

Koronavirüs 19 hastalığı ve kuru göz

COVID-19 and dry eye

Semra Acer

Gönderilme tarihi:28.01.2022

Kabul tarihi:11.02.2022

Öz

Amaç: Koronavirüs 19 (COVID-19) geçiren hastalarda kuru göz varlığının araştırılması.

Gereç ve yöntem: Çalışma prospektif olarak planlandı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine rutin göz muayenesi için başvuran ve son 6 ay içerisinde COVID-19 geçirmiş 27 hastanın 54 gözü ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 30 sağlıklı bireyin 60 gözü çalışmaya dâhil edildi. Tüm olgulara gözyaşı kırılma zamanı (BUT) ve Schirmer 1 (anestezisiz) testi uygulandı.

Bulgular: Ortalama yaş hasta grubunda 30,1±7,7, kontrol grubunda 29,6±6,2 idi. COVID-19 geçirilmesi üzerinden geçen zaman ortalama 11,6±7,2 hafta (min 2-maks 24) idi. BUT değeri hasta grubunda ortalama 11,46±3,96, kontrol grubunda ise 11,70±3,52 saniye idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Schirmer testi hasta grubunda ortalama 18,75±7,82, kontrol grubunda ise 17,31±6,23 mm idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Covid grubunda rastlanan oküler bulgular gözde sulanma ve kızarıklık (%11) ve peribulber ağrı (%7) idi.

Sonuç: COVID-19 geçirmiş bireylerin gözyaşı testlerinin normal bireylerden farklı olmadığı görüldü. COVID-19'un kuru göze neden olmadığı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: COVID-19, kuru göz, post-covid sendrom.

Acer S. Koronavirüs 19 hastalığı ve kuru göz. Pam Tıp Derg 2022;15:355-360.

Abstract

Purpose: To evaluate the dry eye in patients with Corona virus 19 disease (COVID-19).

Materials and methods: In this prospective study 54 eyes of 27 patients who had COVID-19 within last 6 months and 60 eyes of 30 age and sex matched healthy controls were included. After the eye examination the tear film break-up time (BUT) and Schirmer 1 test (without anesthesia) was performed in all subjects.

Results: The mean age was 30.1±7.7 in study group and 29.6±6.2 in controls. The mean time after recovery of COVID-19 was 11.6±7.2 weeks (min 2-max 24). The mean BUT value was 11.46±3.96 seconds in the study grup and 11.70±3.52 seconds in controls and the difference between two groups was not statically significant ($p>0.05$). The mean Schirmer 1 test value was 18.75±7.82 mm in the study group and 17.31±6.23 mm in controls and the difference between two groups was not statically significant ($p>0.05$). There was no ocular findings other than epiphora and hyperaemia (11%) and periocular pain (7%) in COVID-19 group.

Conclusions: There was no difference in dry eye tests between COVID-19 patients and healthy subjects. COVID-19 may not cause dry eye in patients.

Key words: COVID-19, dry eye, post-covid syndrome.

Acer S. COVID-19 and dry eye. Pam Med J 2022;15:355-360.

Giriş

Koronavirüs 19 hastalığı (COVID-19) esas olarak solunum yollarını tutan enfeksiyöz bir hastalıktır. Enfeksiyona neden olan ajan, SARS-CoV-2, koronavirüs ailesine ait zarflı bir RNA virüsüdür. Koronavirüsler insanda geçmiş yıllarda hafif şiddette enfeksiyonlara neden olurken son 2 dekatta SARS-CoV ve MERS-CoV ciddi ve mortalitesi yüksek solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmuşlardır [1, 2]. COVID-19 Mart 2020'de dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından pandemi olarak kabul edilmiş ve yüksek bulaş oranı ile 5 milyona yakın insanın ölümüne ve ciddi ekonomik kayıplara neden olmuştur [1-3]. Hastalığın başlıca semptomları yüksek ateş, öksürük, solunum güçlüğü, güçsüzlük, miyalji ve diyaredir. Mortalite oranı yaklaşık %2 civarında olup en sık karşılaşılan mortalite nedenleri solunum güçlüğü ve kardiyovasküler sorunlardır [1, 2].

COVID-19 hastalarında göz ile ilgili sorunların varlığı farklı çalışmalarda %5-10 arasındadır [4-8]. Literatürde COVID-19 hastalarında başta sulanma ve kızarıklık olmak üzere, konjunktivit, 3. Sinir felci, oftalmik ve retinal arter oklüzyonu bildirilmiştir [5, 9-16].

Hastalık atlatıldıktan sonra bazı hastalarda COVID benzeri semptomlar devam etmiş ve bu durum Persistan Post-Covid Sendromu (PPCS) olarak adlandırılmıştır. COVID-19 enfeksiyonuna karşı verilen anormal ve abartılı immün yanıt sonucu ortaya çıktığı düşünülen bu bulguların COVID-19 geçiren bireylerde hayat kalitesini olumsuz etkilediği görülmüştür [17, 18].

Göz kuruluğu gözyaşı film tabakasının bozulduğu, yanma, batma, kızarıklık, bulanık görme gibi semptomların eşlik ettiği bir oküler yüzey hastalığıdır. Gözyaşı filminde instabilite, hiperosmolarite, oküler yüzeyde inflamasyon ve nörosensoryel değişiklikler kuru göze neden olabilirler [19, 20]. COVID-19'un oküler yüzey, gözyaşı film stabilitesi ve sentezi üzerinde etkileri bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı COVID-19 geçiren hastalarda kuru göz varlığının araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem

Çalışma prospektif olarak planlandı. Sağlık Bakanlığı izni ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar

Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışma Helsinki deklarasyonunda yer alan etik prensiplere uyularak yapıldı. Çalışmaya 2021 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesine rutin göz muayenesi için başvuran ve son 6 ay içerisinde COVID-19 geçirmiş 27 hastanın 54 gözü ile yaş ve cinsiyet bakımından uyumlu 30 sağlıklı bireyin 60 gözü dâhil edildi. Çalışmaya kuru göze neden olabilecek oküler yüzey sorunları olan hastalar, gözyaşı sentezini etkileyebilecek oküler veya sistemik hastalığı olan hastalar ve gözyaşı üretimine etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar ile günlük 5 saatten uzun bilgisayar ve benzeri dijital cihaz kullanımı olan hastalar dahil edilmedi.

Gözyaşı kırılma zamanı hastalara %2'lik fluorescein boyanın alt fornikse damlatılmasının ardından biyomikroskop mavi ışığı altında hastanın gözünü bir kere tam kırpması istendikten sonra ilk boyasız nokta görülünceye kadar geçen zaman olarak değerlendirildi.

Ardından tüm hastalara Schirmer 1 testi uygulandı. Hastalara filtre kağıdı korneaya temas etmeksizin alt göz kapağının 1/3 dış kısmına yerleştirildi. Hastalara test süresi boyunca gözlerini açmamaları söylendi. 5 dakika sonunda gözyaşı ile ıslanan kısım mm olarak kaydedildi.

İstatistiksel analizler SPSS statistical software 21.0 (Statistical Package for Social Sciences, Inc. Chicago, IL) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm SD ve kategorik değişkenler yüzde (%) olarak ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmalar independent samples t test kullanılarak yapıldı. $P < 0,05$ değeri için istatistiksel sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Ortalama yaş hasta grubunda $30,1 \pm 7,7$, kontrol grubunda $29,6 \pm 6,2$ idi. COVID-19 geçirilmesi üzerinden geçen zaman ortalama $11,6 \pm 7,2$ hafta (min 2-maks 24) idi. BUT değeri hasta grubunda ortalama $11,46 \pm 3,96$ saniye, kontrol grubunda ise $11,70 \pm 3,52$ saniye idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Schirmer testi hasta grubunda ortalama $18,75 \pm 7,82$ mm, kontrol grubunda ise $17,31 \pm 6,23$ mm idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Hasta grubu tat veya koku kaybı olanlar ve

olmayanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. COVID-19 grubunda 13 hastada tat ve/veya koku kaybı varken 14 hastada kayıp yoktu. Bu iki alt grup arasında BUT ve Schirmer testinin sonuçları kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Hasta grubunda COVID-19'a eşlik etmiş herhangi bir göz bulgusu olup olmadığı sorgulandığında 3 hasta akut dönemde birkaç gün süren gözde kızarıklık ve sulanmadan (%11), 2 hasta hastalık geçtikten sonra da devam eden tam tarif edemedikleri göz küresi çevresinde ağrıdan şikâyet etti (%7). Hiçbir hasta hastalık döneminde bir oftalmolog tarafından muayene edilmemişti ve tanı konmuş bir konjunktivit öyküsü yoktu. Hastaların hiçbirinde görsel bir şikâyete rastlanmadı.

Tartışma

Koronavirüsler insan ve hayvanlarda enfeksiyona neden olan geniş bir virüs ailesidir. Genellikle geçmişte hafif mevsimsel gribal enfeksiyonlar şeklinde izlenirken 2002 yılında SARS-CoV ve 2012 yılında MERS-CoV ve son 2 yılda SARS-CoV-2 ciddi üst solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmuşlardır. COVID-19'a neden olan SARS-CoV-2, en sık ACE-2 ve TMPRSS2 reseptörlerine bağlanarak insanda hastalığa neden olur. Solunum yollarında virüsün bağlandığı reseptörlere sıklıkla rastlanması nedeniyle solunum yolu en sık giriş yoludur [1, 2]. ACE-2 reseptörleri konjunktiva epiteli ve fibroblastları yanında kornea epitelinde de bulunur. Teorik olarak virüs bu reseptörlere bağlanarak oküler yüzeyde enfeksiyona neden olabilir. Ancak virüsün oküler tutulumu sık değildir. Bunun nedenleri arasında oküler yüzeyde ACE-2 reseptörlerinin solunum yolları veya kalp hücrelerine göre çok daha az sayıda bulunması, gözyaşında bulunan laktoferrinin virüsün bağlanmasını zorlaştırması, virüsün spike protein için kullandığı furin proteinin oküler yüzeyde bulunmaması ve bağlanması için gerekli diğer reseptör olan TMPRSS2'in oküler yüzeyde değil yüzeyin altında bulunması sayılabilir [4, 5]. Bu nedenlerle virüsün konjunktiva yoluyla vücuda girmesi veya oküler yüzeyde enfeksiyon yapması sık değildir. Yüksek bulaş riskinden dolayı akut dönemde ayrıntılı göz muayenesi yapılamaması nedeniyle COVID-19'un göz tutulumu hakkında bilgilerimiz sınırlıdır. Literatürde hastaların yaklaşık %5-10'unda oküler bulgular mevcuttur. En sık belirtilen şikâyetler gözde kızarıklık,

sulanma, kaşıntı, yabancı cisim hissi, ışığa karşı hassasiyet ve daha az sıklıkla görme bulanıklığı şeklindedir [4-8]. Hastalığın konjunktivite neden olduğu görülmüş ve konjunktivit hastalığın başlangıç bulgusu olabileceğini belirtmiştir [7]. Gözde sulanma, kızarıklık, akıntı gibi konjunktivit bulguları olan ancak hastalığa ait başka semptomları olmayan olgularda oküler sıvıların virüs yönünden incelenmesi yüksek bulaş riskinden dolayı tartışmalıdır. Ayrıca oküler sıvılardan virüsün izolasyonu güç olup literatürde virüsün izole edildiği konjunktivit olguları oldukça azdır [4, 7, 8, 21]. Bu olgularda çoğunlukla konjunktivit süresinin 10 günü geçmediği ve tablonun sekelsiz olarak iyileştiği bildirilmiştir. Konjunktivit hastalığın başında görülebileceği gibi hastalığın ilerleyen döneminde de izlenebilir. Literatürde bir olguda hastalığın 13. gününde konjunktivit bulgularının ortaya çıktığı ve konjunktiva örneklerinden virüsün izole edildiği bildirilmiştir [22]. Konjunktivit geçiren hastalarda COVID-19'un daha ciddi seyirli olduğu, göz tutulumu olmayan hastalara göre lökosit sayıları ve serum CRP ve laktoferrin düzeylerinin daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [5, 23]. Maymunlar üzerinde yapılan bir hayvan deneyinde direkt olarak trakea, mide veya konjunktiva yoluyla virüs inoküle edilmiş ve serumda virüse karşı en yüksek seviyede antikora konjunktival yolla virüs verilen kobaylarda rastlanılmıştır [24]. Bu bilgiler ışığında oküler yüzeyin virüs vücuda girmesi için bir giriş yolu olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında sekonder olarak tutulabileceği söylenebilir. Virüse bağlı diğer oküler tutulumlar ise nadiren izlenmiştir. Literatürde üçüncü sinir felci ve buna bağlı diplopi [9, 10], oftalmik arter oklüzyonu [11], retinal arter ve ven oklüzyonu [12-16], retina iç tabakalarında optik koherens tomografi ile saptanan hiperreflektif lezyonlar, atılmış pamuk görünümü (cotton-wool spotlar) ve mikrohemorajiler bildirilmiştir [25]. Virüsün hiperkoagulopatiye eğilimi artırdığı ve tromboemboliye bağlı komplikasyonlar ile birçok hastanın kaybedildiği bilinmektedir [26, 27]. Bu nedenle oldukça ince olan oküler damarlarda da tıkanıklık görülebilir. Özellikle arter oklüzyonları tedavi edilse bile kalıcı görme kaybı ile sonuçlanabilir ancak bu komplikasyonlar literatürde sık değildir.

Akut COVID-19 geçiren bireylerde hastalık atlatıldıktan haftalar hatta aylar sonra bir takım bulgular izlenebilmektedir. Şiddeti kişiden kişiye

değişen bu bulgular hastalığın akut evresindeki bulgulardan farklı da olabilmektedir. PPCS olarak nitelendirilen bu durumda egzersiz ile tetiklenen solunum güçlüğü, kuru öksürük gibi pulmoner sorunlar, önceden var olan kardiyak hastalıkların alevlenmesi veya kötüleşmesi, depresyon, anksiyete, psikoz, konsantrasyon güçlüğü gibi nörolojik veya psikiyatrik sorunlar bildirilmiştir [17, 18]. Nedenleri tam olarak bilinmemekle birlikte COVID-19 enfeksiyonuna karşı verilen anormal immün yanıt, enfeksiyonun kendisinin veya yoğun bakım şartlarının neden olduğu travma suçlanmaktadır. Bunun yanında halk arasında hastalığın önemli bir belirteci olarak kabul edilen tat ve koku alma duyusu kaybının yeniden kazanılması için geçen süreler hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Tat duyusunun daha erken geri döndüğü, koku duyusunun kısmi veya tam düzelmesinin ise ortalama dört ayı bulduğu görülmüştür [28, 29]. Hatta koku duyusu kaybının 1 yıla kadar uzadığı da bildirilmiştir [30].

Kuru göz gözyaşı film tabakasının bozulduğu multifaktöriyel bir oküler yüzey hastalığıdır. Yaş ile birlikte görülme sıklığı artar. Hastalarda en sık şikâyetler yanma, batma, kızarıklık ve gözde yabancı cisim hissidir. Hastalığın şiddeti kişiden kişiye değişmekle birlikte özellikle çalışan aktif bireylerde yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı, gözyaşı osmolaritesi ve rose bengal gibi bazı boya testleri kuru göz değerlendirilmesinde kullanılan testlerdir. Bu testlerden schirmer testi ve gözyaşı kırılma zamanı çabuk, ucuz ve zahmetsiz olması nedeniyle sıkça tercih edilmektedir. Kuru göz etyolojisinde; gözyaşı filmi instabilitesi, hiperosmolarite, oküler yüzey inflamasyon ve hasarı, nörosensoryel değişiklikler önemli rol oynar [19]. Günümüzde kuru gözün etyopatogenezinde inflamasyonun önemli bir yer tuttuğu görülmüş ve tedavide antiinflamatuvar ajanlar daha sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır [19]. COVID-19 enfeksiyonu hem oküler yüzeyde inflamasyona neden olarak hem de nörosensoryel değişikliklere neden olarak kuru göze neden olabilir. Koku ve tat kaybı olan hastalarda mevcut olan nörosensoryel etkilenimin benzer şekilde oküler yüzeyi de etkileyebileceğini düşünerek bu hastaları ayrıca değerlendirdik ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Literatürde COVID-19'a bağlı nöral etkilenmelerin genellikle geçici

olduğu izlenmiştir. Koku duyusu kaybı görülen hastalarda kaybın nöral bir hasardan çok akut inflamasyonun tetiklediği olfaktör etkilenme olduğu görülmüş, vakaların hemen tamamının iyileşmesi de nöral hasar oluşmadığını desteklemiştir. Ayrıca virüsün nöral tutulum yaptığı ve 3. sinir felci ve diplopi ile gelen 2 olgudan biri kaybedilmiş ancak diğer olguda tam düzelme olduğu görülmüştür [9, 10].

Akut dönemde virüs ACE-2 reseptörlerine bağlanarak oküler yüzeyde inflamasyona neden olabilir. Hastalığın akut döneminde oküler yüzeyde oluşabilecek değişikliklerin daha şiddetli olması muhtemeldir. Akut dönemde göz tutulumu olan COVID-19 olgularındaki bulgular kuru göz bulgularına oldukça benzerdir. Biz çalışmamızda hastalığın uzun dönemde kuru göze neden olup olmadığını araştırdık. İki grup arasında klinik olarak anlamlı fark bulunmaması COVID-19 enfeksiyonunun uzun dönemde kuru göze neden olmadığını göstermiştir. Tat veya koku kaybı nörosensoryel etkilenimi işaret ettiğinden duyu kaybı olan hastaları olmayanlar ile kıyasladığımızda yine arada anlamlı bir farklılık görülmedi. Kendi klinik tecrübemizde COVID-19 geçirmiş hastalarda oküler şikâyetler oldukça seyrekti. Serimizde hastalığın akut döneminde 3 hastamız gözde kızarıklık ve sulanmadan (%11), 2 hastamız ise uzun süre devam eden tam tarif edemedikleri göz küresi çevresinde ağrıdan şikâyet etti (%7). Hiçbir hastada görsel bir şikâyete rastlanmadı. Bildiğimiz kadarı ile COVID-19 geçirmiş bireylerde gözyaşı testleri daha önce yapılmamıştır.

Sonuç olarak, çalışmamızda her iki grup arasında anlamlı fark izlenmemesi COVID-19'un uzun dönemde kuru göze neden olmadığını göstermiştir. Göz kuruluğu etyolojisinde ileri yaş, eşlik eden sistemik hastalıklar, kronik ilaç kullanımı gibi birçok neden suçlanmaktadır. Dışlama kriterlerinin çokluğundan dolayı çalışmamızı küçük bir grupta yapmak zorunda kaldık. Daha geniş hasta gruplarında değerlendirme yapmak daha güvenilir veriler sağlamak için uygun olacaktır.

Çıkar ilişkisi: Yazar çıkar ilişkisi olmadığını beyan eder.

Kaynaklar

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus

- (COVID-19). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
2. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 3. WHO Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update, October 2021. Available at: <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-cases/>. Accessed October 11, 2021
 4. Willcox MD, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom* 2020;103:418-424. <https://doi.org/10.1111/cxo.13088>
 5. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of ocular findings of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol* 2020;138:575-578. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
 6. Seah I, Agrawal R. Can the coronavirus disease 2019 (COVID-19) affect the eyes? A review of coronaviruses and ocular implications in humans and animals. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:391-395. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501>
 7. Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the ocular surface: a review of transmission and manifestations. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28:726-734. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1772313>
 8. Chen L, Deng C, Chen X, et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020;98:951-959. <https://doi.org/10.1111/aos.14472>
 9. Wei H, Yin H, Huang M, Guo Z. The 2019 novel coronavirus pneumonia with onset of oculomotor nerve palsy: a case study. *J Neurol* 2020;267:1550-1553. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09773-9>
 10. Belghmaidi S, Nassih H, Boutgayout S, et al. Third cranial nerve palsy presenting with unilateral diplopia and strabismus in a 24-year-old woman with COVID-19. *Am J Case Rep* 2020;21:e925897. <https://doi.org/10.12659/AJCR.925897>
 11. Dumitrascu OM, Volod O, Bose S, Wang Y, Biousse V, Lyden PD. Acute ophthalmic artery occlusion in a COVID-19 patient on apixaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020;29:104982. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104982>
 12. Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol* 2020;68:2572-2574. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2575_20
 13. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, Eandi CM. Case report: central retinal artery occlusion in a COVID-19 patient. *Front Pharmacol* 2020;11:588384. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.588384>
 14. 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. <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-244181>
 15. Bapaye MM, Nair AG, Bapaye CM, Bapaye MM, Shukla JJ. Simultaneous bilateral central retinal artery occlusion following COVID-19 infection. *Ocul Immunol Inflamm* 2021;29:671-674. <https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1891262>
 16. 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. <https://doi.org/10.7759/cureus.17469>
 17. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021:1-9. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
 18. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
 19. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, et al. TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *Ocul Surf* 2017;15:539-574. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001>
 20. Wang MTM, Muntz A, Lim J, et al. Ageing and the natural history of dry eye disease: a prospective registry-based cross-sectional study. *Ocul Surf* 2020;18:736-741. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.07.003>
 21. Zhou Y, Zeng Y, Tong Y, Chen C. Ophthalmologic evidence against the interpersonal transmission of 2019 novel coronavirus through conjunctiva. *MedRxiv* 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.02.11.20021956>
 22. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol* 2020;104:748-751. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
 23. Lin L, Li TS. Interpretation of "Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection by the National Health Commission (Trial Version 5)". *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2020;100:e001. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.0001>
 24. Deng W, Bao L, Gao H, et al. Ocular conjunctival inoculation of SARS-CoV-2 can cause mild COVID-19 in rhesus macaques. *Nat Commun* 2020;11:4400. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18149-6>
 25. Bertoli F, Veritti D, Danese C, et al. Ocular findings in COVID-19 patients: a review of direct manifestations and indirect effects on the eye. *J Ophthalmol* 2020;2020:4827304. <https://doi.org/10.1155/2020/4827304>

26. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, venous thromboembolism, and anticoagulation in patients with COVID-19. *Pharmacotherapy* 2020;40:1130-1151. <https://doi.org/10.1002/phar.2465>
27. Nannoni S, de Groot R, Bell S, Markus HS. Stroke in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 2021;16:137-149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>
28. Foster KJ, Jauregui E, Tajudeen B, Bishehsari F, Mahdavinia M. Smell loss is a prognostic factor for lower severity of coronavirus disease 2019. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;125:481-483. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.023>
29. Talavera B, García Azorín D, Martínez Pías E, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci* 2020;419:117163. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117163>
30. Renaud M, Thibault C, Le Normand F, et al. Clinical outcomes for patients with anosmia 1 year after COVID-19 diagnosis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2115352. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.15352>

Etik kurul onayı: Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 05.11.2021 tarih ve 310 sayılı kararı ile onay alınmıştır.