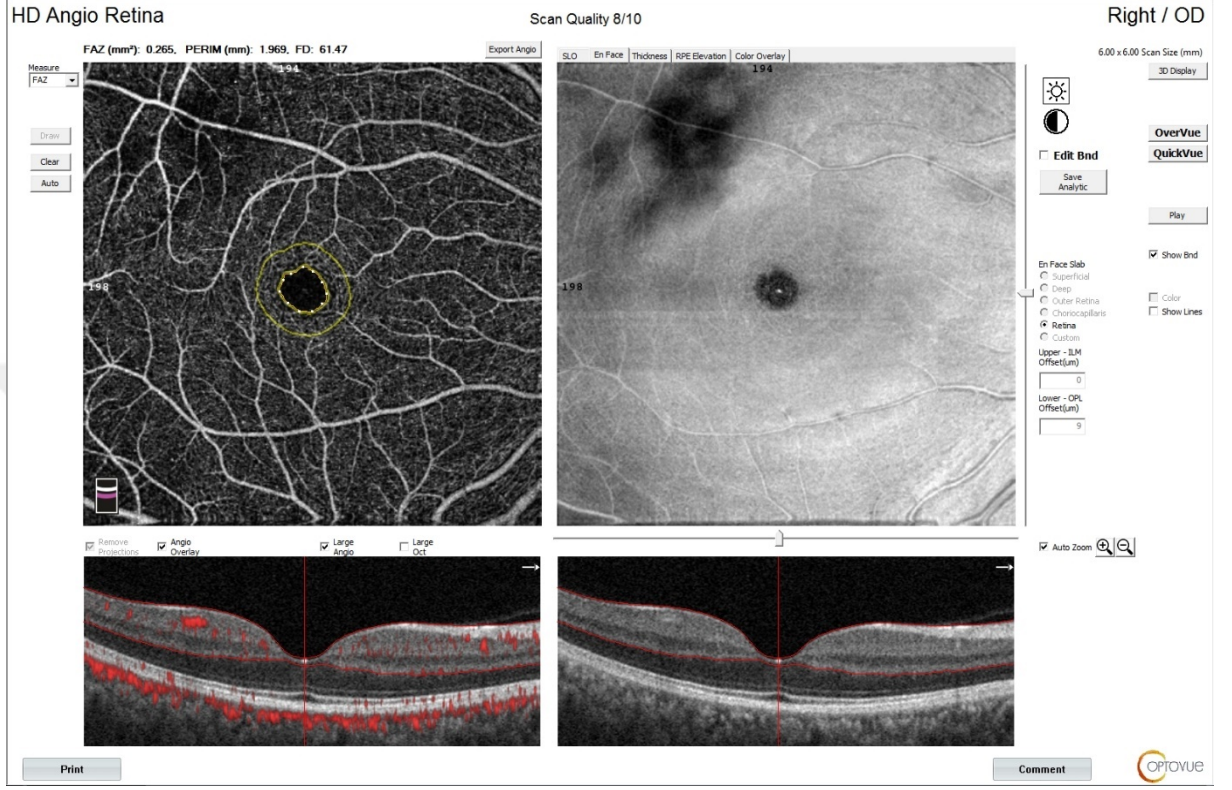
Total vasküler dansite: fovea santrali merkez olmak üzere 6 mm çaplı dairedeki vasküler dansite % olarak alındı (Resim 19).

Vasküler dansite; vasküler alanları gösteren beyaz imaj görüntülerinin tüm alana oranıyla bulunmakta olup yüzeyel ve derin kapiller pleksuslarda değerlendirildi.



Resim 19: COVID geçirmiş olan bir hastanın yüzeyel kapiller pleksustaki vasküler dansite değerleri

FAZ: Cihaz tarafından otomatize modda hesaplanan FAZ mm² birimiyle ifade edildi (Resim 20).



Resim 20: COVID geçirmiş olan bir hastanın FAZ değeri

Dış retina kan akımı: Cihaz tarafından otomatize moda hesaplanan dış retina'daki fovea santralinin merkez kabul edildiği 1 mm yarıçaplı alanın kan akımı mm^2 biriminde ifade edildi.



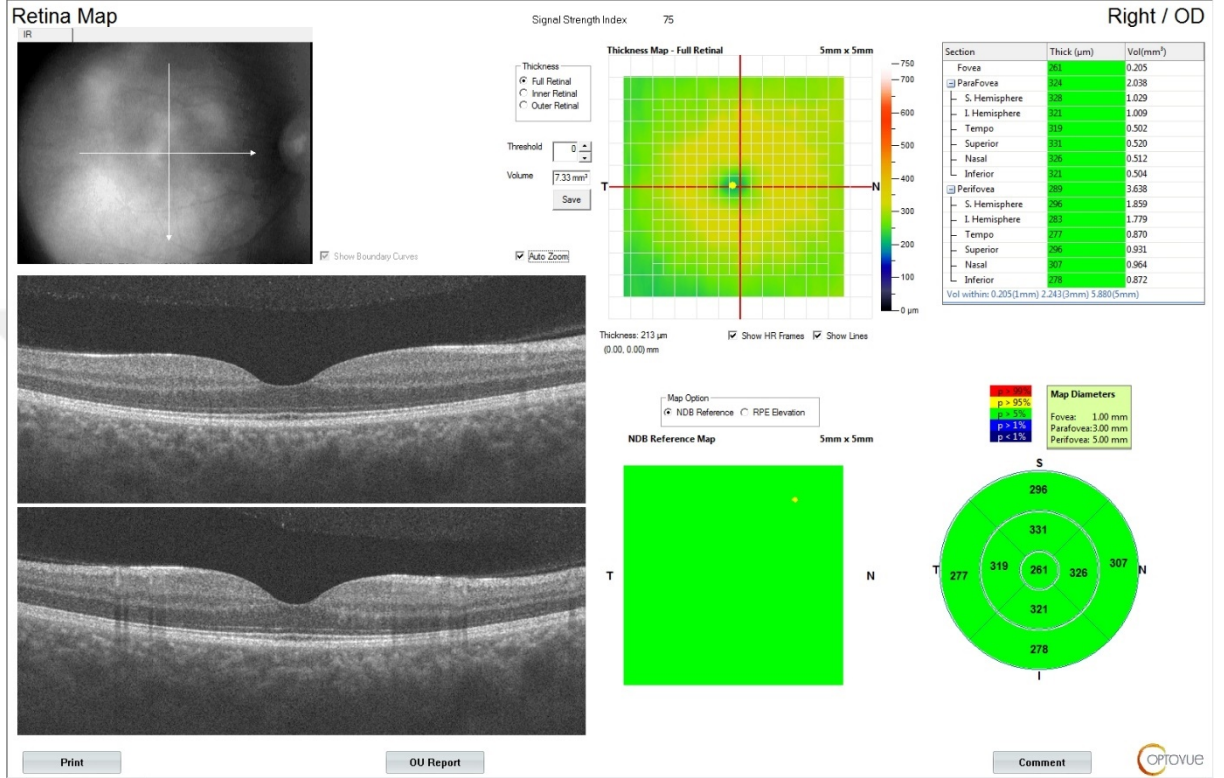
Resim 21: COVID geçirmiş olan bir hastanın dış retina kan akımı değeri

Koryokapillaris kan akımı: Cihaz tarafından otomatize moda hesaplanan koryokapillaris tabakasında fovea santralinin merkez kabul edildiği 1 mm yarıçaplı alanın kan akımı mm² biriminde ifade edildi.



Resim 22: COVID geçirmiş olan bir hastanın koryokapillaris kan akımı değeri

Retina kalınlığı: Foveal, parafoveal ve perifoveal alanlardaki internal limitan membran ve RPE arasındaki retinanın kalınlığı otomatize olarak cihaz tarafından ölçüldü (Makulanın bölümleri 1-3-5 mm çaplı daireler temel alınarak kısımlandırılır).



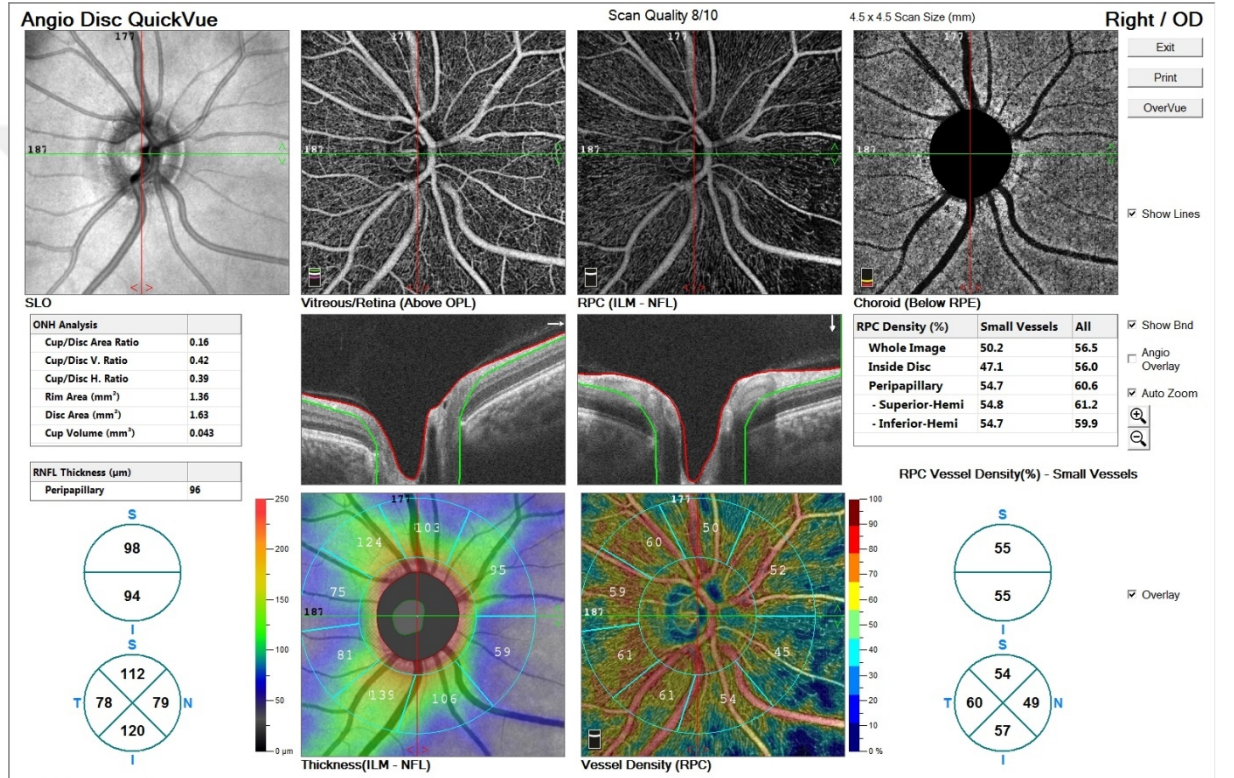
Resim 23: COVID geçirmiş olan bir hastanın retina kalınlığı ölçümü

Koroid kalınlığı: Cihazdaki ‘ Enhanced HD line’ çekimindeki fovea santralinin izdüşümündeki koroid tabakasının kalınlığı retina pigment epiteli ile sklerakoroidal bileşke arasındaki mesafe esas alınarak 2 farklı gözlemci tarafından değerlendirildi. Ölçümlerin aritmetik ortalaması alındı.



Resim 24: COVID geçirmiş olan bir hastanın koroid kalınlığı değeri

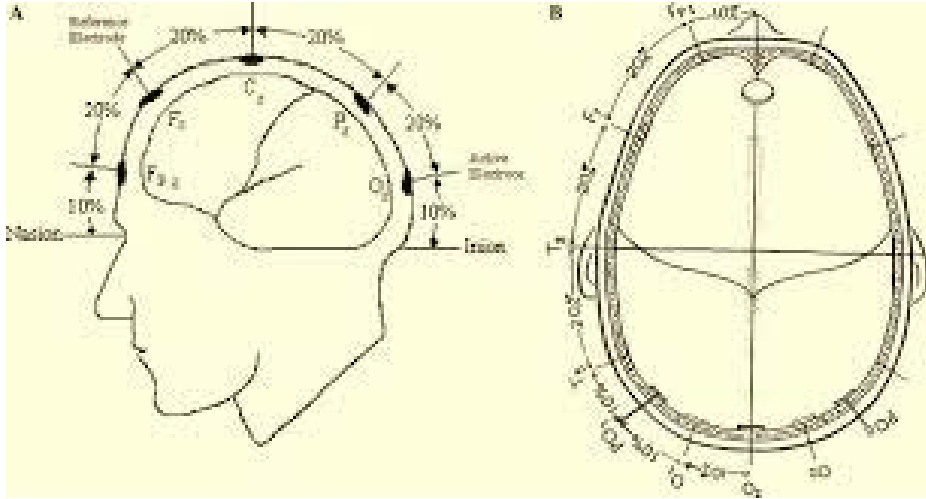
Optik disk vasküler dansite: Optik diski santral kabul ederek 4,5 mm çapındaki dairesel alandaki Radyal peripapiller kapiller pleksus (RPK) vasküler dansite küçük damarlar ve tüm damarlar ayrı başlıklarda değerlendirilerek yüzde (%) cinsinden kaydedildi. Retina sinir lifi tabakası da cihaz tarafından otomatize edilerek değerlendirildi.



Resim 25: COVID geçirmiş olan bir hastanın optik disk vasküler dansitesi ve RSLT değerlendirilmesi

3.3 Patern VEP İncelemesi

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniğinde 'Nihon Kohden' marka VEP cihazı kullanılarak yapıldı. Karanlık ve sessiz bir odada gerçekleştirilen testte hastalar ve kontrol grubundaki kişiler ekrandan 1 metre uzaklıkta idiler. Aktif elektrot oksipital görme merkezini temsilen oksipital kemik orta hattına (Oz olarak isimlendirilir) yerleştirildi. Toprak elektrot altına (Fz olarak isimlendirilir) referans elektrot ise vertekse (Cz olarak isimlendirilir) yerleştirildi. (Resim 26) Uygulamada ise 16x12 dama tahtası şeklindeki görüntüler siyah ve beyaz renkler değiştirilerek hastada farkındalık sağlanması ve bu görsel uyarıların oksipital görme korteksinde potansiyel oluşturması amaçlandı. Teste katılan kişilerden, ölçüm sırasında ekranın santralindeki işaretleyiciye odaklanması istendi. Uyarı frekansı 2 Hz olarak ayarlanıp hastaların iki gözü de bağımsız şekilde değerlendirildi. Filtre bant genişliği 0.5 Hz -1 kHz olup duyarlılık 5mV/D, süpürme hızı 30 ms/D olarak ayarlandı. Artefaktsız en az 100 yanıt ve dalga formu averajlandı ve her iki göz için tekrarlandı. N75, P100, N145 latans değerleri ölçüldü. Çalışmamızda klinik olarak daha anlamlı olan P100 latansının hastalar ve kontrol grubu arasındaki farklılıkları değerlendirildi.



Resim 26: VEP testindeki elektrotların yerleşim yerleri (Fotoğrafın kaynağı: Agrawal et al. Normative Data for Peak Latencies and Amplitudes of P100 wave of Pattern Reversal Visual Evoked Potential in Central Indian Population.

International Journal of Physiology. 7. 29. 10.5958/2320-608X.2019.00007.6. adlı makaleden alınmıştır.)

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunuldu. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5'ten küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den küçük olduğu için Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) testi kullanıldı. Normallik varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edildi. Veriler normal dağılıma uyduğunda gruplarının sayısal verileri arasındaki farkın analizinde Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapıldı. Anlamli çıkan durumlarda ikili karşılaştırmalar Tukey testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymadığı durumda ise Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Anlamli çıkan farkın sonucunda ikili karşılaştırmalarda Bonferroni-Dunn Prosedürü uygulandı. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olması ($P < 0,05$) istatistiksel olarak anlamli kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya toplam 113 hastanın 225 gözü dahil edildi. Bu hastaların yaş ortalaması 40,19±9,34 (18-62) idi. Çalışmaya dahil edilen hastalar 3 grupta incelendi. Pulmoner tutulumu olmayan COVID-19 hastaları grup-1, pulmoner tutulumu olan COVID-19 hastaları grup-2, cinsiyet ve yaş uyumu olan sağlıklı kontrol hastaları grup-3 olarak adlandırılmıştır. Tablo 1’de çalışmaya dahil edilen hastalara ait cinsiyet, göz ve tutulum durumuna ait frekans ve yüzdeleri yer almaktadır.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların cinsiyet bilgileri ve incelenen hasta ve gözlerin gruplar içinde dağılımı

	N	%
Cinsiyet		
Erkek	60	53,1
Kadın	53	46,9
Göz		
Sağ	113	50,2
Sol	112	49,8
Gruplar		
Grup 1	30 (60)	26,6
Grup2	47 (94)	41,8
Grup 3	36 (71)	31,6
<u>Toplam</u>	113 (225)	100

Bu tabloya göre çalışmaya dahil edilen hastaların %53,1’ü erkek, %46,9’u kadındı. Çalışmada değerlendirilen gözlerin ise %50,2’si sağ göz, %49,8’i sol gözdü. Gruplar değerlendirildiğinde ise hastaların %26,6’si pulmoner tutulumu olmayan COVID hastaları, %41,8’i Pulmoner tutulumu olan COVID hastaları ve %31,6’sı kontrol grubunda idi.

Tablo 4.2. Gruplardaki hastaların cinsiyet dağılımı ve karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Erkek	15 (50)	26 (55,30)	19 (52,80)	0,9
Cinsiyet Kadın	15 (50)	21 (44,70)	17 (47,20)	
Toplam	30 (100)	47 (100)	36 (100)	

Pearson ki kare testi uygulanmıştır.

Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamadı (p=0,9).

Tablo 4.3. Gruplardaki hastaların yaş dağılımı ve karşılaştırılması

	Gruplar	n	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan (Q1-Q3)	P
Yaş	Grup 1	30 (60)	40,33±10,08 (19-55)	41,5 (31-49)	0,712
	Grup 2	47 (94)	40,17±8,44 (18-62)	40 (34-45)	
	Grup 3	36 (71)	40,04±9,95 (27-60)	37 (31-48)	

Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır.

Tablo 4.3.'e göre gruplar arasındaki yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, gruplara göre yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark görülmemekte idi (p=0,712).

Tablo 4.4. Yüzeysel Kapiller Pleksus değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	n	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
Yüzeysel Kapiller Pleksus Total Dansite	Grup 1	30 (60)	50,49±2,34 (43-54,7)	50,7(49,15-52)	0,134 ²
	Grup 2	47 (94)	50,66±2,37 (44,7-56,2)	51,05(48,8-52,2)	
	Grup 3	36 (71)	51,2±2,45 (42,9-56,5)	51,3(49,8-52,7)	
Yüzeysel Kapiller Pleksus Üst Yarı Alan Dansite	Grup 1	30 (60)	50,22±2,54 (43-54,8)	50,75(48,5-51,8)	0,265 ²
	Grup 2	47 (94)	50,48±2,5 (43,9-56,1)	50,9(48,7-52)	
	Grup 3	36 (71)	50,88±2,56 (41,9-56)	51,1(49,6-52,5)	
Yüzeysel Kapiller Pleksus Alt Yarı Alan Dansite	Grup 1	30 (60)	50,77±2,32 (43-55)	50,95(49,55-52,15)	0,083 ²
	Grup 2	47 (94)	50,82±2,41 (44-56,3)	51,3(48,9-52,5)	
	Grup 3	36 (71)	51,5±2,47 (43,7-57)	51,6(50,1-53,3)	
Yüzeysel Kapiller Pleksus Foveal Dansite	Grup 1	29 (58)	23,53±6,06 a (10,8-42,5)	23,2(19,5-27,6)	0,031 ¹
	Grup 2	47 (94)	21,17±7,43b (4,3-39,2)	21,45(16,3-25,3)	
	Grup 3	36 (71)	20,47±6,4b (2,2-34,8)	20,8(17-24,9)	
Yüzeysel Kapiller Pleksus Parafoveal Dansite	Grup 1	30 (60)	53,12±2,88 (41,7-58)	53,35(51,95-54,75)	0,237 ²
	Grup 2	47 (94)	52,74±3,27 (45,1-60)	52,9(50,8-55,1)	
	Grup 3	36 (71)	53,43±3,11 (42,8-58,2)	54,3(51,5-55,6)	
Yüzeysel Kapiller Pleksus Perifoveal Dansite	Grup 1	30 (60)	50,66±2,52 (42,4-55,5)	50,85(49-52,1)	0,068 ²
	Grup 2	47 (94)	51,12±2,38 (45,2-56,4)	51,4(49,3-52,6)	
	Grup 3	36 (71)	51,58±2,54 (42,3-57,5)	51,8(50-53,1)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentili, p¹: Tek yönlü ANOVA, p²: Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Tablo 4.4.' e göre yüzeysel kapiller pleksus total dansite, yüzeysel kapiller pleksus üst yarı alan dansite ve yüzeysel kapiller pleksus alt yarı alan dansite değişkenleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Sırasıyla, p=0,134, p=0,265 ve p=0,083). Yüzeysel

kapiller pleksus foveal dansite değişkeni gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0,031$). Grup 1' e ait yüzeysel kapiller pleksus foveal dansite değerleri Grup 2 ve Grup 3' dekilere göre istatistiksel olarak farklı görölmektedir ve değerleri daha yüksektir. Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak fark görölmemektedir. Yüzeysel kapiller pleksus parafoveal dansite ve yüzeysel kapiller pleksus perifoveal dansite değişkenleri gruplar arasında istatistiksel olarak fark görölmemektedir ($p=0,237$ ve $p=0,068$).



Tablo 4.5. Derin Kapiller Pleksus değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	n	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
Derin Kapiller Pleksus Total Dansite	Grup 1	30 (60)	52,4±5,09 (39,5-60,6)	53,7(48,85-56,5)	0,531 ²
	Grup 2	47 (94)	52,99±4,78 (39,8-62,8)	53,25(50,7-56,1)	
	Grup 3	36 (71)	53,43±4,63 (37,9-62,2)	54,2(50,8-56,7)	
Derin Kapiller Pleksus Üst Yarı Alan Dansite	Grup 1	30 (60)	52,3±5,22 (39,2-61)	53,2(47,9-56,35)	0,725 ²
	Grup 2	47 (94)	53,13±4,95 (39,3-62,6)	53,5(50,3-56,4)	
	Grup 3	36 (71)	52,97±4,77 (39,3-62)	53,9(50,2-56,3)	
Derin Kapiller Pleksus Alt Yarı Alan Dansite	Grup 1	30 (60)	52,51±5,13 (39,8-60,9)	53,7(50,1-56,05)	0,219 ²
	Grup 2	47 (94)	52,89±4,89 (40,3-63)	52,9(49,7-55,8)	
	Grup 3	36 (71)	53,9±4,72 (36,5-62,5)	54,3(51,3-57,2)	
Derin Kapiller Pleksus Foveal Dansite	Grup 1	29 (58)	41,69±6,11a (30,5-56,6)	40,9(37,1-45,6)	0,011 ¹
	Grup 2	47 (94)	38,43±8,58b (17-58,7)	38,45(32,3-45,3)	
	Grup 3	36 (71)	38,07±6,72b (21,5-50,6)	39,1(33,6-42,3)	
Derin Kapiller Pleksus Parafoveal Dansite	Grup 1	30 (60)	55,58±3,87 (45,5-62,4)	56,2(53,6-58,7)	0,308 ²
	Grup 2	47 (94)	56,19±3,6 (45,4-63,9)	56,45(54,1-58,8)	
	Grup 3	36 (71)	56,57±3,78 (46,2-63,9)	56,8(55,2-59)	
Derin Kapiller Pleksus Perifoveal Dansite	Grup 1	30 (60)	53,67±5,57 (39,7-62,7)	54,9(49,75-57,75)	0,638 ²
	Grup 2	47 (94)	54,35±5,03 (40,3-64,1)	54,75(51,6-57,8)	
	Grup 3	36 (71)	54,63±4,97 (38,6-63,6)	55,6(52,5-58,3)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil, p¹: Tek yönlü ANOVA, p²: Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Tablo 4.5.'e göre Derin kapiller pleksus total dansite, derin kapiller pleksus üst yarı alan dansite ve derin kapiller pleksus alt yarı alan dansite değişkenleri gruplara göre farklılık göstermemektedir (Sırasıyla, p=0,531, p=0,725 ve p=0,219). Derin kapiller

pleksus foveal dansite değişkeni gruplara göre farklılık göstermektedir ($p=0,011$). Grup 1' e ait derin kapiller pleksus foveal dansite değerleri Grup 2 ve Grup 3' dekilere göre istatistiksel olarak farklı görülmektedir ve değerleri daha yüksektir. Grup 2 ile Grup 3 arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir. Derin kapiller pleksus parafoveal dansite ve derin kapiller pleksus perifoveal dansite ($p=0,308$ ve $p=0,638$) gruplara göre farklılık göstermemektedir.

Tablo 4.6. FAZ, koryokapillaris ve dış retina kan akımı değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	n	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
FAZ	Grup 1	30 (60)	0,25±0,1 (0,04-0,56)	0,25(0,19-0,31)	0,199 ¹
	Grup 2	47 (93)	0,27±0,12 (0,06-0,59)	0,27(0,19-0,32)	
	Grup 3	36 (71)	0,28±0,1 (0,08-0,5)	0,27(0,21-0,34)	
Dış Retina Kan Akımı	Grup 1	30 (59)	0,61±0,32 (0,16-1,52)	0,55(0,37-0,75)	0,908 ²
	Grup 2	47 (94)	0,63±0,36 (0,15-2,13)	0,52(0,41-0,79)	
	Grup 3	36 (71)	0,6±0,32 (0,07-2,07)	0,52(0,41-0,73)	
Koryokapillaris Kan Akımı	Grup 1	30 (60)	2,11±0,13 (1,81-2,46)	2,12(2,02-2,18)	0,14 ²
	Grup 2	47 (94)	2,1±0,12 (1,79-2,42)	2,11(2,03-2,18)	
	Grup 3	36 (71)	2,13±0,13 (1,84-2,38)	2,15(2,06-2,23)	
Nonflow Alan	Grup 1	28 (56)	0,46±0,13 (0,11-0,83)	0,46(0,37-0,52)	0,181 ¹
	Grup 2	46 (92)	0,49±0,15 (0,16-0,9)	0,48(0,39-0,58)	
	Grup 3	36 (71)	0,5±0,11 (0,27-0,82)	0,48(0,43-0,56)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil, p¹: Tek yönlü ANOVA, p²: Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Tablo 4.6.'ya göre FAZ, Dış retina kan akımı, koryokapillaris kan akımı ve non flow alan değişkenleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (Sırasıyla, $p=0,199$, $p=0,908$, $p=0,14$ ve $p=0,181$).

Tablo 4.7. Optik disk vasküler dansite değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	n	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
RPK Total Dansite (Küçük Damarlar)	Grup 1	30 (60)	49,68±2,09 (45,3-54,4)	49,9(48,15-50,95)	0,227 ²
	Grup 2	47 (94)	49,96±2,17 (42-53,9)	50,05(48,6-51,45)	
	Grup 3	36 (71)	50,33±2,25 (44,6-54,9)	50,35(48,7-51,8)	
RPK Disk İçi Dansite (Küçük Damarlar)	Grup 1	30 (60)	49,47±4,45 (40,3-57,9)	49,65(46,55-52,95)	0,657 ¹
	Grup 2	46 (92)	50,11±4,07 (39,3-60,8)	50,2(47,8-52,45)	
	Grup 3	35 (70)	49,89±4,29 (36,4-58,3)	50,15(46,6-53,2)	
RPK Peripapiller Dansite (Küçük Damarlar)	Grup 1	30 (60)	52,23±2,43 (47,2-58,1)	52,4(50,45-54,05)	0,756 ²
	Grup 2	46 (92)	51,98±3,07 (39,8-58,1)	52,05(50,15-54,35)	
	Grup 3	35 (70)	52,44±2,6 (47-57,5)	52,45(50,3-54,3)	
RPK Total Dansite (Tüm Damarlar)	Grup 1	30 (60)	56,32±2,06b (51,7-60,5)	56,35(55,05-57,75)	0,027 ²
	Grup 2	46 (92)	56,42±2,2b (48,4-60,2)	56,45(55,3-58,1)	
	Grup 3	35 (70)	57,2±2,02a (52,6-61,7)	57,5(55,9-59)	
RPK Disk İçi Dansite (Tüm Damarlar)	Grup 1	30 (60)	58,88±3,89 (49,7-66,2)	59,45(56,3-61,4)	0,085 ¹
	Grup 2	46 (92)	60,08±3,28 (52,1-68)	60,75(57,8-62,4)	
	Grup 3	35 (70)	60,04±3,49 (48,9-66,6)	59,95(57,8-62,9)	
RPK Peripapiller Dansite (Tüm Damarlar)	Grup 1	30 (60)	58,68±2,37 (53,5-63,5)	58,5(57,1-60,5)	0,223 ²
	Grup 2	46 (92)	58,31±3,2 (43,7-63,9)	59(56,85-60,4)	
	Grup 3	35 (70)	59,21±2,28 (54,1-64)	59,4(57,5-60,9)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil, p¹: Tek yönlü ANOVA, p²: Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Tablo 4.7.'ye göre RPK değişkenlerine ait gruplara göre karşılaştırmalar yer almaktadır. RPK total dansite (küçük damarlar) değişkeni gruplara göre istatistiksel

olarak farklılık göstermemektedir ($p=0,227$). Benzer şekilde gruplar arasında RPK disk içi dansite (küçük damarlar) değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir ($p=0,657$). RPK peripapiller dansite (küçük damarlar), RPK disk içi dansite (tüm damarlar) ve RPK peripapiller dansite (tüm damarlar) değişkenleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemektedir (sırasıyla $p=0,756$, $p=0,085$ ve $p=0,223$). RPK total dansite (tüm damarlar) incelendiğinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p=0,027$). Kontrol grubu her iki gruptan da istatistiksel olarak farklıdır ve yüksek değer almıştır. Grup 2 ile grup 1 arasında RPK disk içi dansite (tüm damarlar) ölçümleri bakımından istatistiksel olarak fark görülmemektedir.

Tablo 4.8. Retina sinir lifi tabakası değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	N	Ort±SS(Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
RSLT	Grup 1	30 (60)	112,9±13,19 (87-148)	113,5(101-122)	0,091
	Grup 2	46 (92)	112,11±12,39 (69-148)	112(106,5-118,5)	
	Grup 3	35 (70)	116,1±9,73 (87-142)	115(109-122)	
RSLT (Üst yarı alan)	Grup 1	30 (60)	112,53±13,5 (83-147)	114(100-122,5)	0,209
	Grup 2	46 (92)	112,27±13,2 (64-143)	113(107-119)	
	Grup 3	35 (70)	116,27±11,22 (89-139)	115,5(108-125)	
RSLT (Alt yarı alan)	Grup 1	30 (60)	113,22±14,05ab (91-153)	112(103,5-121)	0,028
	Grup 2	46 (92)	111,89±12,84b (76-153)	110(105-118,5)	
	Grup 3	35 (70)	115,94±9,92a (85-146)	116(109-121)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil, Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Tablo 4.8.'de değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılması yer almaktadır. RSLT ve RSLT (üst yarı alan) değişkenleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark görülmemektedir (sırasıyla $p=0,091$ ve $p=0,209$). RSLT (alt yarı alan) değişkeni bakımından ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmektedir

(p=0,028). Pulmoner tutulumu olan grupta (Grup2) RSLT (alt yarı alan) kalınlığı kontrol grubuna (Grup 3) göre istatistiksel olarak daha ince bulunmuştur. Ancak pulmoner tutulumu olmayan grup (Grup 1) her iki gruptan istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 4.9. Subfoveal koroid kalınlığı ve retina total kalınlık değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	n	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
Subfoveal Koroid Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	340,12±78,28 (202-560)	329(280-398,5)	0,233
	Grup 2	47 (93)	333,86±77,1 (150-542)	315(283-382)	
	Grup 3	36 (71)	354,3±84,21 (196-592)	355(301-402)	
Santral Fovea Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	260,05±20,2 (217-301)	259(246,5-273,5)	0,121
	Grup 2	47 (93)	256,84±20,9 (214-312)	254(243-268)	
	Grup 3	36 (71)	252,8±23,26 (214-325)	255(234-264)	
Parafovea Retina Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	324±16,52 (293-359)	324(312-333)	0,103
	Grup 2	47 (93)	317,1±15,53 (237-343)	320(308-327)	
	Grup 3	36 (71)	318,83±17,2 (281-375)	318(308-330)	
Perifovea Retina Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	294,93±11,42 (268-318)	294,5(287-301,5)	0,538
	Grup 2	47 (93)	291,77±12,62 (251-318)	292(284-300)	
	Grup 3	36 (71)	293,07±12,24 (262-325)	295(287-300)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil, Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Tablo 4.9.'e göre değişkenlerin gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olan farkları bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 4.10. İç retina kalınlık değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	n	Ort±SS (Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
Santral İç Retina Fovea Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	74,82±13,12 (52-109)	73(65,5-84)	0,34 ²
	Grup 2	47 (93)	73,46±14,19 (48-121)	73(63-82)	
	Grup 3	36 (71)	71,48±11,61 (51-110)	71(61-77)	
Parafoveal İç Retina Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	135,2±10,08 (108-156)	134,5(128-142)	0,093 ²
	Grup 2	47 (93)	131,43±8,05 (110-146)	132(127-137)	
	Grup 3	36 (71)	133,63±9,36 (113-160)	134(127-139)	
Perifoveal İç Retina Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	117,8±6,08 (102-129)	118(114-121)	0,186 ¹
	Grup 2	47 (93)	116,42±6,5 (98-133)	116(112-121)	
	Grup 3	36 (71)	118,1±6,04 (104-133)	117(115-121)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil, p¹: Tek yönlü ANOVA, p²: Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Tablo 4.10.' a göre santral iç retina fovea kalınlığı, parafoveal iç retina kalınlığı, perifoveal iç retina kalınlığı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0,34, p=0,093, p=0,186).

Tablo 4.11. Dış retina kalınlık değerlerinin gruplara göre değişimi

	Gruplar	n	Ort±SS(Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
Santral Dış Retina Fovea Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	185,25±10,42 (164-208)	185,5(177-192,5)	0,206 ²
	Grup 2	47 (93)	183,39±8,74 (160-208)	184(180-188)	
	Grup 3	36 (71)	181,28±13,4 (155-222)	182(171-188)	
Parafoveal Dış Retina Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	188,83±9,95 (171-213)	188(181,5-193,5)	0,08 ¹
	Grup 2	47 (93)	186,59±8,6 (166-207)	186(181-191)	
	Grup 3	36 (71)	185,2±9,38 (166-215)	184(179-192)	
Perifoveal Dış Retina Kalınlığı	Grup 1	30 (60)	177,13±7,65 (163-195)	176(172-181,5)	0,235 ¹
	Grup 2	47 (93)	175,37±8,17 (153-194)	176(170-181)	
	Grup 3	36 (71)	174,9±7,55 (155-194)	176(170-180)	

Q1: 25. Persentil, Q3: 75. Persentil, p¹: Tek yönlü ANOVA, p²: Kruskal-Wallis H testi uygulanmıştır.

Yukarıdaki tablo 4.11.' e göre santral dış retina fovea kalınlığı, parafoveal dış retina kalınlığı, perifoveal dış retina kalınlığı gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (sırasıyla p=0,206, p=0,08, p=0,235).

Tablo 4.12. P100 latansı değerinin gruplara göre değişimi

	Tutulum	n	Ort±SS(Min-Maks)	Medyan(Q1-Q3)	p
P100 Latansı	Grup 1	28 (54)	109,19±5,94 (95,1-130,2)	108,4(105,5-111)	0,17 ²
	Grup 2	38 (76)	110,44±7,03 (100,9-134,1)	110,25(104,85-113,1)	
	Grup 3	35 (69)	107,9±4,66 (98,1-118,2)	107,4(105-110,1)	

Tablo 4.12.'de P100 değişkeninin gruplara göre karşılaştırılması yer almaktadır. P100 Latansı değişkeni pulmoner tutulumu olan grupta daha yüksek bulundu ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,17).

5.TARTIŞMA

COVID-19, ilk tanının konulduğu Aralık 2019' dan beri 750 milyonu aşkın kişide görülmüş olup 6 milyondan fazla kişinin ölümüne sebep olmuştur. Ülkemizde de 15 milyondan fazla kişi COVID-19' a yakalanmıştır. 3 yıllık pandemi süreci değerlendirildiğinde dünya nüfusunun yaklaşık %10' unu COVID-19 geçirmiş olan kişiler oluşturmaktadır. PCR pozitifliği görülen hastaların %30-55' inin asemptomatik olduğu bildirilmiştir[136]. Bu da tahmin edilenden daha fazla COVID-19' a yakalanmış kişi olduğunu düşündürmektedir. Uzun vadede bu hastalığı geçirmiş kişiler toplumda çok daha fazla yer kaplayacaklardır. Çalışmamızda patofizyolojisinde vaskülopatinin önemli rol oynadığı koronavirüs hastalığının yol açabileceği retina, koroid ve optik diskteki mikrovasküler değişikliklerin ve yapısal farklılıkların OKTA ile, görme yollarındaki bozuklukların ise VEP ile değerlendirilmesi ve kontrol grubuyla karşılaştırılması planlandı. Hastaları tanı sonrası 18-24. aylarda kontrol ederek uzun dönemde yapısal bozukluk ve farklılıkların değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalar pulmoner tutulumu olanlar ve pulmoner tutulumu olmayanlar olarak gruplandırılıp kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

COVID-19 hastalığının patogeneğinde vasküler yapının bütünlüğü ve kan akımının devamlılığının sağlanması için en önemli faktörlerden biri olan endotel yapısının ve fonksiyonunun bozulması rol oynar. Çeşitli yolaklarla antitrombotik ve anti-inflamatuar etkiye sahip olan endotel hücrelerinin doğrudan virüs etkisiyle ve oluşan inflamatuvar yanıt üzerinden hasara uğraması tromboz, artmış vasküler geçirgenlik, iskemik organ hasarı gibi vasküler patolojilere sebep olur [137].

COVID-19 geçirmiş hastalarda yapılan otopsi incelemelerinde, ciddi mikrovasküler hasar gösterilmiş olup endotelyal disfonksiyonun hastalığın patogeneğinde ve klinik seyrinde etkili olduğu düşünülmüştür [138, 139]. Böbrek ve akciğerlerin bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile değerlendirildikleri perfüzyon çalışmalarında klinik olarak majör disfonksiyon yaratmasa da mikrovasküler oklüzyonlara bağlı perfüzyon kısıtlılığı yaratabildiği görülmüş [140]. Bu hasarlar da hastalık sonrası uzun dönemde organ yetmezliği gelişimine ortam hazırlayabilirler.

Çalışmamızda kullandığımız OKTA ile retinal vasküler dansiteyi; retinal ve koryokapillaris kan akımını; retina, koroid ve optik sinir başı gibi bölümlerin yapılarını

noninvaziv şekilde değerlendirebilmekteyiz. Retinal vasküler yapıları değerlendirebilmemizi sağlayan OKTA ile DM [141], KBY [142], inflamatuvar barsak hastalığı [143], amiloidozis [144] gibi sistemik hastalıklarda VD' nin sistemik vasküler tutulumla ilişkili bir marker olabileceği belirtilmiştir. Yine bir sistemik hastalık olan COVID-19 için de bu geçerli olabilir. Post-mortem çalışmalarda beyin [145], karaciğer [146] ve böbreklerde [147] mikrotrombüs hasarı gösterilmiş olup bu hasarlar retinada kapiller pleksuslardaki damar yoğunluğunun azalmasına sebep olabilir.

Hekimsoy ve ark.' nın yaptığı çalışmada, idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon ile takipli hastalarda retinal kapiller vasküler dansite arasında negatif korelasyon gösterilmiştir [148]. Bununla beraber, idiopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon-COVID-19 arasındaki ilişkiye dair çalışmalar yer almaktadır[149, 150].

Savastano ve ark.' nın yaptığı çalışmada, 82 hasta COVID-19 taburculuğu sonrası 1. Ay kontrollerinde değerlendirilmiş. NO bağımlı endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesi için kullanılan akım-bağımlı dilatasyon (FMD) ölçümü ile peripapiller kapiller pleksus yapısının OKTA ile değerlendirildiği çalışmada FMD ölçümü hastaların %37,8' inde zayıf dilatasyon, yani endotel disfonksiyonu ile uyumlu, görülmüş. Radyal peripapiller kapiller pleksus akımı da FMD bozukluğu ile uyumlu ve anlamlı olarak azalmış bulunmuş. Subfoveal koroid kalınlığında azalma görülse de klinik olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiş [151].

-YKP, DKP VD ve FAZ incelemeleri

Çalışmamızda, yüzeysel ve derin kapiller pleksus yapılarının karşılaştırılmasında, yüzeysel kapiller pleksus foveal dansitesinin ve derin kapiller pleksus foveal dansitesinin pulmoner tutulumu olmayan hastalarda, pulmoner tutulumu olan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Sırasıyla $p=0,031$, $p=0,011$). Kontrol grubu ve pulmoner tutulumu olan COVID hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. YKP total dansite, üst yarı alan dansite, alt yarı alan dansite, parafoveal dansite ve perifoveal dansitede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Sırasıyla $p=0,134$, $p=0,265$,

p=0,083, p=0,237, p=0,068). DKP total dansite, üst yarı alan dansite, alt yarı alan dansite, parafoveal dansite ve perifoveal dansitede de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Sırasıyla p=0,531, p=0,725, p=0,219, p=0,308, p=0,638).

-Hastalık sonrası akut dönemde yapılan çalışmaları değerlendirdiğimizde:

Kolkeci ve ark.'nın ortalama 13,5 hafta kontrollerindeki 35 kişilik hasta ve 28 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada, sadece temporal yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansitesi hasta grubunda anlamlı olarak düşük görülmüş [152].

Kal ve ark.'nın, ikinci ay kontrollerindeki 63 pulmoner tutulumu olan hasta ile 45 sağlıklı kişiyi karşılaştırdıkları çalışmada, yüzeyel ve derin kapiller pleksus VD' sinde anlamlı bir fark saptanmamış. FAZ büyüklüğü hasta grubunda anlamlı olarak fazla saptanmış [153].

Bazı çalışmalarda COVID-19 sonrası erken dönemde hem yüzeyel hem de derin kapiller pleksus VD değerlerinde anlamlı düşüş gözlenmiş [154-158]. Diğer taraftan COVID-19 ve kontrol grubu arasında VD değerlerinde anlamlı fark görülmeyen çalışmalar da mevcuttur [159-161].

Foveal Avasküler Zon, makula santralinde vasküler yapılardan yoksun olan bölgedir. Metabolik aktivite diğer retina alanlarına göre çok daha fazladır. FAZ bölgesinin büyüklüğü sağlıklı gözlerde görsel fonksiyonla ilişkili değilken, retina hastalıklarda foveal fonksiyonu değerlendirmek için bir biyobelirteç olarak kabul edilmektedir. Makuladaki mikropiller yatağın durumunun iyi bir göstergesi olup diyabetik retinopati, retinal vasküler tıkanıklık gibi vaskülopatilerde genişleme göstermektedir [162-164].

Çalışmamızda FAZ alanında, gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,199).

Hastalık sonrası erken dönem kontrollerinin değerlendirildiği çalışmalarda, FAZ alanında artış olan [158, 170] ve anlamlı fark saptanmayan çalışmalar [155, 160, 166] mevcuttur.

VD ve FAZ alanının COVID-19 sonrası erken dönem sonuçlarının değerlendirildiği çalışmalara baktığımızda, Zapata ve arkadaşlarının yaptığı 3. ay kontrollerindeki 69 hastanın değerlendirildiği çalışmada, hastalar COVID-19 şiddetine göre 3 alt grupta (Hafif, orta, ağır) incelenmiş. Hastane yatışı gerekmeyen hafif semptomlar içeren hastalar grup 1, hastane yatışı gerekenler grup 2, yoğun bakım ihtiyacı olan hastalar grup 3 olarak tanımlanmış. Çalışmada hastalığın şiddetiyle korele olan yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansitede (Fovea santralinde) azalma gözlenmiş. Orta ve ağır COVID-19 geçirmiş olan hastalarda, Grup 1 ve kontrol grubuna göre yüzeyel kapiller pleksusta daha düşük kan akımı dansitesi gözlenmiş. Yine hastalık şiddetiyle korele olan FAZ alanında artış gözlenmiş [167].

Aynı hasta grubunun 8. ayda değerlendirildiği devam çalışmasında hastalar aynı şekilde gruplandırılmış olup, FAZ’ da hastalığın şiddetiyle ilişkili olarak genişleme saptanmış. Kontrol grubu ile grup 2 ve 3 arasında, grup 1 ile grup 2 ve 3 arasında anlamlı fark saptanmış. Yüzeyel ve derin vasküler yoğunluğun, kontrol grubu ve grup 1’ de grup 2 ve 3’ ten anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüş. (İlk çalışmada sadece yüzeyel vasküler pleksus değerlendirilmiş) 3. ay ve 8. ay değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiş [168].

Bilbao-Malave ve arkadaşlarının yaptığı 14. gün ve 6. ay kontrollerinin karşılaştırıldığı pulmoner tutulumlu 25 hasta ve 25 sağlıklı kişinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, derin ve yüzeyel kapiller pleksus vasküler dansite değeri kontrol grubuna göre 6. ayda hala düşük bulunmuş. Hasta grubunun 14. gün ve 6. ay kontrollerinde anlamlı bir farklılık gözlenmemiş. FAZ ise 6. ayda, 14. güne göre yüksek bulunmuş [169].

Güncel literatürü taradığımızda mevcut çalışmalar içinde gerek çalışmaların dizaynındaki farklılıklar, gerekse dışlama kriterlerindeki farklılıklar (Birçok çalışmada, DM, HT olan hastalar çalışmalardan dışlanmamıştı) sebebiyle sonuçlarda değişiklikler görülmektedir. Bizim çalışmamızda DM, HT’ si olan hastalar çalışmaya alınmadı. Bununla beraber taburculuk sonrası tekrar COVID-19 geçirmiş olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi.

-Subfoveal koroid kalınlığı ve koryokapillaris kan akımı incelemesi

Çalışmamızda subfoveal koroid kalınlığı ve koryokapillaris kan akımında gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (Sırasıyla $p=0,233$, $p=0,14$). Akut dönemde, hipoksiye bağlı proinflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı inflamasyon ve vasküler geçirgenlik artışına bağlı ödem olduğu bilinmektedir [170]. Bununla beraber hipoksi ilişkili inflamasyon ve ödem oluşumu koroidal vasküler yapıların yoğunluğunu azaltabilmektedir [171]. Ek olarak hipoksiye bağlı gelişen sempatik aktivasyon sonucu, koroiddeki vasküler yapıların başlıca sempatik sistem ile düzenlendiği ve vasküler yapılardaki vazokonstriksiyon ile koroid kalınlığının azalabileceğini belirten görüşler de bulunmaktadır [172]. Bu bilgilere dayanarak net bir öngörüye ulaşmak mümkün olmamakla birlikte hastalık sonrası erken dönemi inceleyen yayınlarda, subfoveal koroid kalınlığında azalma tanımlayan çalışmalar olduğu gibi [170, 171], artış tanımlayan [173] ve kontrol grubuyla anlamlı fark olmadığını gösteren [154, 165, 174, 175] çalışmalar mevcuttur.

Akut dönemdeki sonuçların değişken olduğu görülürken, hastalık sonrası uzun dönemde anlamlı farklılık görülmemesini iskemi ve inflamasyonun etkisinin azalması ile otoregülasyona bağlı olarak kan akımı parametrelerinin düzelmesine bağlamaktayız. Kan akımında kalıcı hasara yol açmadığını düşünmekteyiz.

-Retina kalınlığının incelenmesi

Çalışmamızda retina kalınlığını değerlendiren parametrelerde, perifoveal, parafoveal, foveal retinanın total, iç ve dış katmanlarının kalınlıkları arasında gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Akut dönemle ilgili çalışmalarda olası VD azalmasına bağlı gelişen hipoksi nedeniyle ortaya çıkan inflamasyon ve vasküler geçirgenlik artışına bağlı retinada kalınlık artışı olabileceği düşünülmüş [172]. Bununla beraber hayvan çalışmalarında Müller hücrelerinde ACE-2 ekspresyonunun yoğun olduğu görülmüş [176]. COVID' in direkt etkisi ve iskemi üzerinden oluşabilecek Müller hücre hasarının da sıvı geri emiliminde azalmaya ve iç kan retina bariyerinde hasara neden olarak makula kalınlığında oluşabilecek artışa ortam sağlayabileceği belirtilmiş [177, 178].

Tüm bu öngörülere rağmen akut dönemdeki çalışmalar değerlendirildiğinde sonuçların değişken olduğu görülmüş olup retina kalınlığında anlamlı artış gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında değişiklik görülmeyen [165, 169, 174, 179, 180], incelmeye görülen [181, 182] çalışmalar da mevcuttur.

-RSLT ve RPK incelemeleri

Çalışmamızda RSLT değerleri incelendiğinde, Total RSLT kalınlığı ve üst yarı alan RSLT kalınlığında anlamlı farklılık gözlenmezken (Sırasıyla $p=0,091$, $p=0,209$), alt yarı alan RSLT kalınlığında pulmoner tutulumu olan hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalma saptandı ($p=0,028$). Pulmoner tutulumu olmayan COVID hastalarının alt yarı alan RSLT kalınlığı değerinde kontrol grubuna göre azalma saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Alt yarı alandaki ganglion hücrelerinden kaynaklanan RSLT kalınlığı glokomda da erken evrede azalmaya başlamakta olup yapısal olarak üst yarı alana göre farklılıklar barındırmaktadır. Lamina kribrozanın alt yarısındaki porlar daha geniştir ve daha az bağ doku ve glial desteğe sahiptir [183, 184]. Bununla beraber peripapiller koroid kalınlığı inferiorda daha düşük olup iskemik hasara daha duyarlıdır [185].

Radyal peripapiller kapiller pleksus (RPKP) posterior siliyer arter kaynaklı olup optik diskten çıkıp ganglion hücrelerinin sinir lifleri ile paralel seyreder. RPKP' nin retina ganglion hücreleri ve aksonların fonksiyonu için önemli olduğu düşünülmektedir [186]. RPK pleksustaki azalmanın, glokomun erken dönem bulgusu olduğu [187, 188], nonarteritik iskemik optik nöropatide görme keskinliği ve görme alan kaybı ile ilişkili olduğu görülmüştür [189]. Bununla beraber RSLT kalınlığıyla korele olduğu saptanmıştır [190]. RPKP' yi değerlendiren diğer çalışmalarda COVID-19 geçirmiş olan hastalarda kontrol gruplarına göre perfüzyon yoğunluğunun azaldığı görülmüş [191, 192].

Çalışmamızda RPK total dansite (Tüm damarlar) parametresi pulmoner tutulumu olan ve olmayan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,027$). Pulmoner tutulumu olan ve pulmoner tutulumu

olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. RPK total dansite küçük damarlar, RPK disk içi dansite küçük damarlar ve tüm damarlar, RPK peripapiller pleksus küçük damarlar ve tüm damarlar parametrelerinde gruplar arası anlamlı fark görülmedi (Sırasıyla $p=0,227$, $p=0,657$, $p=0,085$, $p=0,756$, $p=0,223$).

Covid-19 enfeksiyonu sonrası, kontrol grubuna ve önceki muayenelere göre RSLT artışını gösteren yayınlar mevcut olup bu yayınlar akut dönemi kapsamaktadır [153, 193-195]. Bu artışın da nöroinflamatuvar hasara bağlı gelişen nöronal hücre ödemine bağlı olduğu düşünülmektedir [196]. Bununla beraber nöroinflamatuvar ve vasküler hasara bağlı gelişen NAION [197] ve MS [198] gibi hastalıklarda uzun dönemde RSLT kalınlığında kontrol grubuna göre azalma olduğu görülmektedir.

Burgos-Blasco ve arkadaşlarının çalışmasında, 1. ay ve 1.yıl kontrollerinde karşılaştırılmış olan 90 hasta yer almış. CURB-65 sınıflamasına göre COVID pnömonisi olan hastalar hafif (31 hasta), orta (23 hasta) ve ciddi (36 hasta) olarak gruplandırılmış. 1. yıl kontrollerinde 1. ay kontrollerine göre RSLT kalınlığında azalma ve peripapiller vasküler dansite değerinde artış gözlenmiş. RSLT kalınlığında, hastalığın erken döneminde artmış olan sistemik immün yanıtta azalmaya bağlı olarak düşüş görüldüğü düşünülmüş. Peripapiller vasküler dansite değerinde ise 1. aya göre artış gözlenmiş. OKTA değerlerinde hastalığın şiddetiyle bir ilişki görülmemiş [199].

Bilbao-Malave ve arkadaşlarının yaptığı 14. gün ve 6. ay kontrollerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, 14. güne göre RSLT kalınlığının 6. ayda azaldığı görülmüş. Ama 6. aydaki RSLT kalınlığının değeri de kontrol grubundan yüksek bulunmuş [169].

Bu çalışmalarda da, optik sinir başı parametrelerinin yaklaşık 6-12 ay gibi bir süre sonrasında normalleşme sürecinde olduğu görülmüş.

Şeker ve ark.'nın 27 hastanın 1. ay ve 1. yıl kontrollerinde OKT ile yaptıkları değerlendirmelerinde, perifoveal bölgedeki RSLT değerleri 1. ay ve 1. Yılda kontrol grubuna göre düşük görülmüş. Santral ve inferonasal peripapiller RSLT değerleri 1. ay ve 1. yılda daha düşük görülmüş. Parafoveal ve perifoveal retina kalınlığı 1. ayda ve 12. ayda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuş [200].

-VEP incelemesi

Nöronlar ve glial hücreler ACE-2 ekspresyonlarının sonucunda direkt viral invazyon ve immün yanıt ilişkili hasar almaya ve nörolojik komplikasyonlar oluşturmaya müsaittirler [201]. Deneysel çalışmalarda ,COVID'den bağımsız olarak, optik sinir hasarında ACE-2 reseptörünün RNA ekspresyonunda artış görülmüş[202]. Bununla beraber bir ACE inhibitörü olan ramiprilin radyasyon ilişkili optik nöropatinin şiddetini azalttığı belirtilmiş [203].

COVID-19 hastalığının fasyal ve okülomotor paralizi yaptığı bilirse de optik nöropati ilişkili vaka sayısı kısıtlıdır [204, 205]. Görsel Uyarılmış Potansiyel (VEP) testi ise optik disk ve görme yollarının yapısının ve bütünlüğünün değerlendirildiği invaziv olmayan bir test olup optik sinir hasarının tespitinde kullanılabilir. Çalışmalar görsel şikayetleri olmayan MS hastalarının %50-70' inde P100 latansında uzama görüldüğünü belirtmektedir. P100 latansındaki uzama asemptomatik gözlerdeki subklinik optik nöritin bir bulgusu olarak kabul edilmektedir [206, 207]. Biz de çalışmamızda COVID-19 sonrası uzun dönemde VEP aracılığıyla subklinik optik nöritin veya görme yollarındaki olası bir patolojinin varlığını araştırdık. Pulmoner tutulumu olmayan hasta grubunda 2 hastanın 4 gözünde, pulmoner tutulumu olan hasta grubunda 4 hastanın 8 gözünde P100 latansında uzama görüldü. Kontrol grubunda P100 latansında uzama görülen hasta yoktu. P100 latansı değerinin COVID-19 geçirmiş olan hastalarda daha fazla olduğu görülse de gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,17$).

Köşkderehoğlu ve arkadaşlarının 76 hastayı içeren çalışmasında, 27 pnömoni hikayeli hastanın 12'sinde P100 latansında uzama görülse de hasta ve kontrol grupları arasında P100 latansı ve amplitüdüne ilişkin belirgin bir farklılık görülmemiş [208].

Ocak ve ark' nın hastalık sonrası görsel semptomları olmayan 101 hastayı PCR pozitifliğinden ortalama 67 gün sonra değerlendirdikleri çalışmada, %33,7 hastada P100 latansında uzama görülmüş olup hastalığın şiddetiyle ve cinsiyetle ilişkili bulunmamış [209].

VEP ile ilgili hastalık sonrası uzun dönemi inceleyen çalışma mevcut değildi. Çalışmamızda gruplar arasında belirgin bir farklılık gözlenmedi.

Çalışmamızda, ek vasküler ve oküler patolojilere sahip olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. COVID ile ilgili diğer çalışmaların büyük bir kısmında, OKTA ölçümlerinin sonuçlarını etkileyebilecek, vasküler hastalıkların dışlanmadığı düşünüldüğünde bu durumun hastalığın etkilerine ilişkin daha güvenilir bilgilere ulaşmamızı sağlayacağını düşünmekteyiz. Buna karşın pulmoner tutulumu olan COVID hastalarının ciddi bir bölümü DM, HT... gibi ek hastalıklara sahipti. Bu da çalışmamızın yapısına uygun hastalara ulaşmamızı zorlaştırdı. Bununla birlikte hastalık sonrası 18-24. aydaki etkileri değerlendirdiğimiz çalışmamızda ara dönemde tekrar COVID geçirmiş olan kişileri de çalışmamıza dahil etmedik. Tüm bunların örnekleminizin görece küçük olmasına ve pulmoner tutulumu olan hastaların alt gruplarda incelenmesine fırsat sağlayacak hasta sayısına ulaşmamıza engel olduğunu belirtilebiliriz.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda COVID-19 geçirmiş hastalar pulmoner tutulumu olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hasta grupları, sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

-Görsel uyarılmış potansiyeller testi sonuçlarına göre, pulmoner tutulumu olmayan hasta grubunda 2 hastada, pulmoner tutulumu olan hasta grubunda 4 hastada P100 latansında uzama görüldü. Kontrol grubunda P100 latansında uzama görülen hasta yoktu. P100 latansı değeri gruplar içinde karşılaştırıldığında ise COVID hastalarında kontrol grubuna göre, P100 latansı süresinin daha uzun olduğu görüldü ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,17$).

-Retina sinir lifi tabakası değerlerine baktığımızda, RSLT alt yarı değerinde pulmoner tutulumu olan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı görülen azalma görüldü ($p=0,028$). Pulmoner tutulumu olmayan hastalarda kontrol grubuna göre RSLT alt yarı değerinde azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi. RSLT üst yarı alan ve RSLT total kalınlığında ise COVID hastalarında kontrol grubuna göre azalma görülse de istatistiksel olarak anlamlı değildi (Sırasıyla $p=0,209$, $p=0,091$). Optik sinir tutulumu yapan vasküler ve nörolojik birçok hastalığın da uzun dönem takiplerinde RSLT incelenmesi görülmektedir. RSLT sonuçlarımızla uyumlu görülmektedir. RSLT alt yarı bölümünün, RSLT üst yarı bölümüne göre daha çok etkilenmesini de alt yarı bölümün yapısal ve vasküler farklılıklarından kaynaklanan iskemiye bağlı hasara daha duyarlı olmasına bağlamaktayız.

-Radyal peripapiller kapiller pleksus değerleri incelendiğinde RPK total dansite tüm damarlar parametresi pulmoner tutulumu olan ve olmayan hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p=0,027$). Pulmoner tutulumu olan ve pulmoner tutulumu olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. RPK total dansite küçük damarlar, RPK disk içi dansite küçük damarlar ve tüm damarlar, RPK peripapiller pleksus küçük damarlar ve tüm damarlar parametrelerinde gruplar arası anlamlı fark görülmedi (Sırasıyla $p=0,227$, $p=0,657$, $p=0,085$, $p=0,756$, $p=0,223$).

-Subfoveal koroid kalınlığı ve koryokapillaris kan akımı incelemelerinde, gruplar arasında anlamlı fark görülmedi. Hastalık sonrası erken dönemi inceleyen çalışmalarda sonuçlar değişken olmakla beraber uzun dönemde gerek inflamasyon gerek iskeminin akut dönem etkilerinin azalmasının bu sonuçla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

- Retina kalınlığını değerlendirdiğimizde de gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Hastalık sonrası erken dönemi inceleyen çalışmalarda sonuçlar değişken görülse de grupların istatistiksel olarak anlamlı farka sahip olmadığını gösteren çalışmalar çoğunlukta idi. Yine inflamasyon ve iskeminin akut dönem etkilerinin azalmasının bu sonuçla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

-Foveal avasküler zon incelemesinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Özellikle retinal vasküler hastalıklarda genişleme gösteren FAZ' ın, hastalık sonrası erken dönemde genişleme gösterdiğini ve değişmediğini raporlayan çalışmalar mevcuttu. COVID geçirmiş hastalarda aktif hastalık sonrası iskemi, hipoksi ve vaskülopatinin düzelebileceği ve bunun sonucu olarak kronik dönemde FAZ alanında anlamlı bir değişiklik görülmeyebilir.

-Yüzeyel kapiller pleksus ve derin kapiller pleksus vasküler dansitesi değerlendirildiğinde, YKP foveal dansitesinin ve DKP foveal dansitesinin pulmoner tutulumu olmayan hastalarda, pulmoner tutulumu olan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Sırasıyla $p=0,031$, $p=0,011$). Kontrol grubu ve pulmoner tutulumu olan COVID hastalarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. YKP total dansite, üst yarı alan dansite, alt yarı alan dansite, parafoveal dansite ve perifoveal dansitede gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Sırasıyla $p=0,134$, $p=0,265$, $p=0,083$, $p=0,237$, $p=0,068$). DKP total dansite, üst yarı alan dansite, alt yarı alan dansite, parafoveal dansite ve perifoveal dansitede de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Sırasıyla $p=0,531$, $p=0,725$, $p=0,219$, $p=0,308$, $p=0,638$).

COVID-19 pandemisi ilan edildiği Mart 2020' den beri tüm dünyayı etkilemiş olup 3 yıllık sürecin sonunda insan nüfusunun %10' undan fazlası bu hastalıktan etkilenmiştir. Sebep olduğu vaskülopati ve inflamasyon birçok organın hasarına sebep olmaktadır. Bununla birlikte hastalığın uzun dönemdeki sonuçları ve

oluşturduğu hasar ve değişiklikler konusunda elimizde yeterli veri ve yayın bulunmamaktadır. Biz de çalışmamızda hastalığın uzun dönemde retina ve optik disk vasküler yapılarındaki hasar ve değişiklikleri OKTA cihazı ile görme yollarındaki hasar ve olası subklinik optik nörit gelişimini VEP ile araştırdık. Hastalık sonrası 18-24. aydaki kontrollerimizde retinal vasküler yapılarda hasta grubunda çok önemli bir patoloji görülmedi. Akut dönemdeki sonuçların değişken olduğu görülürken, hastalık sonrası uzun dönemde iskemi ve inflamasyonun etkisinin azalması ile otopregülasyona bağlı olarak kan akımı parametrelerinin düzeldiğini görmekteyiz.. RSLT kalınlığını değerlendirdiğimizde ise RSLT kalınlığında azalma görüldü. Bunun da vasküler ve inflamasyon kaynaklı optik sinir hasarı yapan hastalıkların uzun dönem etkileriyle benzer olduğunu düşünmekteyiz. RSLT alt yarısında bu incelenmenin anlamlı görülmesini ise alt yarı RSLT' nin ve komşuluklarının yapısal olarak farklı olmasına ve vaskülopatilere daha duyarlı olmasına bağlamaktayız. VEP testinde ise P100 latansı değerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta gruplarında yüksek görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. COVID-19' un hastalarda subklinik optik nörit riskini belirgin oranda arttırmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamız COVID-19 sonrası uzun dönemde arka segment vasküler yapılarının OKTA ile görme yollarının fonksiyonel bütünlüğünün VEP ile değerlendirileceği ilk çalışma olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). 2023 Jan 9. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan
2. Flaumenhaft R, Enjyoji K, Schmaier AA. Vasculopathy in COVID-19. *Blood*. 2022 Jul 21;140(3):222-235.
3. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, Sunsundegui P, Quiroga J, Alcaide AB et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med*. 2021 Jan;289(1):116-120.
4. Banderas García S, Aragón D, Azarfane B, Trejo F, Garrell-Salat X, Sánchez-Montalvá A et al. Persistent reduction of retinal microvascular vessel density in patients with moderate and severe COVID-19 disease. *BMJ Open Ophthalmol*. 2022 Jan 11;7(1)
5. González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, Casablanca-Piñera A, Boquera-Ventosa C, Landecho MF, et al. Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. 2021;9(3):247.
6. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss HP, Berneking L et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3;28(5):721-725.
7. Waheed NK, de Carlo TE, Chin AT, Duker JS. OCT Angiography in Retinal Diagnosis and Treatment. *Retinal Physician*. 2015;12 (May 2015): 42- 46.
8. Creel, D.J., Visually evoked potentials. *Handb Clin Neurol*, 2019. 160: 501-522.
9. Fuhrmann S. Eye morphogenesis and patterning of the optic vesicle. *Curr Top Dev Biol*. 2010;93:61-84.
10. Milam AH, S.J., John SK. Anatomy and Cell Biology of the Human Retina. In: Duane's Clinical Ophthalmology. 2006.
11. FW, N. Ophthalmology (principles and concepts). 4th edition, St Louis: Mosby 1978:3-79.
12. Yanoff and Duker Ophthalmology 4th Edition. 2014: 419-420.
13. Benson, W.E. Michels Retinal Detachment. *RETINA*. 1998; 18(1): 93-94.
14. Snell RS, Lemb MA. Clinical anatomy of the eye. 1989; Boston: Blackwell Scientific Publication.
15. Sharma RK, Ehinger BEJ. Development and structure of the retina. Kaufman PL, Alm A. (ed.) in Adler's Physiology of the Eye, 10th edition. 2003; Mosby, St Louis: 319-347.
16. Hayreh, S., Physiological anatomy of the retinal vasculature. 2010.
17. Schneider M, Molnar A, Angeli O, Szabo D, Bernath F, Hajdu D et al. Prevalence of Cilioretinal Arteries: A systematic review and a prospective cross-sectional observational study. *Acta Ophthalmol*. 2021 May;99(3):e310-e318.
18. S.S, H., The retina and its disorders, in Physiological anatomy of the retinal vasculature. 2011, Elsevier Inc. : San Diego, CA, USA: 653-60.

19. Apaydın C. . Aydın P, A.Y. Temel Göz Hastalıkları. 2001; Güneş Kitabevi.
20. Osterberg, G., Topography of the layer of rods and cones in the human retina. Acta ophthalmologica, 1935.
21. Gouras P. Chapter 8 Color vision, in Progress in Retinal Research. 1984; 227-261
22. Yalçınbayır Ö. Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics. 2013;6(1):1-4).
23. Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Müller cells. Glia. 2013 May;61(5):651-78.
24. Yang S, Zhou J, Li D. Functions and Diseases of the Retinal Pigment Epithelium. Front Pharmacol. 2021 Jul 28;12:727870.
25. GÜVEN D., Türkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics. 2009; 2(3):6-12.
26. Ramrattan RS, Van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 May;35(6):2857-64.
27. Retina and vitreous. American Academy of Ophthalmology. 2017.
28. DL, N., Wal lman J. The multifunctional choroid. Prog Retin Eye Res. 2010; 29(2): 144-168.
29. Krebs, W, I. Krebs. Primate retina and choroid: atlas of fine structure in man and monkey. 2012: Springer Science & Business Media.
30. Bill A, Törnquist P, Alm A. Permeability of the intraocular blood vessels. Transactions of the ophthalmological societies of the United Kingdom. 1980; 100(3): 332-336.
31. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. Prog Retin Eye Res. 2018 Nov;67:30-55.
32. Blaauwgeers HG, Holtkamp GM, Rutten H, Witmer AN, Koolwijk P, Partanen TA et al. Polarized vascular endothelial growth factor secretion by human retinal pigment epithelium and localization of vascular endothelial growth factor receptors on the inner choriocapillaris. Evidence for a trophic paracrine relation. Am J Pathol. 1999 Aug;155(2):421-8.
33. Campochiaro PA. Molecular pathogenesis of retinal and choroidal vascular diseases. Prog Retin Eye Res. 2015 Nov;49:67-81.
34. Forrester J, Dick A, McMenamin P, Lee W. The Eye. Basic Sciences in Practice. 2002; Saunders;Edinburgh.
35. Ritch R, Krupin T Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nerve., in The Glaucomas. 1989: 89-132.
36. Cibis G, Johns K, Kaushal S, Tsai J, Beretska J. Kranial Sinirler: Santral ve Periferik bağlantılar (çeviri: Y. B. Ünver), in Oftalmoljinin Esas ve İlkeleri, A. P, Editor. 2009; Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri: 93-102.
37. Quigley HA, Brown AE, Morrison JD, Drance SM. The size and shape of the optic disc in normal human eyes. Arch Ophthalmol. 1990 Jan;108(1):51-7.
38. Rapuano C. , S.J.T., McCannel C. A., Cranial Nerves: Central and Peripheral Connections, in Fundamentals and Principles of Ophthalmology, American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course. 2020: 109-123.

39. Nischal K. Glokomlar (çeviri: K. M. Orağlı), in Klinik Oftalmoloji. 2001, Nobel Tıp Kitabevleri: İstanbul: 194.
40. Wilczek, M. The lamina cribrosa and its nature. *The British journal of ophthalmology*. 1947; 31(9): 551.
41. Emery, J., The lamina cribrosa in normal and glaucomatous human eyes. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1974; 78: 290-297.
42. Salazar J, Ramírez I, De Hoz R, Salobar-Garcia E, Rojas P, Fernández-Albarral A et al. (2019). *Anatomy of the Human Optic Nerve: Structure and Function*. IntechOpen.
43. Varma R. Anatomy and pathophysiology of the retina and optic nevre, in *The Glaucomas*, K.T.E. Ritch R. Shields MB, Editor. 1996; St. Louis: Mosby. 1:139-249.
44. Forrester JV, McMenamin PG, Roberts F, Pearlman E. *The Eye: Basic Sciences in Practice* 4th ed. 2015; London: WB Saunders Ltd.
45. Trattler, W.B., P.K. Kaiser, and N.J. Friedman, *Review of ophthalmology E-book: Expert consult-online and print*. 2012: Elsevier Health Sciences.
46. Llorca FO. *Anatomía Humana. Tomo II. Editorial Científico-Médica Barcelona*; 1972
47. Kline L, Bajandas F. *Neuro-ophthalmology review manual*. 2008: SLACK incorporated.
48. Vidyasagar TR. Neural underpinnings of dyslexia as a disorder of visuo-spatial attention. *Clin Exp Optom*. 2004 Jan;87(1):4-10.
49. Jartti L, Langen H, Söderlund-Venermo M, Vuorinen T, Ruuskanen O, Jartti T. New respiratory viruses and the elderly. *Open Respir Med J*. 2011;5:61-9.
50. Gong SR, Bao LL. The battle against SARS and MERS coronaviruses: Reservoirs and Animal Models. *Animal Model Exp Med*. 2018 Jul 28;1(2):125-133.
51. Al Awaidy ST, Khamis F. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) in Oman: Current Situation and Going Forward. *Oman Med J*. 2019 May;34(3):181-183.
52. Elena SF, Sanjuán R. Adaptive value of high mutation rates of RNA viruses: separating causes from consequences. *J Virol*. 2005 Sep;79(18):11555-8.
53. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2005 Dec;69(4):635-64.
54. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*. 2021 Jan 29;13(2):202.
55. Liu Y, Ning Z, Chen Y, Guo M, Liu Y, Gali NK et al. Aerodynamic analysis of SARS-CoV-2 in two Wuhan hospitals. *Nature*. 2020 Jun;582(7813):557-560.
56. WHO, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 2020.
57. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD

- protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020 Jun;17(6):613-620.
58. Higgins SJ, De Ceunynck K, Kellum JA, Chen X, Gu X, Chaudhry SA, et al. Tie2 protects the vasculature against thrombus formation in systemic inflammation. *J Clin Invest*. 2018 Apr 2;128(4):1471-1484.
59. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2605-10.
60. Fraga-Silva RA, Da Silva DG, Montecucco F, Mach F, Stergiopoulos N, da Silva RF et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis: a potential target for treating thrombotic diseases. *Thromb Haemost*. 2012 Dec;108(6):1089-96.
61. Griffin JH, Zlokovic BV, Mosnier LO. Activated protein C: biased for translation. *Blood*. 2015 May 7;125(19):2898-907.
62. Flaumenhaft R, De Ceunynck K. Targeting PAR1: Now What? *Trends Pharmacol Sci*. 2017 Aug;38(8):701-716.
63. Girard TJ, Tuley E, Broze GJ Jr. TFPI β is the GPI-anchored TFPI isoform on human endothelial cells and placental microsomes. *Blood*. 2012 Feb 2;119(5):1256-62.
64. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng*. 2012 Apr;40(4):828-39.
65. Wallez Y, Huber P. Endothelial adherens and tight junctions in vascular homeostasis, inflammation and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Mar;1778(3):794-809.
66. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Dec 4;5(1):283.
67. Radzikowska U, Ding M, Tan G, Zhakparov D, Peng Y, Wawrzyniak P et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy*. 2020 Nov;75(11):2829-2845.
68. Delorey TM, Ziegler CGK, Heimberg G, Normand R, Yang Y, Segerstolpe Å et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature*. 2021 Jul;595(7865):107-113.
69. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther*. 2020 Dec 24;5(1):293.
70. Li X, Sun X, Carmeliet P. Hallmarks of Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease. *Cell Metab*. 2019 Sep 3;30(3):414-433.
71. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L; Early Career Committee. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018 Jun;38(6):e90-e95.

72. Vabret N, Samstein R, Fernandez N, Merad M; Sinai Immunology Review Project; Trainees; Faculty. Advancing scientific knowledge in times of pandemics. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):338.
73. Rovas A, Osiaevi I, Buscher K, Sackarnd J, Tepassee PR, Fobker M et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. *Angiogenesis*. 2021 Feb;24(1):145-157.
74. Pine AB, Meizlish ML, Goshua G, Chang CH, Zhang H, Bishai J et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulm Circ*. 2020 Nov 25;10(4):2045894020966547.
75. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020 Jul;26(7):1017-1032.
76. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbanjo IM, Miao VN, Tzouanas CN et al. HCA Lung Biological Network. Electronic address: lung-network@humancellatlas.org ; HCA Lung Biological Network. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020 May 28;181(5):1016-1035.e19.
77. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2021 Aug;26(4):415-425.
78. Merkler AE, Parikh NS, Mir S, Gupta A, Kamel H, Lin E et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza. *JAMA Neurol*. 2020 Jul 2;77(11):1-7.
79. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):488-509.
80. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*. 2021 Feb;16(2):137-149.
81. Li Y, Li M, Wang M, Zhou Y, Chang J, Xian Y et al. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study. *Stroke Vasc Neurol*. 2020 Sep;5(3):279-284.
82. Fan S, Xiao M, Han F, Xia P, Bai X, Chen H et al. Neurological Manifestations in Critically Ill Patients With COVID-19: A Retrospective Study. *Front Neurol*. 2020 Jul 10;11:806.
83. McAlpine LS, Zubair AS, Maran I, Chojecka P, Lleva P, Jasne AS et al. Ischemic Stroke, Inflammation, and Endotheliopathy in COVID-19 Patients. *Stroke*. 2021 Jun;52(6):e233-e238.
84. Keshavarz P, Rafiee F, Kavandi H, Goudarzi S, Heidari F, Gholamrezanezhad A. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation. *Clin Imaging*. 2021 May;73:86-95.
85. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020 Jun 1;77(6):683-690.

86. Kanberg N, Ashton NJ, Andersson LM, Yilmaz A, Lindh M, Nilsson S et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*. 2020 Sep 22;95(12):e1754-e1759.
87. Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, Al-Dalahmah O, Banu MA, Boehme AK et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital. *Brain*. 2021 Oct 22;144(9):2696-2708.
88. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, Spermhake JP, Schröder AS, Edler C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol*. 2020 Nov;19(11):919-929.
89. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020 Nov;16(11):636-644.
90. Gigli GL, Bax F, Marini A, Pellitteri G, Scalise A, Surcinelli A et al. Guillain-Barré syndrome in the COVID-19 era: just an occasional cluster? *J Neurol*. 2021 Apr;268(4):1195-1197.
91. Sedaghat Z, Karimi N. Guillain Barre syndrome associated with COVID-19 infection: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020 Jun;76:233-235.
92. Sawalha K, Adeodokun S, Kamoga GR. COVID-19-Induced Acute Bilateral Optic Neuritis. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020 Jan-Dec;8:2324709620976018.
93. Zhou S, Jones-Lopez EC, Soneji DJ, Azevedo CJ, Patel VR. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Optic Neuritis and Myelitis in COVID-19. *J Neuroophthalmol*. 2020 Sep;40(3):398-402.
94. Zammit M, Markey A, Webb C. A rise in facial nerve palsies during the coronavirus disease 2019 pandemic. *J Laryngol Otol*. 2020 Oct 1:1-4.
95. Gold DM, Galetta SL. Neuro-ophthalmologic complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Neurosci Lett*. 2021 Jan 18;742:135531.
96. Corrêa DG, Hygino da Cruz LC Jr, Lopes FCR, Rangel CC, de Araújo Henriques Tessarollo AL, Coelho KCG et al. Magnetic resonance imaging features of COVID-19-related cranial nerve lesions. *J Neurovirol*. 2021 Feb;27(1):171-177.
97. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-1720.
98. Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, Noori A, Karamouzian M, Sharifi A. Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res*. 2021 Jan 20;16(1):103-112.
99. Akbari M, Dourandeesh M. Update on overview of ocular manifestations of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 13;9:877023.
100. Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep;92(9):1413-1414.

101. Torres-Costa S, Lima-Fontes M, Falcão-Reis F, Falcão M. SARS-COV-2 in Ophthalmology: Current Evidence and Standards for Clinical Practice. *Acta Med Port.* 2020 Sep 1;33(9):593-600.
102. Li YP, Ma Y, Wang N, Jin ZB. Eyes on coronavirus. *Stem Cell Res.* 2021 Mar;51:102200.
103. Badawi AE, Elsheikh SS, Addeen SZ, Soliman MA, Abd-Rabu R, Abdella WS et al. An Ophthalmic Insight into Novel Coronavirus 2019 Disease: A Comprehensive Review of the Ocular Manifestations and Clinical Hazards. *J Curr Ophthalmol.* 2020 Dec 12;32(4):315-328.
104. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol.* 2020 Aug;98(5):e649-e655.
105. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A, Hodges J, McFarlane A, Kanji JN, Zelyas N, Damji KF, Solarte C. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020 Aug;55(4):e125-e129.
106. Navel V, Chiambaretta F, Duthel F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020 May 6;19:100735.
107. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Mar;69(3):488-509.
108. Sanjay S, Agrawal S, Jayadev C, Kawali A, Gowda P Shetty R et al. Posterior segment manifestations and imaging features post-COVID-19. *Medical hypothesis discovery and innovation in ophthalmology.* 2021; 10(3): 95-106.
109. Sutandi N, Lee F. Vitreoretinal abnormalities in corona virus disease 2019 patients: What we know so far. *Taiwan J Ophthalmol.* 2021 Aug 28;11(3):232-243.
110. Pereira LA, Soares LCM, Nascimento PA, Cirillo LRN, Sakuma HT, Veiga GLD et al. Retinal findings in hospitalised patients with severe COVID-19. *Br J Ophthalmol.* 2022 Jan;106(1):102-105.
111. Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, Visioli G, d'Ettorre G, Mastroianni CM et al. Retinal involvement and ocular findings in COVID-19 pneumonia patients. *Sci Rep.* 2020 Oct 15;10(1):17419.
112. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V et al. Retinal findings in patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 study. *EClinicalMedicine.* 2020 Oct;27:100550.
113. Hu, K, Patel J, Swiston C, Patel C. Ophthalmic manifestations of coronavirus (COVID-19), in *StatPearls [Internet].* 2022; StatPearls Publishing.
114. Gonzalez MP, Rios R, Pappaterra M, Hernandez M, Toledo A, Santos C et al. Reactivation of Acute Retinal Necrosis following SARS-CoV-2 Infection. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2021 Jul 16;2021:7336488.
115. Mishra SB, Mahendradas P, Kawali A, Sanjay S, Shetty R. Reactivation of varicella zoster infection presenting as acute retinal necrosis post COVID 19 vaccination in an Asian Indian male. *Eur J Ophthalmol.* 2023 Jan;33(1):NP32-NP36.

116. Zhang Y, Stewart JM. Retinal and choroidal manifestations of COVID-19. *Curr Opin Ophthalmol*. 2021 Nov 1;32(6):536-540.
117. Tom ES, McKay KM, Saraf SS. Bilateral Ampiginous Choroiditis following Presumed SARS-CoV-2 Infection. *Case Rep Ophthalmol Med*. 2021 Aug 5;2021:1646364.
118. Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Carreño E, Culebras E et al. Panuveitis and Optic Neuritis as a Possible Initial Presentation of the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Aug 17;28(6):922-925.
119. Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma DJ, Das KK, Kaur H, Prajapat M et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. *Indian J Pharmacol*. 2021 Jul-Aug;53(4):317-327.
120. Galletti B, Freni F, Meduri A, Oliverio GW, Signorino GA, Perroni P et al. Rhino-Orbito-Cerebral Mucormycosis in Diabetic Disease Mucormycosis in Diabetic Disease. *J Craniofac Surg*. 2020 Jun;31(4):e321-e324.
121. Turbin RE, Wawrzusin PJ, Sakla NM, Traba CM, Wong KG, Mirani N et al. Orbital cellulitis, sinusitis and intracranial abnormalities in two adolescents with COVID-19. *Orbit*. 2020 Aug;39(4):305-310.
122. Armstrong BK, Murchison AP, Bilyk JR. Suspected orbital myositis associated with COVID-19. *Orbit*. 2021 Dec;40(6):532-535.
123. Laatikainen L. The fluorescein angiography revolution: a breakthrough with sustained impact. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004 Aug;82(4):381-92.
124. Spaide RF, Klancnik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Jan;133(1):45-50.
125. Turgut, B, Optical coherence tomography angiography—a general view. *Journal-Optical Coherence Tomography Angiography—A General View, European Ophthalmic Review*. 2016;10:39-42
126. Staurengi G, Cunha-Vaz J, Korobelnik J, Optical coherence tomography angiography of the retinal microvasculature using the Zeiss AngioPlex. *European Ophthalmic Review*. 2015;9(2):147–56
127. Turgut, B., Retinal Hastalıklarda Optik Koherens Tomografi Anjiyografi. *Güncel Retina (Current Retina)*. 2017; 1: 69-74.
128. Talisa, E., de Carlo M, Baumal C, Will OCT angiography replace FA? *Retina Specialist*. 2016.
129. Schaal KB, Munk MR, Wyssmueller I, Berger LE, Zinkernagel MS, Wolf S. VASCULAR ABNORMALITIES IN DIABETIC RETINOPATHY ASSESSED WITH SWEEPED-SOURCE OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY WIDEFIELD IMAGING. *Retina*. 2019 Jan;39(1):79-87.
130. Berson, E., Electrical phenomena in the retina. *Adler's Physiology of the Eye*. 1992: 641-707.

131. İlker S. Nörooftalmolojide Elektrofizyolojik Testler. *Turkiye Klinikleri J Ophthalmol-Special Topics*. 2014; 7(3).
132. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol*. 2018 Sep;38(3):350-357.
133. Celesia GG, Bodis-Wollner I, Chatrian GE, Harding GF, Sokol S, Spekreijse H. Recommended standards for electroretinograms and visual evoked potentials. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Dec;87(6):421-36.
134. Oken BS, Chiappa KH, Gill E. Normal temporal variability of the P100. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987 Mar;68(2):153-6.
135. Morozov SP, Andreychenko AE, Pavlov NA, Vladzimirskyy AV, Ledikhova NV, Gomboleviskiy VA, et al. (2020). Mosmeddata: Chest CT scans with COVID-19 related findings dataset. arXiv preprint arXiv:2005.06465.
136. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C et al. Imperial College COVID-19 Response Team; Brazzale AR, Toppo S, Trevisan M, Baldo V, Donnelly CA, Ferguson NM, Dorigatti I, Crisanti A; Imperial College COVID-19 Response Team. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020 Aug;584(7821):425-429.
137. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):420-422.
138. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020 Jun;220:1-13.
139. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res*. 2020 Dec 1;116(14):2177-2184.
140. Idilman IS, Telli Dizman G, Ardali Duzgun S, Irmak I, Karcaaltincaba M, Inkaya AC et al. Lung and kidney perfusion deficits diagnosed by dual-energy computed tomography in patients with COVID-19-related systemic microangiopathy. *Eur Radiol*. 2021 Feb;31(2):1090-1099.
141. Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, San Yeo IY, Lee SY, Cheung CMG, Wong TY. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Apr 1;135(4):306-312.
142. Vadalà M, Castellucci M, Guarrasi G, Terrasi M, La Blasca T, Mulè G. Retinal and choroidal vasculature changes associated with chronic kidney disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Aug;257(8):1687-1698.

143. Nakayama LF, Bergamo VC, Conti ML, Fares NT, Costa LA, Ambrogini O Jr et al. The retinal foveal avascular zone as a systemic biomarker to evaluate inflammatory bowel disease control. *Int J Retina Vitreous*. 2019 Aug 6;5:16.
144. Tei M, Maruko I, Uchimura E, Iida T. Retinal and choroidal circulation determined by optical coherence tomography angiography in patient with amyloidosis. *BMJ Case Rep*. 2019 Feb 21;12(2):e228479.
145. Younger DS. Postmortem neuropathology in COVID-19. *Brain Pathol*. 2021 Mar;31(2):385-386.
146. Zhao CL, Rapkiewicz A, Maghsoodi-Deerwester M, Gupta M, Cao W, Palaia T et al. Pathological findings in the postmortem liver of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Hum Pathol*. 2021 Mar;109:59-68.
147. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020 Dec;69(12):1181-1189.
148. Hekimsoy V, Kılınç Hekimsoy H, Şekeroğlu MA, Kaya EB, Tokgözoğlu L. The relationship between retinal microcirculation and right heart catheterization and echocardiography findings in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Microcirculation*. 2021 Aug;28(6):e12704.
149. Sulica R, Cefali F, Motschwiller C, Fenton R, Barroso A, Sterman D. COVID-19 in Pulmonary Artery Hypertension (PAH) Patients: Observations from a Large PAH Center in New York City. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 15;11(1):128.
150. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Shults NV, Gychka SG. COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses*. 2021 Feb;147:110483.
151. Savastano MC, Santoro L, Crincoli E, Fossataro C, Gambini G, Savastano A et al. On Behalf Of Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group. Radial Peripapillary Capillary Plexus Perfusion and Endothelial Dysfunction in Early Post-SARS-CoV-2 Infection. *Vision (Basel)*. 2022 May 16;6(2):26.
152. Kolkedi Z, Csutak A, Szalai E. Analysis of microvascular and neurodegenerative complications of mild COVID-19. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2022 Aug;260(8):2687-2693.
153. Kal M, Winiarczyk M, Cieśla E, Płatkowska-Adamska B, Walczyk A, Biskup M et al. Retinal Microvascular Changes in COVID-19 Bilateral Pneumonia Based on Optical Coherence Tomography Angiography. *J Clin Med*. 2022 Jun 23;11(13):3621.
154. Cetinkaya T, Kurt MM, Akpolat C. Analysis of swept-source optical coherence tomography angiography measurement alterations in adult patients recovered from COVID-19. *Clin Exp Optom*. 2022 Nov;105(8):848-852.
155. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Donate-López J, de la Muela MH, López-Guajardo L et al. Reduced macular vessel density in COVID-19 patients with and without associated thrombotic events using optical coherence tomography angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Aug;259(8):2243-2249.

156. Abrishami M, Emamverdian Z, Shoeibi N, Omidtabrizi A, Daneshvar R, Saeidi Rezvani T et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the retina in patients recovered from COVID-19: a case-control study. *Can J Ophthalmol*. 2021 Feb;56(1):24-30.
157. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol*. 2021 Jul;227:182-190.
158. Turker IC, Dogan CU, Guven D, Kutucu OK, Gul C. Optical coherence tomography angiography findings in patients with COVID-19. *Can J Ophthalmol*. 2021 Apr;56(2):83-87.
159. Rodman J, Ferraz M, Baran A, Zhang B. Optical coherence tomography angiography of retinal vasculature in recovered COVID-19 patients compared to age and ethnic matched controls. *Clin Exp Optom*. 2022 Nov;105(8):842-847.
160. Szkodny D, Wylęgała E, Sujka-Franczak P, Chlasta-Twardzik E, Fiolka R, Tomczyk T et al. Retinal OCT Findings in Patients after COVID Infection. *J Clin Med*. 2021 Jul 22;10(15):3233.
161. Özbaş M, Demirayak B, Vural A, Karabela Y, Yigit FU. Investigation of Retinal Alterations in Patients Recovered from COVID-19: A Comparative Study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2023 Feb;31(2):252-256.
162. Lynch G, Romo JSA, Linderman R, Krawitz BD, Mo S, Zakik A, Carroll J, Rosen RB, Chui TYP. Within-subject assessment of foveal avascular zone enlargement in different stages of diabetic retinopathy using en face OCT reflectance and OCT angiography. *Biomed Opt Express*. 2018 Nov 5;9(12):5982-5996.
163. Soares M, Neves C, Marques IP, Pires I, Schwartz C, Costa MÁ, Santos T, Durbin M, Cunha-Vaz J. Comparison of diabetic retinopathy classification using fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol*. 2017 Jan;101(1):62-68.
164. Murakami T, Tsujikawa A, Miyamoto K, Sakamoto A, Ota M, Ogino K, Yoshimura N. Relationship between perifoveal capillaries and pathomorphology in macular oedema associated with branch retinal vein occlusion. *Eye (Lond)*. 2012 Jun;26(6):771-80.
165. González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Gándara E, Casablanca-Piñera A, Boquera-Ventosa C, Landecho MF et al. Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomedicines*. 2021 Mar 2;9(3):247.
166. Hazar L, Karahan M, Vural E, Ava S, Erdem S, Dursun ME et al. Macular vessel density in patients recovered from COVID 19. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021 Jun;34:102267.
167. Zapata MÁ, Banderas García S, Sánchez-Moltalvá A, Falcó A, Otero-Romero S, Arcos G et al. Retinal microvascular abnormalities in patients after COVID-19 depending on disease severity. *Br J Ophthalmol*. 2022 Apr;106(4):559-563.

168. Banderas García S, Aragón D, Azarfane B, Trejo F, Garrell-Salat X, Sánchez-Montalvá A et al. Persistent reduction of retinal microvascular vessel density in patients with moderate and severe COVID-19 disease. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022 Jan 11;7(1):e000867.
169. Bilbao-Malavé V, González-Zamora J, Saenz de Viteri M, de la Puente M, Gándara E, Casablanca-Piñera A et al. Persistent Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia at 6-Months Follow-Up Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography. *Biomedicines.* 2021 May 2;9(5):502.
170. Beyoğlu A, Küçüködük A, Meşen A, Aksoy M, Kaya E, Dağhan B. Investigation of changes in retinal vascular parameters and choroidal vascular index values during the early recovery period of COVID-19: The COVID-OCTA study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023 Feb 15;42:103338.
171. Erdem S, Karahan M, Ava S, Dursun ME, Dursun B, Hazar L et al. Evaluation of choroidal thickness in patients who have recovered from COVID-19. *Int Ophthalmol.* 2022 Mar;42(3):841-846.
172. Güven YZ, Kıratlı K, Kahraman HG, Akay F, Yurdakul ES. Evaluation of acute effects of pulmonary involvement and hypoxia on retina and choroid in coronavirus disease 2019: An optic coherence tomography study. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2023 Mar;41:103265.
173. Abrishami M, Daneshvar R, Emamverdian Z, Saeedian N, Tohidinezhad F, Eslami S et al. Spectral-domain optical coherence tomography assessment of retinal and choroidal changes in patients with coronavirus disease 2019: a case-control study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2022 Jun 18;12(1):18.
174. Firat M, Kobat S. How are central foveal and choroidal thickness affected in patients with mild COVID-19 infection? *Bosn J Basic Med Sci.* 2021 Dec 1;21(6):782-786.
175. Kocamış Ö, Temel E, Hızmalı L, Aşıkgarip N, Örnek K, Sezgin FM. Structural alterations of the choroid evaluated using enhanced depth imaging optical coherence tomography in patients with coronavirus disease. *Arq Bras Oftalmol.* 2022 Sep-Oct;85(5):498-505.
176. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Thomas MC, Lew RA et al. Identification of angiotensin converting enzyme 2 in the rodent retina. *Curr Eye Res.* 2004 Dec;29(6):419-27.
177. Reichenbach A, Wurm A, Pannicke T, Iandiev I, Wiedemann P, Bringmann A. Müller cells as players in retinal degeneration and edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 May;245(5):627-36.
178. Inada M, Taguchi M, Harimoto K, Karasawa Y, Takeuchi M, Ito M. Protective effects of dexamethasone on hypoxia-induced retinal edema in a mouse model. *Exp Eye Res.* 2019 Jan;178:82-90.
179. Karkhur S, Chauhan K, Soni D, Sharma B, Yadav N, Banerjee L et al. Optical coherence tomography-based assessment of macular vessel density, retinal layer metrics and sub-foveal choroidal thickness in COVID-19 recovered patients. *Indian J Ophthalmol.* 2023 Feb;71(2):385-395.

180. Cetinkaya T, Kurt MM, Akpolat C. Assessment of Retinal Neurodegeneration and Choroidal Thickness in COVID-19 Patients Using Swept-Source OCT Technology. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2021 Oct;238(10):1092-1097. English.
181. Kanra AY, Altinel MG, Alparslan F. Evaluation of retinal and choroidal parameters as neurodegeneration biomarkers in patients with post-covid-19 syndrome. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2022 Dec;40:103108.
182. Oren B, Aksoy Aydemir G, Aydemir E, Atesoglu HI, Goker YS, Kızıltoprak H, Ozcelik KC. Quantitative assessment of retinal changes in COVID-19 patients. *Clin Exp Optom.* 2021 Aug;104(6):717-722.
183. Jonas JB, Mardin CY, Schlötzer-Schrehardt U, Naumann GO. Morphometry of the human lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1991 Feb;32(2):401-5.
184. Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. *Arch Ophthalmol.* 1981 Jan;99(1):137-43.
185. Ikuno Y, Kawaguchi K, Nouchi T, Yasuno Y. Choroidal thickness in healthy Japanese subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010 Apr;51(4):2173-6.
186. Mammo Z, Heisler M, Balaratnasingam C, Lee S, Yu DY, Mackenzie P et al. Quantitative Optical Coherence Tomography Angiography of Radial Peripapillary Capillaries in Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Normal Eyes. *Am J Ophthalmol.* 2016 Oct;170:41-49.
187. Jia Y, Simonett JM, Wang J, Hua X, Liu L, Hwang TS et al. Wide-Field OCT Angiography Investigation of the Relationship Between Radial Peripapillary Capillary Plexus Density and Nerve Fiber Layer Thickness. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017 Oct 1;58(12):5188-5194.
188. Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Balakrishna N. Radial Peripapillary Capillary Density Measurement Using Optical Coherence Tomography Angiography in Early Glaucoma. *J Glaucoma.* 2017 May;26(5):438-443.
189. Mansoori T, Sivaswamy J, Gamalapati JS, Agraharam SG, Balakrishna N. Measurement of Radial Peripapillary Capillary Density in the Normal Human Retina Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Glaucoma.* 2017 Mar;26(3):241-246.
190. Kornzweig AL, Eliasoph I, Feldstein M. Selective atrophy of the radial peripapillary capillaries in chronic glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1968 Dec;80(6):696-702.
191. Savastano A, Crincoli E, Savastano MC, Younis S, Gambini G, De Vico U et al. Gemelli Against Covid-Post-Acute Care Study Group. Peripapillary Retinal Vascular Involvement in Early Post-COVID-19 Patients. *J Clin Med.* 2020 Sep 8;9(9):2895.
192. Cennamo G, Reibaldi M, Montorio D, D'Andrea L, Fallico M, Triassi M. Optical Coherence Tomography Angiography Features in Post-COVID-19 Pneumonia Patients: A Pilot Study. *Am J Ophthalmol.* 2021 Jul;227:182-190.
193. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Donate-Lopez J, Vidal-Villegas B, García-Feijóo J. Optic nerve analysis in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021 Jan;93(1):190-191.

194. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Vidal-Villegas B, Martínez-de-la-Casa JM, Donate-López J, Martín-Sánchez FJ et al. Optic nerve and macular optical coherence tomography in recovered COVID-19 patients. *Eur J Ophthalmol*. 2022 Jan;32(1):628-636.
195. Guemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, Vidal-Villegas B, Donate-López J, Martín-Sánchez FJ, Porta-Etessam J et al. Reduced retinal vessel density in COVID-19 patients and elevated D-dimer levels during the acute phase of the infection. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jun 11;156(11):541-546.
196. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Morales-Fernandez L, Callejas-Caballero I, Perez-Garcia P, Donate-Lopez J et al. Retinal nerve fibre layer and ganglion cell layer changes in children who recovered from COVID-19: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2022 Feb;107(2):175-179.
197. Dotan G, Goldstein M, Kesler A, Skarf B. Long-term retinal nerve fiber layer changes following nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:735-40.
198. Abalo-Lojo JM, Treus A, Arias M, Gómez-Ulla F, Gonzalez F. Longitudinal study of retinal nerve fiber layer thickness changes in a multiple sclerosis patients cohort: A long term 5 year follow-up. *Mult Scler Relat Disord*. 2018 Jan;19:124-128.
199. Burgos-Blasco B, Güemes-Villahoz N, Vidal-Villegas B, Martínez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Donate-Lopez J et al. One-Year Changes in Optic Nerve Head Parameters in Recovered COVID-19 Patients. *J Neuroophthalmol*. 2022 Dec 1;42(4):476-482.
200. Dağ Şeker E, Erbağcı Timur İE. Assessment of early and long-COVID related retinal neurodegeneration with optical coherence tomography. *Int Ophthalmol*. 2022 Dec 26:1-9.
201. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, McCullough LD, Rubinos CA et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021 Feb 14;21(3):9.
202. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many Faces of Renin-angiotensin System - Focus on Eye. *Open Ophthalmol J*. 2017 Jun 19;11:122-142.
203. Kim JH, Brown SL, Kolozsvary A, Jenrow KA, Ryu S, Rosenblum ML et al. Modification of radiation injury by ramipril, inhibitor of angiotensin-converting enzyme, on optic neuropathy in the rat. *Radiat Res*. 2004 Feb;161(2):137-42.
204. Rodrigo-Armenteros P, Uterga-Valiente JM, Zabala-Del-Arco J, Taramundi-Argüeso S, Antón-Méndez L, Gómez-Muga JJ et al. Optic neuropathy in a patient with COVID-19 infection. *Acta Neurol Belg*. 2022 Jun;122(3):789-791.
205. Yüksel B, Bıçak F, Gümüş F, Küsbeci T. Non-Arteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy with Progressive Macular Ganglion Cell Atrophy due to COVID-19. *Neuroophthalmology*. 2021 May 19;46(2):104-108.
206. Asselman P, Chadwick DW, Marsden DC. Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis. *Brain*. 1975 Jun;98(2):261-82.
207. Sisto D, Trojano M, Vetrugno M, Trabucco T, Iliceto G, Sborgia C. Subclinical visual involvement in multiple sclerosis: a study by MRI, VEPs, frequency-doubling perimetry,

- standard perimetry, and contrast sensitivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005 Apr;46(4):1264-8.
208. Koskderelioglu A, Eskut N, Ortan P, Ozdemir HO, Tosun S. Visual evoked potential and nerve conduction study findings in patients recovered from COVID-19. *Neurol Sci.* 2022 Apr;43(4):2285-2293.
209. Ocak, Ö., et al., An Insidious Clinical Picture: Optic Nerve Involvement in Patients with COVID-19. *Turk J Neurol.* 2022; 28(3): 158-161.

