

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Akių pakenkimas COVID – 19 infekcija sergančiam ligoniui**

**Eye Damage in a Patient with COVID-19**

**Aušrinė Miliauskaitė, VI kursas, 10 gr.**

**Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika**

Darbo vadovas

**Doc. Dr. Saulius Galgauskas**

Katedros arba Klinikos vadovas

**Prof. Dr. Eugenijus Lesinskas**

2022-03-24

Studento elektroninio pašto adresas: [ausrine.miliauskaite@mf.stud.vu.lt](mailto:ausrine.miliauskaite@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

Darbo tikslas – apžvelgti, susisteminti ir įvertinti mokslinėje literatūroje publikuotus straipsnius, aprašančius SARS-CoV-2 viruso sukeltos COVID-19 ligos bei jos gydymo sąlygotus akių pažeidimus ir viruso gebėjimą patekti į organizmą per akis, apibendrinti tyrimų rezultatus bei pateikti visuomenei aktualią informaciją apie galimas SARS-CoV-2 viruso sąsajas su akių pakenkimu.

Taikyta mokslinės literatūros apžvalga bei analizė, naudojantis Medline (PubMed) ir Google Scholar duomenų bazėmis. Publikacijos buvo atrenkamos naudojantis šiais raktiniais žodžiais: COVID-19, SARS-CoV-2, akių pakenkimas.

Koronavirusų spyglio baltymas geba jungtis prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2, kuris įvairiuose organuose, tarp jų ir akyse, veikia lyg vartai viruso patekimui. Virusas akyse tiesiogiai ir netiesiogiai gali sukelti tokias ligas kaip konjunktyvitas, keratokonjunktyvitas, episkleritas, uveitas, mukormikozė, ūmus ragenos transplantato atmetimas, akiduobės celiulitas, Adie vyzdys, Miller Fisher sindromas, optinis perineuritas ir kitos neurooftalminės komplikacijos. Dažniausias COVID-19 sąlygotas akių simptomas – akių sausumas, dažniausia akių liga – konjunktyvitas. Virusas gali į akis patekti įvairiais būdais: oro lašelinio, aerosolinio, rankų-akių kontakto metu, nozokomialiniu, retrogradiniu bei iš kraujo. Iš akių virusas gali patekti į kitas organizmo dalis.

Kadangi gydytojai oftalmologai retai tiesiogiai įtraukiami į COVID-19 ligonių gydymą, su šiais ligoniais dirbantiems sveikatos priežiūros specialistams svarbu mokėti greitai atpažinti akių pakenkimus, kad laiku būtų paskirtas tinkamas gydymas. Be to, būtina tinkama akių apsauga dėl galimybės virusui ne tik užkrėsti akis, bet ir per jas plisti.

**Raktažodžiai.** COVID-19, SARS-CoV-2, akių pakenkimas.

## SUMMARY

The aim of this paper is to review, systemize and evaluate articles, published in scientific literature, describing COVID-19 disease and its treatment-related eye damage, to summarize results and to provide an important and relevant information about SARS-CoV-2 virus and its interface with human's eye.

Scientific literature research was applied, using Medline(Pubmed) and Google Scholar data bases. Papers were selected using keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ophthalmic manifestations.

Coronaviruses' spike protein has the ability to bind an Angiotenzin converting enzyme 2 which is located in various organs (eyes included) and acts like gates for a virus to get inside the cell. Virus can directly or indirectly cause conjunctivitis, keratoconjunctivitis, episcleritis, uveitis, mucormycosis, acute corneal transplant rejection, orbital cellulitis, Adie's pupil, Miller Fisher syndrome, optic perineuritis and other neurophthalmic complications. The most common COVID-19 related eye symptom – eye dryness, the most common disease – conjunctivitis. Virus can get into the eye in various ways: by droplets transmission, aerosol transmission, hand to eye contact, nosocomial, retrograde and blood borne transmission. From the eye, the virus can get into the other parts of the body.

Since ophthalmologists rarely are directly involved into the treatment of COVID-19, it is important for directly involved health care providers to properly recognize eye damage, so that appropriate treatment would be prescribed. In addition, it is very important to use eye protection, since there is a possibility for a virus not only to cause eye disease, but also to get into deeper parts of the body through the eye.

**Keywords.** COVID-19, SARS-CoV-2, ophthalmic manifestations.

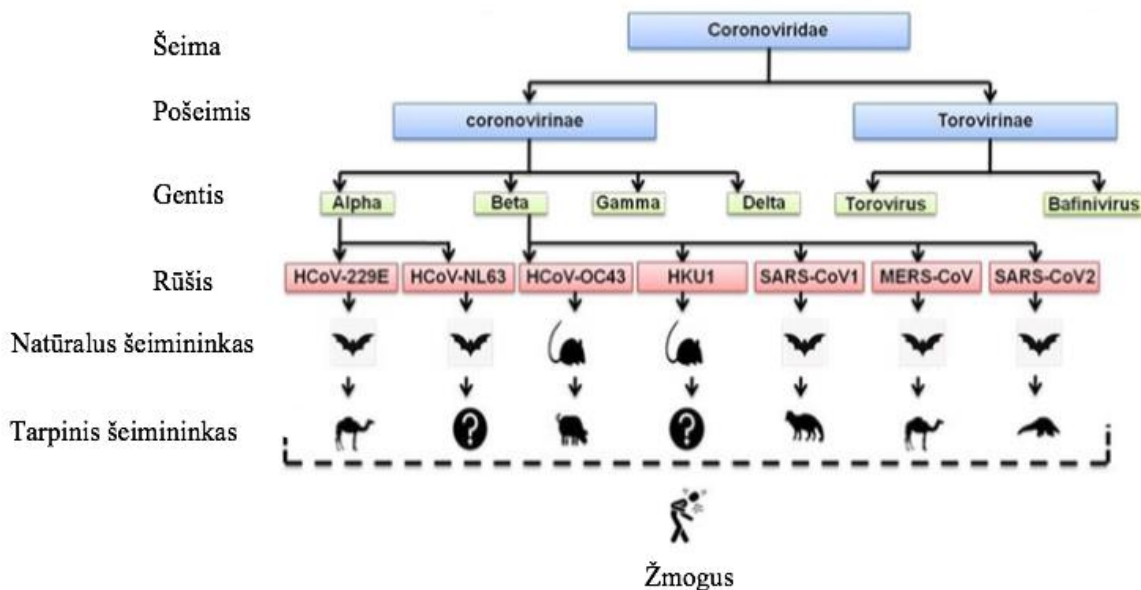
## LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Taikyta mokslinės literatūros apžvalga bei analizė, naudojantis Medline (PubMed) ir Google Scholar duomenų bazėmis. Publikacijos buvo atrinkamos naudojantis šiais raktiniais žodžiais: COVID-19, SARS-CoV-2, akių pakenkimas. Į šią literatūros apžvalgą įtrauktos publikacijos, išspausdintos anglų kalba, kurių pavadinimas, santraukos ar reikšminiai žodžiai nurodė, jog tyrimas atitinka įtraukimo kriterijus. Buvo peržiūrėtos gautų viso teksto straipsnių nuorodos ir įtraukti tinkami straipsniai. Iš viso atrinkta ir į šią apžvalgą įtraukta 50 publikacijų.

## ĮVADAS

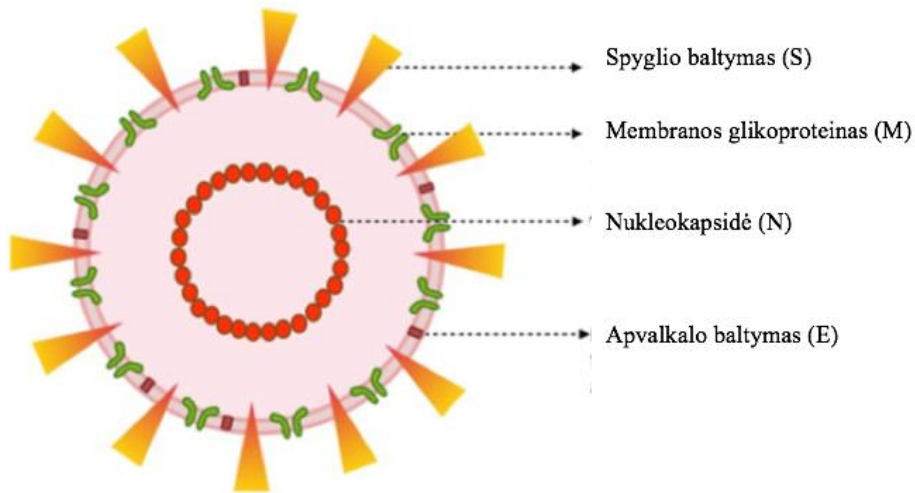
Dėl SARS-CoV-2 viruso sukeltos COVID-19 ligos pasaulis pasikeitė neatpažįstamai. 2019-ųjų metų pabaigoje Wuhan miestelyje Kinijoje pirmą kartą aptikta COVID-19 liga netrukus tapo pasauline pandemija, per pirmuosius metus nusinešusi net 1,4 milijono gyvybių. 2021 metų rugsėjo mėnesį šis skaičius buvo išaugęs iki 5 milijonų [1]. Nors žinoma, jog pagrindinis viruso taikinytis yra plaučiai [2], jis pažeidžia ir kitus organus, tarp jų ir akis.

Koronavirusai priklauso *Coronavirinae* pošeimiui, *Coronaviridae* šeimai. Egzistuoja keturios gentys: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gamacoronavirus* ir *Deltacoronavirus*. Šiuo metu žinomi iš viso septyni šios šeimos virusai, galintys žmogui sukelti ligą.[33] (1 pav.)



Koronavirusai – apvalkalą turintys vienos teigiamos grandinės RNR virusai, turintys didžiausią genomą iš visų RNR virusų (26–32 KB bp) [3]. Per du pastaruosius dešimtmečius koronavirusai iš Betacoronavirinae genties sukėlė keletą emideminių ir pandeminių ligų protrūkių. Žinoma, jog šie virusai yra perduodami gyvūnų, žmogus – antrinis pernešėjas. [4]

SARS-CoV-2 yra kapsulę turintis vienos teigiamos grandinės RNR virusas, priklausantis *Coronaviridae* šeimai. Palyginti su kitais *Coronaviridae* šeimos virusais, SARS-CoV-2 virusui būdingas didesnis užkrečiamumas. Virusų tropizmas – gebėjimas infekuoti ląstelę - daugiausiai priklauso nuo S (spyglio) baltymo prisijungimo prie AKF2 (angiotenziną konvertuojančio fermento 2), specifinio receptoriaus, esančio ant šeimininko ląstelių. [4,33] (2 pav.)



2 paveikslas

S baltymas nulemia ir koronavirusams būdingą ypatingą struktūrą, primenančią karališką karūną (lot. *corona* – karūna). Kiti svarbūs koronaviruso struktūriniai baltymai – membranos glikoproteinas (M), nukleokapsidė (N) ir apvalkalo baltymas (E) – sąveikaudami tarpusavyje dalyvauja viruso replikacijoje ir transkripcijoje infekuotos ląstelės viduje. [5]

Koronavirusų S baltymo receptorių AKF2 yra fermentas, renino-angiotenzino-aldosterono sistemos dalis, kuri per skysčių ir elektrolitų homeostazę reguliuoja kraujo spaudimą. AKF2 mažais kiekiais randamas kraujotakoje, didžioji jo dalis lokalizuota įvairių organų endotelio ląstelėse. Daugiausia AKF2 fermento randama lygiuosiuose viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų raumenyse. [7]

AKF2 receptorių buvimas žmogaus akyje lemia tai, kad virusas gali į organizmą patekti ne tik per kvėpavimo sistemą, bet ir pro akis[8]. Jau pandemijos pradžioje buvo paskelbta atveju, kai konjunktyvitas buvo pirmasis ir vienintelis ligos klinikinis požymis.[9] Tai paskatino atkreipti dėmesį į tai, kad COVID-19 pacientų akys gali būti viruso pakenkiamos ne tik paviršiuje, kur galimai turi kontaktą su virusu, bet ir gilesniuose akies sluoksniuose. [1]

Jau nuo pandemijos pradžios buvo intensyviai ieškoma efektyvių infekcijos kontrolės būdų, kurie turėjo ne tik neigiamų socioekonominių pasėkmių, bet ir sukėlė naujų visuomenės sveikatos problemų. COVID-19 ligos gydymui taikyti antimaliariniai vaistai chlorokvinas ir hidroksichlorokvinas yra toksiški tinklainei. Gliukokortikoidai, kurie gali būti naudojami sunkios COVID-19 ligos atveju, sietini su padidėjusiu akispūdžiu bei endogeniniu endoftalmitu [10]. Akių pažeidimų padaugėjo ir dėl netiesioginių ligos sukeltų priežasčių, tokių kaip suprastėjęs sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumas bei dažnesnės traumos namuose, nes dėl karantino juose praleidžiama žymiai daugiau laiko. [9]

Kadangi gydytojai oftalmologai retai tiesiogiai įtraukiami į COVID-19 ligonių gydymą, su šiais ligoniais dirbantiems sveikatos priežiūros specialistams svarbu mokėti greitai atpažinti akių pakenkimus, kad laiku būtų paskirtas tinkamas gydymas.

Darbo tikslas – apžvelgti straipsnius, aprašančius SARS-CoV-2 viruso sukeltos COVID-19 ligos bei jos gydymo sąlygotus akių pažeidimus ir viruso gebėjimą patekti į organizmą per akis, apibendrinti tyrimų rezultatus bei pateikti visuomenei aktualią informaciją apie galimas SARS-CoV-2 viruso sąsajas su akių pakenkimu.

Uždaviniai:

1. Remiantis moksline literatūra paaiškinti, kaip SARS-CoV-2 virusas geba patekti į organizmą pro akis bei sukelti akių ligas;
2. Įvardyti būdus, kuriais virusas gali patekti į akis;
3. Įvardyti akių problemas, sąlygotas COVID-19 pandemijos;
4. Susistemintai pateikti galimus akių pakenkimus, sąlygotus COVID-19 ligos;

## KLINIKINIS LIGOS AR BŪKLĖS APRAŠYMAS

Per COVID-19 pandemiją didžiausias dėmesys buvo skiriamas ligos atvejams, susijusiems su SARS-CoV-2 virusu, jo perdavimo keliais, prevencija, simptomais, ankstyva diagnostika ir gydymu. Viena dažniausių ir sunkiausių ligos komplikacijų yra intersticinė pneumonija, sukianti ūmaus respiracinio distreso sindromą (ŪRDS), kuris gydomas reanimacijos skyriuje. Todėl didžiausias dėmesys skiriamas simptomams, susijusiems su kvėpavimo takų infekcija, tokiems kaip kosulys, dispnėja ir karščiavimas. Infekciją rodyti gali ir kiti charakteringi simptomai, tokie kaip uoslės ir skonio praradimas. Jie ypatingai svarbūs ankstyvai ligos diagnostikai, kadangi gali pasireikšti pirmieji ar net būti vieninteliai simptomai pacientams, sergantiems lengva ligos forma. [10]

SARS-CoV-2 virusas organizmo veiklą sutrikdo įvairiais būdais. Visų pirma, jis geba jungtis prie AKF2 receptoriaus ir tokiu būdu patekti į ląstelę, joje daugintis bei sukelti infekciją. Antra, virusas inhibuoja hemo sintezę konkuruodamas su geležimi jungiantis prie baltymo porfirino. Trečia, virusas geba sukelti įgimto imuniteto atsaką su didžiule uždegiminių mediatorių produkcija ir DNR replikacijos disreguliacija, kuri aktyvuoja apoptozės mechanizmus. Pagrindiniai viruso taikiniai yra viršutinių kvėpavimo takų epitelio ląstelės ir pneumocitai. Dėl to charakteringas COVID-19 ligos pasireiškimas yra abipusė intersticinė pneumonija su difuziniu alveolių pažeidimu ir pirmine plautine hipertenzija. Tačiau AKF2 receptorių turi ir kiti ląstelių tipai, pavyzdžiui, endotelio ląstelės - tai lemia platų spektrą viruso sukeltamų komplikacijų. [11]

Vyresnis amžius ir gretutinės lėtinės ligos, tokios kaip diabetas, hipertenzija ir kitos širdies ir kraujagyslių ligos, onkologiniai susirgimai ir imuninės ligos priklauso rizikos faktoriams, lemiantiems sunkesnę infekcijos eigą bei įvairių organų sistemų pažeidimą. [12]

SARS-CoV-2 virusas siejamas su įvairia širdies ir kraujagyslių ligų patologija ir tai dažnai būna ligonių mirties priežastis. Sergant COVID-19 liga gali išsivystyti miokarditas, ūmus miokardo infarktas, trombembolija, DIK (diseminuota intravaskulinė koaguliacija). Vis dėlto dar nėra visiškai aišku, ar širdies ir kraujagyslių sistemos sutrikimai COVID-19 pacientams pasireiškia dėl tiesioginio viruso poveikio, ar labiau yra jau prieš susergant buvusių būklių paūmėjimas. Nepaisant kai kurių unikalių SARS-CoV-2 viruso savybių, histologiškai viruso sukeltami pažeidimai organizmo audiniuose yra labai panašūs į kitų virusų. Todėl reikalingi

tolesni išsamesni tyrimai nustatyti konkrečią SARS-CoV-2 viruso funkciją sukeltą įvairius pažeidimus. [13]

Įrodyta, jog prie šeimininko AKF2 receptorių jungiasi koronaviruso baltymas S. Be to, virusas „įdarbina“ transmembraninę serino proteazę 2 (TMPRSS2), kad ji paruoštų S baltymą ir taip įgalintų susiliesti viruso ir šeimininko ląstelių membranas ir virusui patekti į ląstelę.

Virusas iš pradžių kaip inkarą prisitvirtinimui prie AKF2 receptoriaus ir TMPRSS2 panaudoja heparino sulfato proteoglikanus. Ląstelės paviršiuje esanti proteazė TMPRSS2 proteolitinio skaidymo būdu paruošia S baltymą, esantį viruso paviršiuje, sąveikai su AKF2 receptoriais. AKF2 receptorių yra akies ragenoje, junginės epitelyje, tinklainėje ir gyslainėje [14]. Virusas, patekęs į akies audinių ląsteles galiausiai patenka į sisteminę kraujotaką, kai yra pakankamas jo kiekis ir neužtenka antimikrobinių medžiagų akies paviršiuje. Kitos hipotezės teigia, jog virusas į plaučius iš akies patenka per anatomiškai juos jungiantį *ductus nasolacimalis*. SARS-CoV-2, keliaudamas per šį lataką, pakartotinai užkrečia jo epitelio ląsteles ir jose replikuojasi arba keliauja nesireplikuodamas, nešamas epitelio plaukelių. [15]

Nors daugiausiai minėti receptoriai ir viruso patekimas pro juos ištirtas kvėpavimo sistemoje, akis, kaip potencialūs vartai infekcijos patekimui [16], irgi yra labai svarbi, kadangi akių gleivinė turi nuolatinę sąveiką su išorine aplinka, be to, akių neapsaugo populiariausia COVID-19 ligos prevencijos priemonė – medicininės kaukės bei respiratoriai. Virusų patekimo į organizmą galimybė per akis neturėtų būti ignoruojama, o rankų-akių kontaktas turėtų būti vengiamas, rekomenduojama su COVID-19 pacientais sveikatos priežiūros darbuotojų akių apsauga. Vis dėlto reikalingi išsamūs palyginamieji tyrimai, kad būtų galima tiksliai nustatyti akių apsaugos efektyvumą. [17]

Neabejotinai pažeidžiamiausia yra akies paviršinė dalis. Dažniausia COVID-19 ligos raiška akyje – konjunktyvitas, iš viso pasireiškiantis 1,1% lengvos eigos ir 3% sunkios eigos atvejų. Su konjunktyvitu susiję simptomai – junginės hiperemija, svetimkūnio pojūtis, junginės paburkimas (chemozė) bei ašarojimas. Iššūkių kyla diferencijuojant COVID-19 sukeltą konjunktyvitą nuo kitos kilmės konjunktyvito. Nors įmanoma atlikti tikrojo laiko PGR tyrimą iš ašarų ir junginės išskyrų, tačiau virusas šioje medžiagoje aptinkamas žymiai rečiau, nei ėminyje iš nosiaryklės (atitinkamai 16,7% ir 91,7% COVID-19 sergančiųjų su akių pakenkimu populiacijoje). [18] Virusas akies paviršiuje gali būti aptinkamas net ir nesant akies pažeidimo simptomų, todėl COVID-19 eroje atliekant paciento akių apžiūrą sveikatos priežiūros specialistai



turi būti budrūs ir vengti kontakto su akių gleivine. [1] Be konjunktyvito, literatūroje esama aprašyta ir keratokonjunktyvito [19] bei episklerito atvejų [20]. Pažymėtina, jog SARS-CoV-2 infekcija gali sutrikdyti akies paviršiaus imuninės sistemos funkciją. Paskelbta atvejų, kai COVID-19 pacientui įvyko ūmi ragenos transplantato atmetimo reakcija. [21]

COVID-19 akies obuolį pažeidžia rečiau, tačiau tokių atvejų pasitaiko, ypač tarp pacientų, turinčių gretutinių sisteminių ligų bei gaunančių imunosupresinį gydymą. Pažymėtina, jog prasidėjus pandemijai, ypač padaugėjo mukormikozės – grybelinės infekcijos, dažniausiai pažeidžiančios nosį, akiduobę ir galvos smegenų dangalą - atvejų. [22]

Dažniausiai COVID-19 pacientams pasreiškiantys akių simptomai yra akių sausumas, svetimkūnio pojūtis, akių paraudimas, ašarojimas, niežulys, akių skausmas bei išskyros. Mechanizmas, lemiantis svetimkūnio pojūtį bei akių sausumą nėra aiškus ir su virusu tiesiogiai gali būti nesusijęs. [23] Tačiau neabejotina, jog padažnėjusi akių sausumo problema pandemijos metu kilo dėl medicininių veido kaukių dėvėjimo. Dėl jų žmogui kvėpuojant į viršų link akių kyla šiltas oras, kuris skatina ašarų plėvelės garavimą. [24] Asmenims, linkusiems į akių sausumą ar turintiems silpnesnę ašarų plėvelę ši problema pandemijos metu ypač suintensyvėjo. Šią problemą pablogino ir pandemijos metu suprastėjęs prieinamumas prie simptomus mažinančių medikamentų bei sveikatos priežiūros paslaugų [25]. Be to, prisidėjo ir tai, kad pandemijos metu ženkliai daugiau laiko žmonės praleido prie ekranų: žiūrint į ekraną yra rečiau mirksima, todėl akys sausėja.

## LIGOS MECHANIZMAI IR PATOLOGIJA, GYDYMO METODAI

Per 2019-ųjų koronaviruso ligos (COVID-19) pandemiją atsirado daugybė publikacijų, aprašančių akių pakenkimą pacientams, sergantiems SARS-CoV-2 viruso sukeliama liga [26,27].

Dažniausia akių liga tarp COVID-19 sergančių pacientų yra konjunktyvitas. Jį gali sukelti virusai, tokie kaip *Herpes simplex*, bakterijos – stafilokokai, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, tačiau konjunktyvitas gali būti ir tiesiogiai sukeltas SARS-CoV-2 viruso. Konjunktyvitas gali būti ir pati pirmoji viruso raiška organizme. COVID-19 pandemijos laikais oftalmologai, pastebėję akių pažeidimus, ypač konjunktyvitą, turėtų neatmesti galimybes, jog jie

sukelti būtent SARS-CoV-2, ypač jei kartu reiškiasi ir respiraciniai ligos simptomai ar karščiavimas. [1]

Tikėtina, jog konjunktyvito dažnumą lemia didelis AKFII receptorių, prie kurių virusas geba tvirtintis, kiekis junginėje. [21]

Konjunktyvitas, kaip vienintelis COVID-19 ligos simptomas, pasireiškia retai. [28] SARS-CoV-2 viruso sukeltas konjunktyvitas kliniškai pasireiškia taip pat, kaip ir sukeltas kitų virusų. Pacientams pasireiškia junginės tinimas, perteklinis ašarojimas, vokų edema, niežulys ir fotofobija. SARS-CoV-2 sukeltas konjunktyvitas paprastai nesikomplikuoja ir dažniausiai išnyksta savaime po kelių dienų be specifinio gydymo.

Konjunktyvitas dažniau pasireiškia pacientams su sunkiais respiraciniais simptomais[29].

SARS-CoV-2 junginėje gali išgyventi net ir nesant konjunktyvito požymių. Literatūroje paskelbta tiek ūmaus, tiek lėtinio konjunktyvito atvejų, sergant COVID-19 liga. Dažniau konjunktyvitas pasireiškia vyrams, nei moterims.[30]

Junginės hiperemija - pagrindinis simptomas tarp COVID-19 teigiamų pacientų, kuriems pasireiškia konjunktyvitas.[31] Wu ir kt. atlikta studija parodė, jog leukocitozė ir neutrofilija, prokalcinino bei CRB, LDH yra susiję su padidėjusia konjunktyvito simptomų rizika. [32]

Gebėjimas užkrėsti per akis: Nors COVID-19 kaip konjunktyvitas reiškiasi retai, tačiau viruso genomo aptikimas ašarose parodo, jog virusas gali sukelti ligą akims ir netgi pro akis patekti į organizmą kaip pro vartus. Kadangi junginė yra su aplinka kontaktuojanti gleivinės struktūra, ji yra imli infekcinėms dalelėms iš oro ar paviršių, glaudaus kontakto su sergančiuoju metu. Tai pagrindžia ir faktas, jog keratokonjunktyvitą bei konjunktyvitą sukelia ir kiti respiraciniai virusai, tokie kaip paukščių gripo virusas.

Lentelėje nr. 1 pateikiama apibendrinta informacija apie galimus viruso patekimo būdus į akis.[33]

1 lentelė

Viruso patekimo būdai į akį	Mechaznizmas	Pastabos
Oro lašelinis	Virusas į aplinką(ora) patenka lašeliuose, infekuotam žmogui kosint/čiaudint →inokuliuoja į akies gleivinės paviršių	Sukeliama vietinė infekcija arba virusas tiesiogiai pateka į ašarų

Aerozolinis	Virusas plinta aeroliniu būdu (per orą su dalelėmis) → inokuliuoja į akies gleivinės paviršių	lataką bei pasiekia kvėpavimo takus
Rankų-akių kontaktas	Užkrečiama po rankų kontakto su užkrėstais paviršiais → delnų sąlytis su akies gleivine	
Nozokomialinis	Naudojant įvairius medicininius prietaisus, ypač oftalmologijoje – gonioskopija, tonometrija ir t.t., kur galimas sąlytis su akies gleivine	
Retrogradinis	Viremija nosiaryklėje → sekreto refliuksas → virusas patenka į ašarų lataką → pasiekia akies gleivinę	Atvirkštinis viruso patekimo būdas iš viršutinių kvėpavimo takų
Iš kraujo	Virusas bei išskiriami citokinai gali patekti į kraują ir būti pernešami į akį	Viremija

Keratokonjunktyvitas taip pat gali būti vienintelė COVID-19 ligos išraiška organizme, nors dažniau reiškiasi kartu su sisteminiais simptomais. Nėra nustatyta jokios koreliacijos tarp COVID-19 ligos sunkumo ir akių simptomų. Tačiau nustatyti rizikos faktoriai, lemiantys dažnesnį akių simptomų pasireišimą: dažnas akių lietimasis rankomis, amžius didesnis nei 60 metų, imunosupresinė būklė, nosies-ašarų latakų struktūriniai pokyčiai, užsiėminėjimas plaukimu bei darbas sveikatos priežiūros įstaigose. [34]

Literatūroje episkleritas aprašomas kaip įvairių virusinių infekcijų – Ebola, *Herpes zoster*, hepatito C – išraiška akyse, nors dažniausiai šios ligos kilmė – idiopatinė. Episklerito atvejų publikuota ir COVID-19 sergantiesiems. [35] Turint omenyje, jog episklerito patogenezėje svarbų vaidmenį vaidina imunovaskuliniai procesai, kurie pasireiškia sergant COVID-19, galima daryti prielaidą, jog šių dviejų ligų koegzistavimas yra daugiau nei sutapimas.

COVID-19 – multisisteminė liga, turinti kompleksinę sąveiką su prieš ją jau egzistavusiomis organizmo būklėmis bei netiesiogiai sutrikdanti imuniteto reguliavimą.

Neįprastai dažnai įvyksta inkstų ar kasos transplantatų atmetimas pacientams su COVID infekcija.[36]

Vis dėlto, imuninio atsako aktyvacija ragenos transplantato atveju dėl COVID-19 infekcijos yra mažai tikėtina, nes žmogaus ragenai būdingas fenomenas, vadinamas imunine privilegija - akis yra pajėgi kontroliuoti imuninį atsaką ir riboti imuniteto reakcijas, kad apsaugotų nuo pažeidimo ir apakimo.[37] Intraokulinė aplinka imuniteto atžvilgiu yra unikali, kadangi joje yra imunosupresinių faktorių, inhibuojančių imunokompetentinių ląstelių veiklą. [38]Dėl to ragenos transplantato atmetimas, paskatintas COVID-19 infekcijos yra mažai tikėtinas, tačiau literatūroje paskelbtų tokių atvejų yra. [36]

Nėra aišku, ar literatūroje aprašyti klininiai COVID-19 pacientų orbitos infekcijos atvejai yra tik sutapimas, ar tiesiogiai susiję su COVID-19 infekcija, vis dėlto tam tikri veiksniai leidžia daryti prielaidą, jog COVID-19 vaidina svarbų vaidmenį šios lokalizacijos infekcijos patogenezėje. Visų pirma, viršutinių kvėpavimo takų infekcija sutrikdo mukociliarinį klirenšą, sukelia sinusų obstrukciją ir taip didina antrinės bakterinės infekcijos riziką.[39]

Kadangi AKFII receptoriai randami ne tik akies paviršiuje, bet ir gilesnėse jos struktūrose, SARS-CoV-2 virusas pažeidimus gali sukelti ir jose, tarp jų yra ir uogena.[40]

Optinė koherentinė tomografija (OCT) – neinvazyvus vaizdinis tyrimas, leidžiantis aptikti subklinikinius tinklainės pokyčius sergant įvairiomis sisteminėmis ligomis, tokiomis kaip cukrinis diabetes, Parkinsono liga, Alsheimerio liga bei daugeliu virusinių infekcijų. Tyrime, atliktame Marinho ir kt., OCT atlikta 12- ai suaugusiųjų, infekuotų SARS-CoV-2, 25-69 m., 11-33 dienos nuo simptomų pradžios. Visiems pacientams pasireiškė karščiavimas, astenija, dispnėja, vienuolikai iš jų – anosmija. Visų tirtų pacientų akyse aptiktos hiperreflektyvios zonos ganglinių ląstelių ir vidiniame tinkliniame sluoksniuose, keturiems pacientams apžiūrint akies dugną aptiktos vatos kamuolio pavidalo dėmės bei mikrohemoragijos. Tiriamųjų regos aštrumas bei vyzdžio refleksas buvo normalūs, intraokulinio uždegimo požymių neaptikta. [41]

Rinoorbitocerebrinė mukormikozė (ROCM)– reta, invazyvi oportunistinė infekcija, sukeliamą *Phycomyces* klasės grybelių. Įkvėpus grybelio sporų, pirmiausia kolonizuojama nosies bei jos sinusų gleivinė. Toliau infekcija plinta į gretimus sinusus - *sinus cavernosus*, *sinus sphenoidalis*, orbitas, kol galiausiai pasiekia smegenis. Specifinis infekcijos kliniškinis bruožas – audinių nekrozė, kuri pasireiškia kaip tamsūs nekrotiniai židiniai burnos ir nosies ertmėse. Grybelio hifai geba prasiskverbti į kraujagysles, jei jų endotelis yra imlus, o tai

lemia tokios būklės kaip hiperglikemija, ketoacidozė bei neutropenija. Prasiskverbimas į kraujagysles sąlygoja endotelio pažeidimą, lokalias kraujosrūvas, trombozes, nekrozes bei greitą grybelio diseminaciją. 2021 metais buvo sukurta sąvoka su COVID-19 asocijuota mukormikozė (CAM, *COVID-19-associated mucormycosis*), susijusi su COVID-19 liga bei gretutinėmis lėtinėmis ligomis. Daugiau nei 80% CAM pacientų atvejų nustatytas prastai kontroliuojamas cukrinis diabetas, antra pagal dažnumą gretutinė šių pacientų diagnozė – arterinė hipertenzija. COVID-19 ligos gydymas gliukokortikoidais (GKK) – vienas pagrindinių rizikos faktorių, didinančių mukormikozės riziką, kadangi GKK didina gliukozės kiekį kraujyje bei sutrikdo leukocitų funkciją. CAM dažnai pažeidžia akis, dažniausi akių simptomai – ptozė, regėjimo praradimas, visiška oftalmoplegija. Ligos gydymas gan agresyvus - chirurginis debridementas ir priešgrybiniai vaistai su amfotericinu B. Todėl labai svarbu laiku atpažinti ROCM COVID-19 pacientams su sinusito simptomais, ypač tiems, kurie turi gretutinių ligų bei tiems, kurie buvo gydomi GKK. [42]

Su COVID-19 infekcija siejamas ir Miller Fisher sindromas, reta Guillain-Barré sindromo variacija (1-7 % visų atvejų). Nustatyta, jog sindromas gali pasireikšti praėjus maždaug dviem savaitėms nuo respiracinių simptomų atsiradimo. Guillain-Barré sindromas – autoimuninė uždegiminė polineuropatija, pasireiškianti kylančiu sensomotoriniu deficitu. Dar 1859 metais pastebėta, jog sindromas atsiranda kaip tam tikrų bakterinių ar virusinių infekcijų komplikacija. Svarbiausias sindromo etiologinis veiksnys – molekulinė mimikrija, lemianti tai, kad paties šeimininko imuninė sistema sukelia mielino dangalo irimą ir aksonų degeneraciją. Dažniausiai su sindromu susiję infekcijų sukėlėjai - *Campylobacter jejuni*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* ir Epšteino-Baro virusas. Miller-Fisher sindromui, kuris pirmą kartą buvo įvardintas 1956 m., būdinga simptomų triada – oftalmoplegija, ataksija, hiporefleksija. Literatūroje paskelbta tiek Guillain-Barré, tiek Miller Fisher sindromo, susijusių su COVID infekcija, atvejų. [43]

SARS-CoV-2 infekcija siejama su sisteminiu uždegiminiu atsaku bei hiperkoaguliacine būkle. Virusų gebėjimas jungtis prie kraujagyslių endotelio AKFII receptoriais siejamas su sisteminė endotelio disfunkcija ir hiperkoaguliacine būkle. Tai yra itin reikšminga akyse, kadangi svarbiausių akies kraujagyslių okliuzija gali sukelti rimtų komplikacijų. Paskelbta atvejų, kai COVID sergantys pacientai staciai prarado regėjimą.

Sheth ir kt. publikavo klinikinę tinklainės venos okliuzijos atvejį jaunam COVID tegiamam pacientui be jokių tam įtaką galinčių turėti gretutinių ligų – cukrinio diabeto, hipertenzijos, tuberkuliozės. [44] Vaskulito etiologija buvo atmesta, todėl buvo padaryta prielaida, jog tai - COVID-19 infekcijos sąlygota antrinė tinklainės venos okliuzija. Remiantis straipsnio publikavimo metu turėtomis žiniomis apie COVID-19, tinklainės vaskulitas galėjo būti sąlygotas dviejų priežasčių: tiesioginio virusų dalelių poveikio kraujagyslei arba po citokinų audros kilusios uždegiminės kaskados.

COVID pacientams pasireiškia ir neurooftalminės komplikacijos – optinis neuritas ir mielitas, išeminė optinė neuropatija, III ir IV galvinių nervų paralyžius [45,50].

Optinis perineuritas – uždegiminė orbitos liga, kai infekuojamas optinio nervo dangalas bei vyksta nespecifiška jo fibrozė. Dažniausiai etiologija nežinoma, bet gali kilti kaip komplikacija po sisteminių ligų. Ši neurooftalminė komplikacija gali atsirasti dėl sisteminio atsako į COVID infekciją, tačiau manoma, jog ją virusas gali sukelti ir tiesiogiai. [46]

Adie (toninis) vyzdys – būklė, daugiausiai pasireiškianti jaunoms moterims. Toniniam vyzdžiui būdinga parasimpatinių skaidulų denervacija, todėl – itin jautrus atsakas cholinerginiams agonistams (pilocarpinui). Būklę gali sukelti įvairios ligos, tokios kaip diabetas, onkologiniai ir virusiniai susirgimai. [47] Nustatyta, jog Adie sindromą gali sukelti tokie virusai kaip herpes zoster, varicella zoster, gripo virusas. Jie geba įsiskverbti į nervinę sistemą bei manoma, jog geba infekuoti *ganglion ciliare*. Žinoma, jog ir SARS-CoV-2 virusui būdingas neurotropizmas, tai puikiai atspindi tai, kad anosmija ar hiposmija yra labai dažnas šios infekcijos simptomas. Nors neatmetama galimybė, jog toninis vyzdys COVID pacientui tėra sutapimas, išlieka gan didelė tikimybė, kad tai yra poinfekcinio SARS-CoV-2 imuninio atsako pasekmė. [48]

Lentelėje nr. 2 apibendrintai pateikiami akių pakenkimai, kuriuos, literatūros duomenimis, gali sukelti SARS-CoV-2 virusas – įvardinamos oftalmologinės ligos, klinikiniai jų požymiai, gydymas bei išeitys. [49]

2 lentelė

Vieta	Pasireiškimas akyse/diagnozė	Klinikiniai radiniai akyse	Gydymas	Išeitys
Akies paviršius	Konjunktyvitas	Junginės hiperemija, epifora, chemozė, svetimkūnio pojūtis	Šalti kompresai, akies drėkikliai	Savaiminis pasveikimas/pilnas pasveikimas po gydymo
	Keratokonjunktyvitas	Akies skausmas, epifora, gleivingos išskyros, fotofobija, svetimkūnio pojūtis, voko eritema ir edema, blefarospazmas	Dirbtinės ašaros, ciklopleginiai akių lašai, akies tvarstis, vietiniai kortikosteroidai	Pilnas pasveikimas po gydymo
	Episkleritas	Epifora, svetimkūnio pojūtis, fotofobija, teigiamas fenilefrino balinimo testas	Dirbtinės ašaros, vietiniai kortikosteroidai	Pilnas pasveikimas po gydymo
	Ūmus ragenos transplantato atmetimas	akies skausmas, raudonumas, sumažėjęs regos aštrumas, edema, apimanti transplantatą	Iš naujo atliekama ragenos transplantacija	Pagerėjęs regos aštrumas, išnykę transplantato atmetimo požymiai
Akiduobė	Akiduobės celiulitas	Aplinkinė edema ir eritema, chemozė, proptozė, oftalmoplegija, paranasaliniai/subperi-ostiniai abscesai	Plataus veikimo spektro sisteminiai antibiotikai, endoskopinė sinusų operacija, abscesų drenažas	Išnykę akiduobės radiniai ir pagerėjęs akies judrumas
	Rino-orbitalinė mukormikozė	periorbitinė edema su audinių nekroze, ptozė, proptozė, junginės edema, oftalmoplegija, sumažėjęs regos aštrumas	Hiperglikemijos reguliavimas, sisteminiai priešgrybeliniai vaistai, endoskopinis sinusų debridementas, orbitos egzenteracija	Dažniausiai prastos. Aprašyta mirties atvejų
Uogena	Uveitas	Sumažėjęs regos aštrumas, priekinės	Peroralinis prednizolonas	Ryški optinė arofija

		kameros ląstelės, užpakalinės sinechijos, vitritas, regos nervo tinimas	didelėmis dozėmis, midriatikai, vietiniai steroidų lašai	
Tinklainė	Patologiniai pokyčiai OCT	Hiperreflektyvios zonos tinklainės ganglinių ląstelių ir vidiniame tinkliniame sluoksnyje	Literatūroje duomenų nėra	Literatūroje duomenų nėra
	Patologiniai pokyčiai akies dugno tyrime	Išeminiai pokyčiai(vatos pavidalo dėmės, mikrohemoragijos), makulos hemoragijos su kietais eksudatais	Literatūroje duomenų nėra	Literatūroje duomenų nėra
	Atipinė staigi tinklainės nekrozė, sukelta Varicella Zoster viruso	Sumažėjęs regos aštrumas, panuveitas, nekrotizuojantis retinitas	Intravitrealiniai antivirusiniai vaistai (Foscarnet) ir peroralinis valacikloviras	Ryškus matymo pagerėjimas
Neurooftalmologija	Miller Fisher sindromas	Oftalmoplegija, ataksija, arefleksija	Intraveninis imunoglobulinas	Pilnas pasveikimas po gydymo
	Galvinių nervų paralyžius	III, IV arba VI galvinių nervų paralyžius	Peroralinis prednizolonas ir intraveninis imunoglobulinas	Pilnas pasveikimas po gydymo/ liekamasis neurologinis deficitas
	Sunkioji miastenija	Diplopija, ptozė	Intraveninis imunoglobulinas ir peroralinis piridostigminas	Ryškus pagerėjimas po gydymo
	Optinis neuromielitas	Bilateralinis optinis neuritas (staigus regėjimo praradimas, papiloedema, santykinis aferentinis vyzdžio defektas)	Intraveninis metilprednizolonas, po to - peroralinis prednizonas, palaipsniui mažinant dozę	Ryškus pagerėjimas po gydymo
	Akinės arterijos okliuzija; centrinės tinklainės arterijos/venos okliuzija	Staigus regos praradimas, santykinis aferentinis vyzdžio defektas, išnykęs akomodacijos refleksas	Centrinės tinklainės venos okliuzijai – anti-VEGF injekcijos į stiklakūnį, sisteminiai	Ryškus pagerėjimas po gydymo



			antikoagulantai ir steroidai	
	Išeminė optinė neuropatija	Staigus neskausmingas regos praradimas	Aspirinas ir statinai antrinei prevencijai	Savaiminis pagerėjimas
	Adie vyzdys	Padidėjęs vyzdys, prastai reaguojantis į šviesą, cholinerginis hiperjautrumas	Peroralinis prednizolonas	Pilnas pasveikimas po gydymo

### IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. SARS-CoV-2 virusas gali patekti į žmogaus organizmą per akis, nes koronavirusų spyglio baltymas geba jungtis prie angiotenziną konvertuojančio fermento 2, kuris įvairiuose organuose, tarp jų ir akyse, veikia lyg vartai viruso patekimui.
2. Virusas į akis gali patekti oro lašeliniu, aerozoliniu būdu, rankų-akių kontakto metu, nozokomialiniu būdu, retrogradiškai iš nosiaryklės bei, esant viremijai, per kraują. Siekiant sumažinti viruso patekimo galimybę, rekomenduojama tinkama akių apsauga, medicininių instrumentų bei prietaisų dezinfekcija ir rankų-akių kontakto ribojimas.
3. COVID-19 pandemija sąlygojo prastesnę sveikatos priežiūros paslaugų prieinamumą, dažnesnes akių traumas namuose bei akių sausumą dėl ilgiau praleidžiamo laiko prie ekranų bei apsauginių veido kaukių nešiojimo. Rekomenduojama atsižvelgti į šiuos netiesioginius veiksnius, lemiančius dažnesnę akių pakenkimą COVID-19 pacientams.
4. COVID-19 gali sąlygoti įvairius akių pakenkimus, tokius kaip konjunktyvitas, keratokonjunktyvitas, episkleritas, ūmus ragenos transplantato atmetimas, akiduobės celiulitas, mukormikozė, uveitas, Miller Fisher sindromas, optinis neuromielitas, akinės arterijos okliuzija, išeminė optinė neuropatija bei Adie vyzdys. Kadangi gydytojai oftalmologai retai tiesiogiai įtraukiami į COVID-19 ligonių gydymą, su šiais ligoniais dirbantiems sveikatos priežiūros specialistams svarbu mokėti greitai atpažinti akių pakenkimus, kad laiku būtų paskirtas tinkamas gydymas.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lin TPH, Ko CN, Zheng K, et al. COVID-19: Update on Its Ocular Involvements, and Complications From Its Treatments and Vaccinations. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 2021;10(6):521–529.
2. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nature Medicine* 2020;26(7):1017-1032.
3. BONTZOS G, GKIALA A, KARAKOSTA C, MALIOTIS N, DETORAKIS ET. COVID-19 in Ophthalmology. Current Disease Status and Challenges during Clinical Practice. *Maedica (Bucur)* 2021;16(4):668–80.
4. Abdul-Kadir M, Lim LT Human coronaviruses: ophthalmic manifestations *BMJ Open Ophthalmology* 2020;5:e000630.
5. Rosani U, del Vecchio C, Franchin E, Brun P, Ferrari S, Ponzin D, et al. Tracing the SARS-CoV-2 infection on the ocular surface: Overview and preliminary corneoscleral transcriptome sequencing. *Exp Eye Res* 2022;217:108975.
6. Kharel Sitaula R, Khatri A, Janani MK, Mandage R, Sadhu S, Madhavan HN, et al. Unfolding COVID-19: Lessons-in-Learning in Ophthalmology. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:2807–20.
7. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:594495.
8. Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology* 2020;9(2):85-87.
9. Leung EH, Fan J, Flynn HW, Albini TA. Ocular and Systemic Complications of COVID-19: Impact on Patients and Healthcare. *Clinical Ophthalmology* 2022;16:1-13.
10. Szczeńniak M, Brydak-Godowska J. SARS-CoV-2 and the Eyes: A Review of the Literature on Transmission, Detection, and Ocular Manifestations. *Med Sci Monit.* 2021 Sep 11;27:e931863.
11. Zhou L, Xu Z, Castiglione GM, Soiberman US, Eberhart CG, Duh EJ. ACE2 and TMPRSS2 are expressed on the human ocular surface, suggesting susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Ocul Surf.* 2020 Oct;18(4):537–44.
12. Mansueto G. COVID-19: Brief check through the pathologist's eye (autopsy archive). *Pathol Res Pract* 2020;216(11):153195.

13. Mansueto G, Niola M, Napoli C. Can COVID 2019 induce a specific cardiovascular damage or it exacerbates pre-existing cardiovascular diseases? *Pathol Res Pract* 2020;216(9):153086.
14. Nuzzi R, Carucci LL, Tripoli F. COVID-19 and ocular implications: an update. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection* 2020;10(1):20
15. Davis G, Li K, Thankam FG, Wilson DR, Agrawal DK. Ocular transmissibility of COVID-19: possibilities and perspectives. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 1–16.
16. La Distia Nora R, Putera I, Khalisha DF, Septiana I, Ridwan AS, Sitompul R. Are eyes the windows to COVID-19? Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Ophthalmol.* 2020 Sep 6;5(1):e000563
17. Byambasuren O, Beller E, Clark J, Collignon P, Glasziou P. The effect of eye protection on SARS-CoV-2 transmission: a systematic review. *Antimicrobial Resistance and Infection Control* 2021;10:156.
18. Lee YH, Kim YC, Shin JP. Characteristics of Ocular Manifestations of Patients with Coronavirus Disease 2019 in Daegu Province, Korea. *Journal of Korean Medical Science* 2020;35(35):e322.
19. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal Canadien D'Ophthalmologie* 2020;55(4):e125-e129.
20. Otaif W, Al Somali AI, Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. *American Journal of Ophthalmology Case Reports* 2020;20:100917.
21. Jin SX, Juthani V. Acute Corneal Endothelial Graft Rejection With Coinciding COVID-19 Infection. *Cornea.* 2020;10.1097/ICO.0000000000002556.
22. Mehta S, Pandey A. Rhino-Orbital Mucormycosis Associated With COVID-19. *Cureus* 2021;12(9):e10726.
23. 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 Mar;16(1):103–12.
24. Krolo I, Blazeka M, Merdzo I, Vrtar I, Sabol I, Vickovic I. Mask-Associated Dry Eye During COVID-19 Pandemic-How Face Masks Contribute to Dry Eye Disease Symptoms. *Medical Archives.* 2021;75(2):144.
25. Szczeńśniak M, Brydak-Godowska J. SARS-CoV-2 and the Eyes: A Review of the Literature on Transmission, Detection, and Ocular Manifestations. *Med Sci Monit*

2021;27:e931863-1-e931863-10.

26. Dos Santos Martins TG, Dos Santos Martins DG, Dos Santos Martins TG, Marinho P, Schor P. COVID 19 repercussions in ophthalmology: a narrative review. *Sao Paulo Med J.* 2021;139(5):535-542.
27. Jin YP, Trope GE, El-Defrawy S, Liu EY, Buys YM. Ophthalmology-focused publications and findings on COVID-19: A systematic review. *Eur J Ophthalmol.* 2021 Jul;31(4):1677–87.
28. Mohammad Alrawashdeh H, Al Zubi K, Abdulmannan DM, Al-Habahbeh O, Abu-Ismaïl L. Conjunctivitis as the only sign and symptom of COVID-19: A case report and review of literature. *Qatar Med J.* 2021;2021(2):31
29. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):575–8
30. Al-Namaeh M. COVID-19 and conjunctivitis: a meta-analysis. *Ther Adv Ophthalmol.* 2021 Dec;13:25158414211003370
31. Ling XC, Kang EY-C, Lin J-Y, Chen H-C, Lai C-C, Ma DH-K, et al. Ocular manifestation, comorbidities, and detection of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 from conjunctiva in coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Taiwan J Ophthalmol.* 2020 Sep;10(3):153–66.
32. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020 May 1;138(5):575–8.
33. Kharel Sitaula R, Khatri A, Janani MK, Mandage R, Sadhu S, Madhavan HN, et al. Unfolding COVID-19: Lessons-in-Learning in Ophthalmology. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:2807–20.
34. Hutama SA, Alkaff FF, Intan RE, et al. Recurrent keratoconjunctivitis as the sole manifestation of COVID-19 infection: A case report. *Eur J Ophthalmol* 2021
35. Mendez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol* 2020; 98:e1056–e1057
36. Behera G, Gokhale T, Babu KR. Acute Endothelial Graft Rejection Following COVID-19 Infection. *Cureus* 2021;13(10):e19084.
37. Niederkorn JY. Corneal Transplantation and Immune Privilege. *Int Rev Immunol* 2013;32(1):10.3109/08830185.2012.737877.

38. Zhou R, Caspi RR. Ocular immune privilege. *F1000 Biol Rep*. 2010;2:3.
39. 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):305–10.
40. 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):922–5.
41. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet*. 2020 May 23;395(10237):1610.
42. Polo Martínez MA, Campo Jiménez RF, Castrillón Lozano JA. Mucormycosis and COVID-19: manifestations of the central nervous system and the ocular system. *Ther Adv Infect Dis* 2022;9:20499361221084844.
43. Faulkner DL, Scott DS, Flint DNJ. Miller-Fisher syndrome associated with SARS-CoV-2: a case report. *Microbes Infect* 2022;104954.
44. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol* 2020;68(10):2291–3.
45. Chwalisz BK, Dinkin MJ. Disease of the Year: COVID-19 and Its Neuro-ophthalmic Complications. *Journal of Neuro-Ophthalmology*
46. Ali L, Naeem M, Canibano B, John A, Iqar A. Bilateral Acute Optic Perineuritis Associated With COVID-19 in a Patient With Seronegative Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody. *Cureus* 2021;13(9):e18234.
47. Xu S, Song M, Li L, Li C. Adie’s Pupil: A Diagnostic Challenge for the Physician. *Med Sci Monit* 2022;28:e934657-1-e934657-7.
48. Gopal M, Ambika S, Padmalakshmi K. Tonic Pupil Following COVID-19. *J Neuroophthalmol* 2021;41(4):e764–6.
49. Lin TPH, Ko C-N, Zheng K, Lai KHW, Wong RLM, Lee A, et al. COVID-19: Update on Its Ocular Involvements, and Complications From Its Treatments and Vaccinations. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2021;10(6):521–9.
50. Szydełko-Paśko U, Przeździecka-Dołyk J, Kręcicka J, Małecki R, Misiuk-Hojło M, Turno-Kręcicka A. Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy in the Course of Giant Cell Arteritis After COVID-19. *Am J Case Rep* 2022;23:e933471-1-e933471-5.