



COVID-19 Sonrası Retinal Arter Oklüzyonunda Farklı Olgular, Farklı Belirtiler: Olgu Serisi

Different Cases, Different Manifestations of Post-COVID-19 Retinal Artery Occlusion: A Case Series

Özgür Yalçınbayır*, Gamze Uçan Gündüz*, Funda Coşkun**, Bahattin Hakyemez***, Selim Doğanay*

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

***Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Öz

Koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19), klinik olarak trombotik komplikasyon riskini artıran prokoagülan bir hastalıktır. Bu makalede COVID-19 tanısını takiben ortaya çıkan farklı retinal arter tıkanıklığı tiplerinden oluşan 3 olgu sunulmaktadır. İlk olgu, bir gözde görme kaybı ile sonuçlanan bir santral retinal arter tıkanıklığı (SRAT) olgusudur. İkinci olguda görmeyi etkilemeyen enflamatuvar periferik retinal arter oklüzyonu, vaskülit ve üveit tablosu bulunmaktadır. Üçüncü olgu, orbital selülitin orbital apeks sendromuna ilerlemesini izleyen SRAT ile başvurmuştur. İlginç bir şekilde, SRAT bu olguda birkaç gün içinde internal karotid arter oklüzyonuna ilerlemiş ve monoküler görme kaybı ile sonuçlanmıştır. Alta yatan patofizyolojideki varyasyonlar ve COVID-19 olgularında bireysel immün yanıtların özellikleri, klinik belirtilerdeki farklılıkları belirleyen faktörler olabilir. Bu makale, COVID-19 ile ilişkili retinal arter tıkanıklıklarının farklı sunumlarını tanımlamayı ve olası patofizyolojik yönleri tartışmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19, retinal arter tıkanıklığı, SARS-CoV-2

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a procoagulant disease that increases the risk of clinically evident thrombotic complications. Herein we present 3 cases with different retinal artery occlusions that emerged soon after the diagnosis of COVID-19. The first patient had central retinal artery occlusion (CRAO) that resulted in visual loss in one eye. The second patient had inflammatory peripheral retinal artery occlusion, vasculitis, and uveitis which did not affect vision. The third patient presented with CRAO following the progression from orbital cellulitis to orbital apex syndrome. Interestingly, CRAO progressed to internal carotid artery occlusion in this case within days and resulted in monocular visual loss. Variations in the underlying pathophysiology and the characteristics of individual immune responses in patients with COVID-19 may be factors that determine differences in clinical manifestations. This article aims to describe different presentations of COVID-19-related retinal artery occlusions and discuss possible pathophysiological aspects.

Keywords: COVID-19, retinal artery occlusion, SARS-CoV-2

Giriş

Şiddetli akut solunum sendromu koronavirüs 2 (SARS-CoV-2) insan koronavirüslerinin yeni bir üyesidir ve koronavirüs hastalığı 2019'a (COVID-19) neden olmaktadır.¹ Vücuttaki

çeşitli organ ve sistemleri etkileme potansiyeline sahiptir. Hastalığın oküler tutulumu neden olma potansiyeli vardır, ancak SARS-CoV-2'nin oküler dokuları ne zaman, neden, hangi hastada, nasıl ve ne ölçüde etkileyeceği bilinmemektedir.²

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özgür Yalçınbayır, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-posta: yalcinbayir@yahoo.com **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-1219-8304

Geliş Tarihi/Received: 05.08.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 24.10.2022

Cite this article as: Yalçınbayır Ö, Uçan Gündüz G, Coşkun F, Hakyemez B, Doğanay S. Different Cases, Different Manifestations of Post-COVID-19 Retinal Artery Occlusion: A Case Series. Turk J Ophthalmol 2023;53:124-129

©Telif Hakkı 2023 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

COVID-19'un klinik olarak trombotik komplikasyon riskini artıran prokoagülan bir hastalık olduğu bilinmektedir.^{3,4} Yakın zamanda, SARS-CoV-2 ile ilişkili nörolojik komplikasyonları olan olguların %42,7'sinin iskemik inme ile başvurduğu bildirilmiştir.^{5,6} Retinal arter oklüzyonu tanım olarak son organ iskemisidir ve serebral inmedeki terminal dal oklüzyonunun karşılığıdır.⁷ COVID-19'da genel arteriyel tromboz insidansının venöz tromboz insidansından daha düşük olduğu bildirilse de (%3,7'ye kıyasla %25), literatürdeki retinal arter tıkanıklığı olgularının sayısı retinal ven tıkanıklığı olgularının sayısına yakındır.^{8,9}

Ancak, oküler tromboemboli sürecine katkıda bulunan bileşenler, etkileşim mekanizması ve klinik bulgular henüz yeterince bilinmemektedir. Burada COVID-19'a sekonder farklı tipte retinal arter tıkanıklığı olan üç olguyu sunmayı ve olası patofizyolojik mekanizmaları tartışmayı amaçlıyoruz. Bu çalışmadaki tüm hastalardan klinik detaylar ve/veya görüntüleri yayımlanması için yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Olgu Sunumları

Olgu 1

Kırk sekiz yaşında kadın hasta bir gün önce başlayan sağ gözde bulanık görme şikayeti ile başvurdu. Hastaya on beş gün önce COVID-19 teşhisi konulmuş ve o zaman yürürlükte olan Sağlık Bakanlığı politikasına göre hasta favipiravir ile tedavi edilmişti. Bu serideki tüm olgulara COVID-19 tanısı ilişkili semptomlar nedeniyle yapılan gerçek zamanlı ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) sürüntü testi ile konuldu. Hastanın tıbbi geçmişinde özellik yoktu. SARS-CoV-2 kaynaklı pulmoner tutulum saptanmadı. Hasta için ayaktan tedavinin yeterli olduğu düşünüldü ve karantina süresi boyunca veya sonrasında hastaneye yatışı gerekmedi. Hasta, hastalığın veya tedavinin ciddi bir yan etkisinin olmadığını ve bir hafta içinde yorgunluk ve ateş semptomlarının düzeldiğini bildirdi. COVID-19'un ilk tanısından on dört gün sonra sağ gözde görme azaldı.

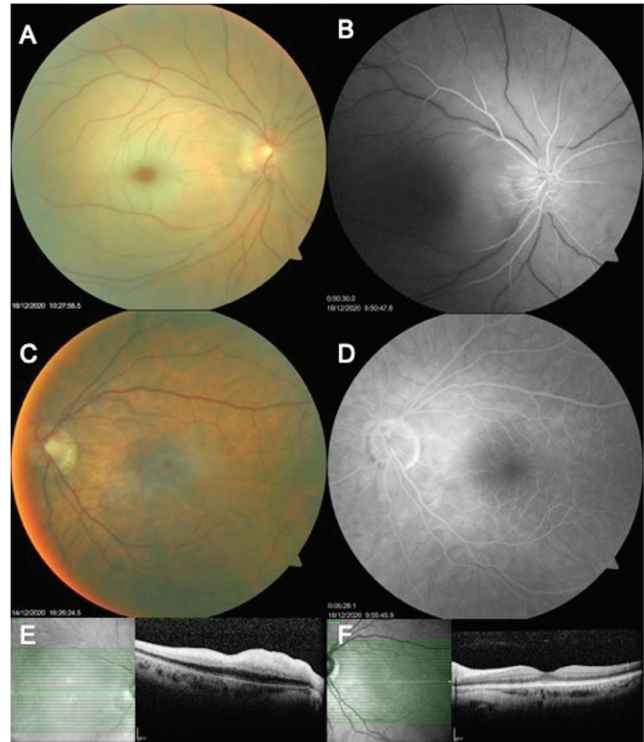
Başvuru anında en iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) sağ gözde el hareketleri düzeyinde ve sol gözde 20/20 idi. Göz içi basınçları ve ön segment muayeneleri her iki gözde normal sınırlardaydı. Fundus floresein anjiyografide (FFA) arteriyel perfüzyonda gecikme, retinal arterde perfüzyonda azalma ve arteriyovenöz geçiş süresinde uzama izlenirken optik koherens tomografide (OKT) (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Almanya) sağ gözde santral retinal arter tıkanıklığını (SRAT) düşündürülen iç retinanın reflektivitesi ve kalınlığında artış görüldü (Şekil 1). Ancak sol göz normaldi. Sistemik tetkiklerde D-dimer, fibrinojen, faktör 8 ve von Willebrand faktörde yükselme görülürken antitrombin azalmıştı.

Hasta başvurduğu gün ön kamara parantezi yapılarak 21 gün boyunca hiperbarik oksijen tedavisine yönlendirildi. Ancak, başvurudan 10 ay sonra, EİDGK hala sağ gözde el hareketi ve sol gözde 20/20 idi. Sağ gözde OKT'de belirgin iç retina atrofisi izlendi. Neovasküler glomok bulgusu yoktu. Hastanın takiplerinde COVID-19 ile ilgili sistemik komplikasyon görülmedi.

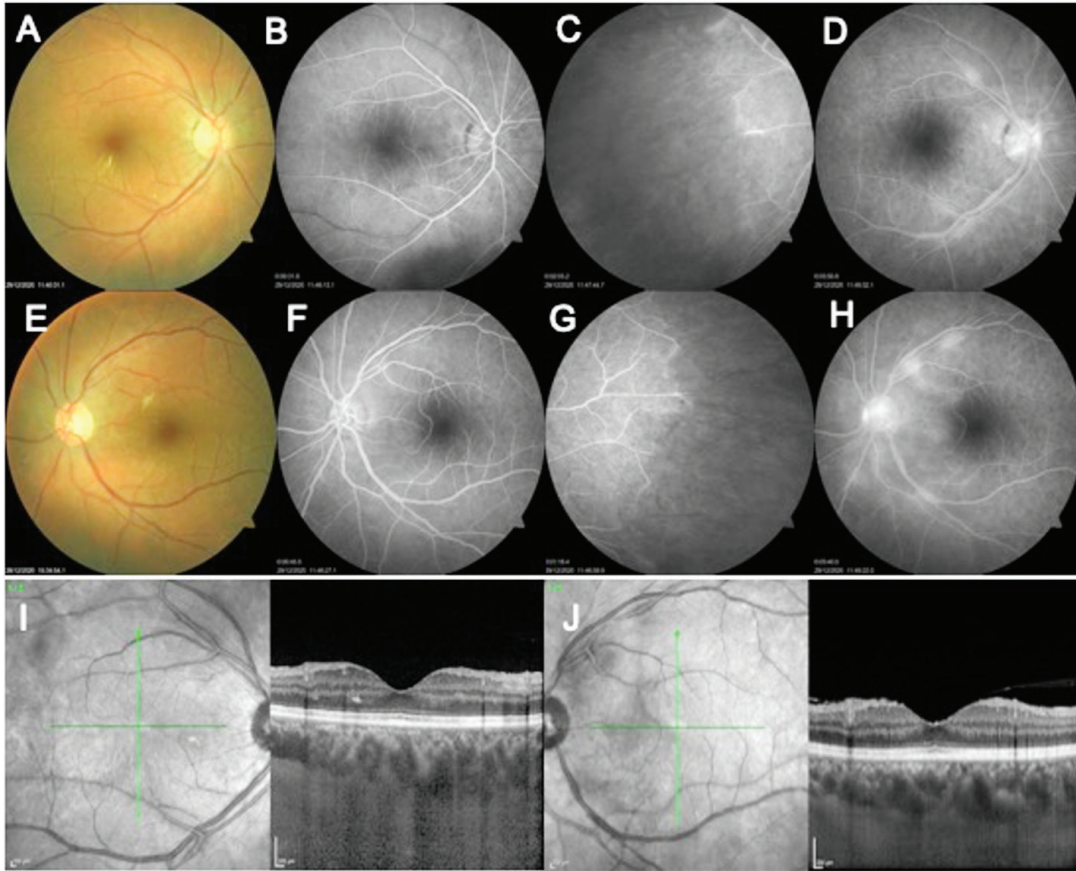
Olgu 2

Kırk altı yaşında kadın hasta her iki gözde ani başlayan konsantrik görme alanı kaybı ile başvurdu. On gün önce COVID-19 tanısı almış ve favipiravir tedavisi başlanmıştı. O dönemde SARS-CoV-2'ye bağlı pulmoner tutulum saptanmadı. Her iki gözde EİDGK 20/20 idi. Biyomikroskopide her iki gözde ön kamarada ve vitreusta 1+ hücre olduğu görüldü. Göz içi basınçları normal sınırlardaydı. Funduskopik muayenede sağ gözde parsiyel maküla yıldızı ve retina vaskülitini düşündürülen bilateral periferik vasküler kılıflanma izlendi (Şekil 2). Her iki gözde arka kutupta ve periferik retinada birden çok arteriyel duvar hiperfloresans alanı saptanırken, FFA'da bilateral ekvatoral ora serrata'ya uzanan kapiller yıkım ("dropout") izlendi (Şekil 2). Retinit bulgusuna rastlanmadı.

Hastanın tıbbi öyküsünde sistemik hastalıklar açısından anlamlı bir özellik yoktu. İleri tanı için sistemik ve oküler tetkikler istendi. Hastanın sürekli olmayan non-spesifik mekanik sırt ağrısı dışında şikayeti yoktu. Yakın zamanda veya geçmişte işitme kaybı veya merkezi sinir sistemi bulgusu mevcut değildi. Hastada oral veya genital aft öyküsü yoktu. Retinal vaskülit ve/veya hipertansiyon, sistemik lupus eritematozus, Susac sendromu, polianjitli granülomatosis, Behçet hastalığı, tüberküloz ve trombofili dahil olmak üzere vasküler oklüzyon için yapılan tanısız tetkiklerin hepsi negatifti. Doppler ultrasonografide karotis arterleri ve oftalmik arterlerin akım



Şekil 1. Olgu 1'e (48 yaşında kadın hasta) ait fundus fotoğrafı, fundus floresein anjiyografisi (FFA) ve optik koherens tomografi (OKT) görüntüleri. FFA'da, arteriyel perfüzyon süresinin uzadığı, retinal arterde perfüzyonunun bozulduğu ve arteriyovenöz geçiş süresinin uzadığı izlenirken, OKT'de sağ gözde santral retinal arter tıkanmasını düşündürülen reflektivite ve iç retina kalınlığında artış görüldü



Şekil 2. Olgu 2'ye ait (46 yaşında kadın hasta) fundus fotoğrafı, fundus floresein anjiyografi ve optik koherens tomografi görüntüleri. Her iki gözde hafif üveit, arka kutupta retinal vaskülit ve periferik retinal arter tıkanıklığı mevcuttu. A-D ve I sağ göze aittir E-H ve J sol göze aittir

parametreleri normaldi. D-dimer ve fibrinojen düzeylerinin de normal sınırlarda olduğu görüldü.

Hastaya yüksek doz metilprednizolon başlandı, steroid tedavisinin ikinci haftasında tedaviye azatioprin eklendi. Periferik retina iskemisinin devam etmesi nedeniyle, semptomların başlamasından iki ay sonra iskemik bölgelere panretinal lazer fotokoagülasyon işlemi yapıldı. İzlemin dokuzuncu ayında her iki gözde EİDGK hala 20/20 idi. FFA'da her iki gözde optik diskte hiperfloresans mevcuttu. Hasta COVID-19'dan sonra sağlıklı ilgili yaşam kalitesinde bir azalma olmadığını bildirdi.

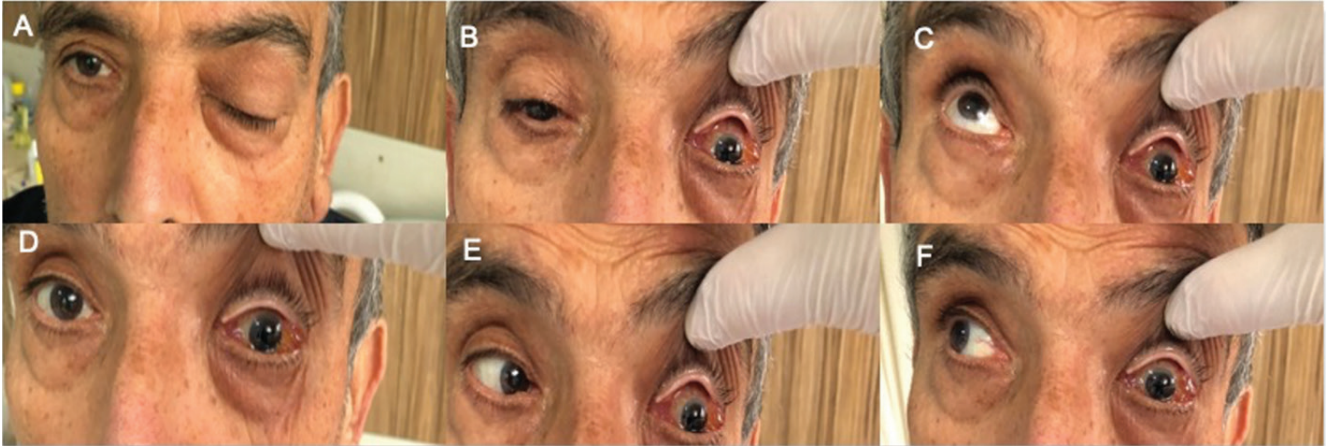
Olgu 3

Sol gözde görme kaybı şikayeti ile acil servise başvuran 66 yaşında erkek hasta için konsültasyon istendi. Başvurudan 22 gün önce COVID-19 PCR testi pozitif çıkmıştı ve pulmoner tutulumu düşündürülen bilateral periferik buzlu cam ve konsolidatif pulmoner opasiteler nedeniyle 15 gün hastanede yatmıştı. Pulmoner emboli bulgusu yoktu ve yoğun bakıma yatışı gerekmedi. Sağlık Bakanlığı politikası gereği tedavi sonrası taburcu edildi.

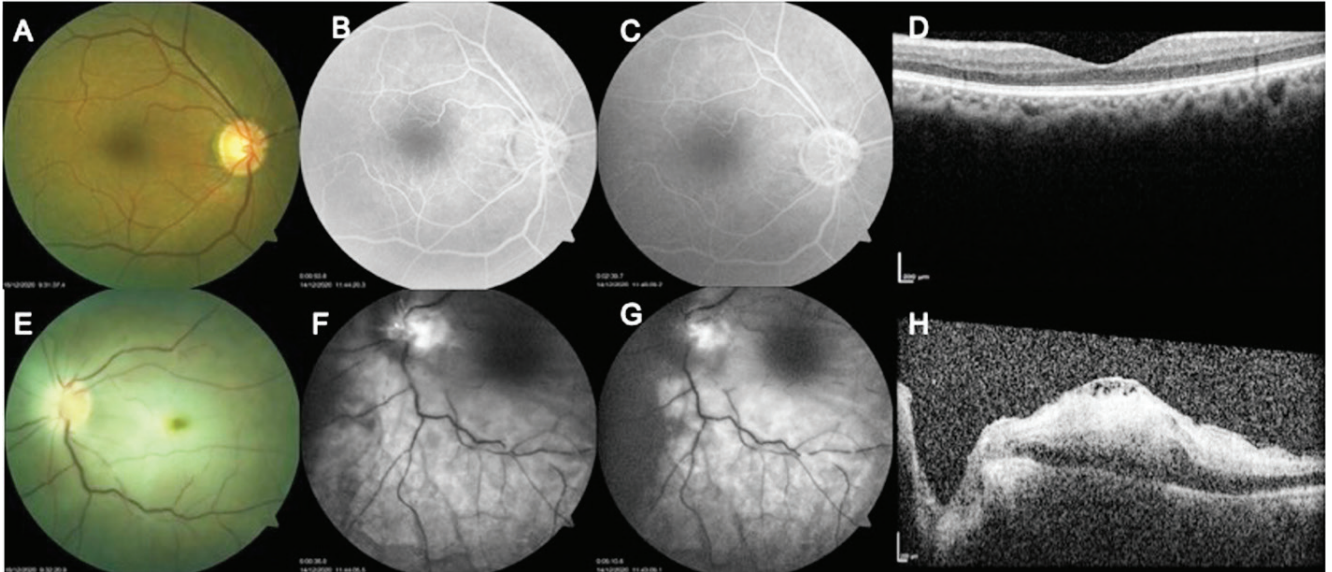
Taburcu olduktan sonraki hafta içinde hastanın sol gözünde göz kapağı ödemi ve pitozisin eşlik ettiği ağrı ve propitoz gelişti. Taburcu olduktan 1 hafta sonra 2 gündür görmede azalma şikayeti ile başvurdu. Yapılan oftalmolojik muayenesinde

EİDGK sağ gözde 20/20 ve sol gözde ışık algısı (IA) düzeyindeydi. Oküler motilite, kapak fonksiyonu ve kornea refleksleri sağ gözde normaldi, ancak sol gözde oftalmopleji ve rölatif aferent pupilla defekti ile birlikte orbital selülit bulguları dikkati çekti (Şekil 3). Ön segmentler her iki gözde normaldi ancak sol fundusta SRAT mevcuttu. OKT'de iç retina tabakalarında hiperreflektivite olduğu görüldü. Perfüzyon yokluğu ile uyumlu olarak, FFA'da 5 dakika sonra bile koryoretinal dolumda yetmezlik vardı (Şekil 4).

Hastanın tip 2 diabetes mellitus tanısı vardı ve 2004 yılında koroner bypass geçirmişti. Hastanın ileri tetkik için yatırılmasına karar verildi. Fizik muayenede sistemik hastalık bulgusu yoktu ve oral muayenede nekrotik lezyon izlenmedi. Sol orbita apeks sendromu ile uyumlu olarak, orbital manyetik rezonans görüntüleme (MRG) preseptal ve postseptal enflamasyon, belirgin optik sinir ödemi ve diffüzyon MRG'de ciddi restriksiyon bulguları saptandı (Şekil 5A). Kranial MRG'de beyin parankim görünümü ve intensitesi normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde D-dimer, fibrinojen, faktör VIII ve von Willebrand faktörü seviyeleri yüksek ve anti-trombin seviyeleri düşük bulundu. Hastaya amoksisilin-klavulanik asit ve yakın kan şekeri takibi altında 1 mg/kg prednizolon başlandı. O dönemde antikoagülan verilmedi. Oküler semptomların ortaya çıkmasından bir hafta sonra, hastada 24 saat içinde gerileyen ani başlangıçlı güçsüzlük, uyuşma, konuşma ve anlama güçlüğü görüldü.



Şekil 3. Olgu 3'te sol gözde göz kapağı ödemi (A), pitozis (A) ve oftalmopleji (B-F) görüldü



Şekil 4. Olgu 3'te (66 yaşında erkek hasta) fundus floressein anjiyografi ve optik koherens tomografi bulguları santral retinal arter tıkanıklığı olduğunu gösterdi. A-D sağ göze aitken E-H sol göze aittir

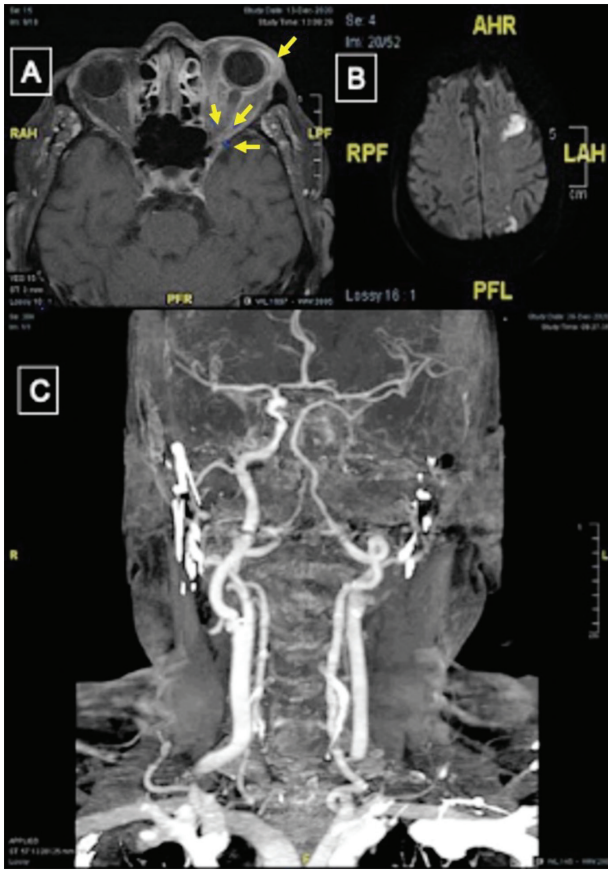
Hastada iki gün sonra kolu tutan sağ hemiparezi gelişti. Kraniyal MRG'de sol frontal ve parietal loblarda akut-subakut enfarktüsü düşündürülen yeni gelişmiş difüzyonun belirgin kısıtlı olduğu alanlar izlendi (Şekil 5B). Bilgisayarlı tomografi anjiyografide sol internal karotid arterde (İKA) tam oklüzyon görüldü (Şekil 5C). Sol orta serebral arter kollateraller ile rekanalize olduğundan ek bir endovasküler girişim planlanmadı. Hasta parezi nedeniyle fizik tedavi görmeye başladı. Yazım sırasında, hasta 10 aydır izlem altındaydı ve hala sol gözde görme IA düzeyindeydi ve üst ekstremitate mobilitesi sınırlıydı. Oküler motilite normale döndü ve sol göz kapağında pitozis geriledi.

Tartışma

COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak veya ayakta tedavi gören hastaların venöz ve arteriyel makrovasküler ve mikrovasküler trombotik bozukluklar gelişebildiği hakkındaki

kanıtlar giderek artmaktadır.^{10,11,12} Trombozun SARS-CoV-2'ye özgü olup olmadığı veya viral enfeksiyona karşı trombo enflamatuvar bir yanıt mı olduğu sorusu belirsizliğini korumaktadır.¹³ Yakın zamanda yapılan bir otopsi çalışmasında vücutta hemen hemen tüm organların trombozdan etkilendiği saptanmıştır.¹⁴

Bu olgu serisinde SARS-CoV-2 ile ilişkili retinal arter oklüzyonlarında farklı klinik tablolar ile karşılaşılabilirliği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda ilk iki olguda izole mikrovasküler oklüzyon izlendi. İlk olgu, tromboembolik kökenli gibi görünen rutin bir SRAT olgusuydu. Ancak ikinci hastada enflamatuvar periferik retinal arter oklüzyonu, vaskülit ve üveit mevcuttu. Üçüncü olguda ise orbital selülit zemininde gelişen orbital apeks sendromu kaynaklı SRAT mevcuttu. İlginç bir şekilde, bu mikrovasküler oklüzyon günler içinde makrovasküler (İKA) oklüzyona ilerledi.



Şekil 5. A) Olgu 3'ten başvuruda çekilen orbita manyetik rezonans görüntülerinde (MRG) izlenen preseptal ve postseptal enflamasyon ve belirgin optik sinir ödemi oklarla işaretlenmiştir. B) Yatışının dokuzuncu gününde kranial MRG'de sol frontal ve parietal loblarda akut-subakut enfarktüsü düşündürülen belirgin difüzyon kısıtlı alanlar ortaya çıktı. C) Bilgisayarlı tomografi anjiyografide sağ hemiparezi başladıktan sonra sol internal karotid arterde tam oklüzyon meydana geldiği görülmektedir

COVID-19'da, alta yatan patofizyolojideki değişiklikler ve bireysel immün yanıtın özellikleri, klinik bulgulardaki farklılıkları belirleyen faktörler olabilir.¹⁵ Tromboembolik komplikasyonların oküler damar ağındaki patofizyolojik mekanizması net olarak bilinmese de SARS-CoV-2 enfeksiyonunda önerilen koagülopati mekanizmaları ile ilişkili olabilir.^{16,17} Literatürde mevcut kanıtlar SARS-CoV-2'nin endotel hücreleri ve pnömositlerde yüksek oranda eksprese edilen ACE2 ile vasküler endotel hücrelerini enfekte ettiğini göstermektedir. Temel olarak, ACE2 reseptörlerinin yıkımı, reaktif oksijen türleri seviyelerinde artış, fibrozis indüksiyonu, hipertrofi ve enflamasyon ile ilişkilendirilmiştir.¹⁸ Ortaya çıkan endotel disfonksiyonu ve ardından renin-angiyotensin sisteminin potansiyelizasyonu, antikoagülasyon ve fibrinolitik aktiviteyi azaltır. Aşırı hiperkoagülasyon, diffüz intravasküler tromboz ve sekonder fibrinolitik ortaya çıkması COVID-19'da mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlara yol açabilir.¹⁹ İlk olguda olduğu gibi klinik tablonun, patoloji oküler mikrodolaşım ile sınırlı olduğunda retinal arter oklüzyonuna progresyon gösterebileceği varsayılabilir.

Öte yandan, SARS-CoV-2 ayrıca doğuştan gelen bağışıklık sistemini uyararak trombozda rol almasına neden olabilir. Esasen immün hücreler, enflamatuvar sitokinler ve patojen ilişkili moleküler paternler fibrin, monositler, nötrofiller ve trombositlerden oluşan trombüs oluşumunu indükler.^{20,21,22} İmmünotrombüsler başlangıçta patojen tanımayı teşvik etseler ve patojen invazyonuna karşı koruyucu bir bariyer görevi görseler de zamanla doku ve organ perfüzyonunu bozarak zararlı hale gelebilirler.^{20,23,24} Alveolar immünotrombozun, SARS-CoV-2'nin alveollerin dışına yayılmasını sınırlayan bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür.¹⁴ İkinci olgumuzda periferik retinal arter oklüzyonu benzer bir mekanizma ile veya COVID-19'a yanıt olarak tetiklenen oklüzif retinal vaskülden kaynaklanmış olabilir. Literatürde COVID-19 ilişkili farklı şiddette üveit olguları bildirilmiştir ancak daha önce hafif üveit, retinal vaskülit ve periferik retinal arter tıkanıklığı görüldüğü bildirilmemiştir.²⁵

Üçüncü olgumuzda, alta yatan olası patofizyoloji daha karmaşık görünmektedir. Arteriyel oklüzyon COVID-19'un doğrudan trombotik etkisinden kaynaklanmış olabilir.^{16,17} Bu olguda da ilk hastamızda olduğu gibi D-dimer, fibrinojen, faktör VIII ve von Willebrand faktöründeki artış ve antitrombin düzeylerindeki azalma bu öneriyi destekler nitelikte görünmektedir. Ancak, başka mekanizmalar da etkili olmuş olabilir. Bu bağlamda orbital selülitin orbital apeks sendromuna ilerlemesi anahtar faktör olabilir. Üçüncü olgumuzda karşılaştığımız orbital selülitin orbital apeks sendromuna progresyonu, daha önce COVID-19 hastalarında bildirilmiştir.²⁶ Enflamasyonun daha ileri invazyonunun kavernoöz sinüse retrograd yayılımı tetiklediğini ve vasküler İKA duvarının tutulumuna neden olduğunu düşünüyoruz. Ortaya çıkan stenoz üçüncü olguda İKA oklüzyonuna neden olmuş olabilir.

Özetle, yukarıda tanımlanan tüm bu farklı klinik seyirler COVID-19 tanısından kısa bir süre sonra ortaya çıkmıştı ve görme prognozları ve olası etki mekanizmaları farklıydı. Bir olguda görme kaybı gelişmezken iki olguda ciddi görme kaybı meydana geldi. Yakın zamanda SARS-CoV-2 ile ilişkili retinal arter tıkanıklığı hakkındaki raporlarda izole SRAT'tan SRAT'ın eşlik ettiği iskemik inme ve parasantral akut orta makülopatinin eşlik ettiği silioretinal arter tıkanıklığına kadar çok çeşitli tablolar ile karşılaştığı yayımlanmıştır.^{27,28,29} Bildiğimiz kadarıyla çalışmamız COVID-19 sonrası gelişen farklı prezentasyonlara sahip SRAT olgularını içeren ilk olgu serisidir. Olgu sayısının sınırlı olması, mevcut kanıtların spekülatif niteliği ve hastaların bireysel özellikleri kesin bir sonuca varılmasını engellese de çalışmamız bu çok yönlü ve derin bağlantıları olması muhtemel yeni konu hakkında fikir edinmeye yardımcı olabilir.

COVID-19 sonrası hastalarda oküler damarlarda neden mikrovasküler veya makrovasküler tromboemboli geliştiği, gelişim mekanizması, prognostik önemi ve profilaktik önlemler hakkındaki belirsizlik devam etmektedir. Geri dönüşü olmayan görme kaybının önlenmesi esas olarak tanıdan şüphelenilmesine ve zamanında müdahaleye bağlıdır. Oküler tromboembolik komplikasyonlar hakkındaki farkındalığın artırılması ve multidisipliner yaklaşımın önemi açıktır. COVID-19'lu

hastalarda oküler taramanın yaygınlaşması ile ilgili daha ileri çalışmalar bu önlenemeyen komplikasyonun çözülmesine yardımcı olabilir.

Etik

Hasta Onayı: Hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.Y., G.U.G., F.C., B.Y., **Dizayn:** Ö.Y., G.U.G., F.C., B.Y., **Veri Toplama veya İşleme:** Ö.Y., G.U.G., B.Y., S.D., **Analiz veya Yorumlama:** Ö.Y., G.U.G., F.C., B.Y., S.D.,

Literatür Arama: Ö.Y., G.U.G., F.C., **Yazan:** Ö.Y., G.U.G., F.C., B.Y., S.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, Duan G. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.
- Amesty MA, Alió Del Barrio JL, Alió JL. COVID-19 Disease and Ophthalmology: An Update. *Ophthalmol Ther*. 2020;9:1-12.
- Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 Respiratory Distress. *JAMA*. 2020;323:2329-2330.
- Piazza G, Morrow DA. Diagnosis, Management, and Pathophysiology of Arterial and Venous Thrombosis in COVID-19. *JAMA*. 2020;324:2548-2549.
- Ghannam M, Alshaer Q, Al-Chalabi M, Zakarna L, Robertson J, Manousakis G. Neurological involvement of coronavirus disease 2019: a systematic review. *J Neurol*. 2020;267:3135-3153.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683-690.
- Cugati S, Varma DD, Chen CS, Lee AW. Treatment options for central retinal artery occlusion. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:63-77.
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, Kaptein FHJ, van Paassen J, Stals MAM, Huisman MV, Endeman H. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
- Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421-1424.
- Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7:438-440.
- Levolger S, Bokkers RPH, Wille J, Kropman RHJ, de Vries JPM. Arterial thrombotic complications in COVID-19 patients. *J Vasc Surg Cases Innov Tech*. 2020;6:454-459.
- Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, Cereda M, Olivieri P, Brambilla AM, Staurengi G. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28:1290-1292.
- Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, Pittaluga S, Kleiner DE, Berger JS, Thomas S, Adler NM, Charytan DM, Gasmí B, Hochman JS, Reynolds HR. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: A case series. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100434.
- Colling ME, Kanthi Y. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. *Vasc Med*. 2020;25:471-478.
- Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363-374.
- McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro) Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res*. 2020;127:571-587.
- Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:2103-2109.
- Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, Raizada MK, Grant MB, Oudit GY. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126:1456-1474.
- Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:786-787.
- Yadav V, Chi L, Zhao R, Tourdot BE, Yalavarthi S, Jacobs BN, Banka A, Liao H, Koonse S, Anyanwu AC, Visovatti SH, Holinstat MA, Kahlenberg JM, Knight JS, Pinsky DJ, Kanthi Y. Ectonucleotidase tri(di)phosphohydrolase-1 (ENTPD-1) disrupts inflammasome/interleukin 1-driven venous thrombosis. *J Clin Invest*. 2019;129:2872-2877.
- Ali RA, Gandhi AA, Meng H, Yalavarthi S, Vreede AP, Estes SK, Palmer OR, Bockenstedt PL, Pinsky DJ, Greve JM, Diaz JA, Kanthi Y, Knight JS. Adenosine receptor agonism protects against NETosis and thrombosis in antiphospholipid syndrome. *Nat Commun*. 2019;10:1916.
- Chang JC. Acute Respiratory Distress Syndrome as an Organ Phenotype of Vascular Microthrombotic Disease: Based on Hemostatic Theory and Endothelial Molecular Pathogenesis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2019;25:1076029619887437.
- van der Poll T, Herwald H. The coagulation system and its function in early immune defense. *Thromb Haemost*. 2014;112:640-648.
- Lefrançois E, Mallavia B, Zhuo H, Calfee CS, Looney MR. Maladaptive role of neutrophil extracellular traps in pathogen-induced lung injury. *JCI Insight*. 2018;3:e98178.
- Benito-Pascual B, Gegúndez JA, Díaz-Valle D, Arriola-Villalobos P, Carreño E, Culebras E, Rodríguez-Avial I, Benitez-Del-Castillo JM. Panuveitis and Optic Neuritis as a Possible Initial Presentation of the Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28:922-925.
- Bagheri M, Jafari A, Jafari S. Orbital apex syndrome in COVID-19 patient, a case report. *Vis J Emerg Med*. 2021;23:101006.
- Ucar F, Cetinkaya S. Central retinal artery occlusion in a patient who contracted COVID-19 and review of similar cases. *BMJ Case Rep*. 2021;14:e244181.
- Been Sayeed SKJ, Chandra Das S, Mahmud R, Moniruzzaman M, Rahman MM. Acute Ischemic Stroke With Central Retinal Artery Occlusion as a Rare Presentation of COVID-19 Disease. *Cureus*. 2021;13:e17469.
- Ozsaygılı C, Bayram N, Ozdemir H. Cilioretinal artery occlusion with paracentral acute middle maculopathy associated with COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69:1956-1959.