

Pregledni rad | Review paper

## Oftalmološki aspekti COVID-19 – pregled literature i naše iskustvo

### Ophthalmological aspects of COVID-19 – literature review and our experience

Dina Lešin Gaćina<sup>1</sup>, Nenad Vukojević<sup>1,2</sup>, Igor Petriček<sup>1</sup>, Sonja Jandroković<sup>1,2</sup>, Ivan Škegro<sup>1,2</sup>, Petra Kristina Ivkić<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb, Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

#### Ključne riječi:

oko  
oftalmologija  
COVID-19  
SARS-CoV-2

#### Keywords:

eye  
ophthalmology  
COVID-19  
SARS-CoV-2

Primljeno: 2-5-2020

Received: 2-5-2020

Prihvaćeno: 3-6-2020

Accepted: 3-6-2020

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Dina Lešin Gaćina, dr.med.  
Klinika za očne bolesti, Klinički bolnički centar Zagreb  
Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb  
e-mail: dina.lesin@yahoo.com

#### Sažetak

Posljednjih se mjeseci suočavamo s pandemijom uzrokovanom novim, izuzetno zaraznim virusom, koja je izazvala globalnu zdravstvenu krizu. Svjetska je zdravstvena organizacija virus nazvala SARS-CoV-2 (SARS-coronavirus-2), a bolest koju uzrokuje COVID-19 (engl. coronavirus disease-2019). Primarni način prenošenja SARS-CoV-2 je primarnim kontaktom i kapljičnim putem. Čini se kako postoji mogućnost prijenosa virusa i zaraženom površinom oka i sekretima. Tijekom kliničkog pregleda neizbježan je blizak kontakt oftalmologa s bolesnicima, što može predstavljati rizik od prijenosa infekcije. Iako konjunktivitis nije uobičajeni znak COVID-19, postoje izvještaji koji govore o mogućim okularnim manifestacijama bolesti. Stoga se naglašava važnost primjene preventivnih mjera radi kontrole širenja zaraze za oftalmologe, ostale zdravstvene djelatnike i bolesnike tijekom oftalmološkog pregleda. Objavljujemo najnovije podatke iz literature i smjernice za oftalmološku djelatnost te iznosimo naše iskustvo s Klinike za očne bolesti Kliničkog bolničkog centra Zagreb tijekom epidemije SARS-CoV-2.

#### Abstract

In recent months we have encountered a pandemic caused by a new highly contagious virus that has evolved into a global healthcare crisis. The World Health Organization has named the virus SARS-CoV-2 (SARS-coronavirus-2) and disease caused by it COVID-19 ("coronavirus disease"). The primary route of transmission of SARS-CoV-2 is direct person-to-person contact and through droplets. It seems that there is a possibility of ocular transmission of the virus by contagious ocular surface and discharges. Close contact between ophthalmologists and patients is unavoidable during clinical examination and this may pose a risk for infection transmission. Although conjunctivitis is not a common sign of COVID-19, there are reports about possible ocular manifestations of the disease. Therefore, the importance of implementation of preventive measures to control the transmission of infection for ophthalmologists, healthcare professionals and patients during the ophthalmological examination is emphasized. We report the latest published data from literature and guidelines for ophthalmologic practice and introduce our experience from Department of Ophthalmology, Clinical Hospital Center Zagreb during SARS-CoV-2 epidemic.

## Uvod

Posljednjih smo mjeseci svjedoci globalnog zdravstvenog problema kojeg uzrokuje novi soj koronavirusa. Izuzetno zarazan virus SARS-CoV-2 (engl. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) uzrokuje bolest prvenstveno respiratornog sustava (engl. Coronavirus Disease 2019, COVID-19)<sup>[1, 2]</sup>. Spekter kliničke prezentacije bolesti je širok, od asimptomatskog tijeka do simptoma vrućice, kašlja, grlobolje i poteškoća s disanjem. U težim oblicima bolesti infekcija uzrokuje upalu pluća, akutni respiratorni distress sindrom te može dovesti do smrtnog ishoda<sup>[1, 2]</sup>. Novi virus ima varijabilnu inkubaciju u trajanju od 2 do 14 dana<sup>[2]</sup>. SARS-CoV-2 se uglavnom prenosi kapljicama, aerosolima, izravnim kontaktom te predmetima kontaminiranim infektivnim agensom<sup>[1, 3]</sup>. Međutim, izvještaji iz Hong

Konga tijekom ranije epidemije SARS virusom iz 2002. – 2003. godine navode kako je virus moguće prenijeti i okularnim putem<sup>[4]</sup>. U tom je razdoblju provedeno istraživanje i u Singapuru, gdje je u uzorku suza zaraženih osoba detektiran virus SARS-CoV<sup>[5]</sup>.

### Patogeneza SARS-CoV-2 i oko

Nedavno je objavljeno nekoliko izvještaja o prisutnosti SARS-CoV-2 u suzama i okularnim sekretima, što je potaknulo znanstvenke na istraživanje očnog tkiva kao mogućeg alternativnog puta prijenosa novog virusa<sup>[3, 7, 8]</sup>. Očna je površina struktura koja je u izravnom kontaktu s okolinom. Kroz nazolakrimalni kanal, virus se može direktno proširiti u donji nosni hodnik. Uz to, imunološki je sustav oka, sluznicom u nazolakrimalnom kanalu, povezan s limfnim tkivom u nosnoj šupljini<sup>[3, 6, 9]</sup>.

Rezultati provedenih genetskih i morfoloških analiza ukazuju na moguću hipotezu očne infekcije SARS-CoV-2 putem renin-angiotenzinskog sustava (RAS). Naime, SARS-CoV-2 ima sličan način vezanja za receptore kao SARS-CoV, a to je inficiranje stanica domaćina putem angiotenzin-konvertirajućeg enzima-2 (engl. Angiotensin-Converting Enzyme 2, ACE 2). Ljudsko oko ima vlastiti intraokularni RAS sustav te je ACE 2 receptor identificiran u očnoj vodici, rožnici i spojnici, što sugerira na to da površinsko tkivo oka, također, može biti potencijalno ciljno tkivo za infekciju<sup>[9, 10]</sup>. Izolaciju SARS-CoV-2 iz suza treba uzeti u razmatranje kao dodatan dijagnostički alat jer je uzorkovanje suza jednostavno i lako ponovljivo<sup>[11]</sup>. Međutim, u studijama se odsustvo detekcije virusa u suzama i očnim sekretima u inficiranih osoba objašnjava mogućnošću lažno negativnih rezultata testiranja, niskom koncentracijom virusa u uzorku, odabirom različitih dijagnostičkih metoda, kao i vremenskim odmakom uzorkovanja jer je veća koncentracija virusa prisutna u ranijim stadijima infekcije<sup>[6, 11]</sup>. Mogućnost prisutnosti SARS-CoV-2 u očnim sekretima naglašava potrebu i za odgovarajućim mjerama opreza kako bi se spriječio prijenos zaraze putem očnih sekreta<sup>[12, 13]</sup>. No, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se doznalo više o patogenetskom mehanizmu SARS-CoV 2 i prijenosu okularnim putem.

### COVID-19 i oftalmološke kliničke manifestacije

Upala spojnice oka (konjunktivitis) čest je patološki poremećaj uzrokovan infekcijom, alergijama ili iritacijom. Infekcijski konjunktivitis, između ostalih uzroka, najčešće je bakterijski ili virusni<sup>[6]</sup>. Iako očne manifestacije nisu uobičajeni znakovi infekcije SARS-CoV-2, nedavni radovi izvještavaju upravo o okularnim abnormalnostima kod hospitaliziranih bolesnika s dijagnosticiranim COVID-19 u Kini, kao što su konjunktivalna kongestija i hiperemija, kemoza i epifora<sup>[12]</sup>. Stoga, oftalmolozi mogu biti prvi medicinski djelatnici koji se susreću s bolesnikom koji ima COVID-19<sup>[13, 14]</sup>.

U prikazu slučaja prvog bolesnika s dijagnosticiranim COVID-19 u Italiji navodi se kako je bolesnik, uz vrućicu, respiratorne i gastrointestinalne simptome, imao i konjunktivitis. U brisu spojnice tog bolesnika metodom RT-PCR (engl. *Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction*, RT PCR) otkrivena je prisutnost SARS-CoV-2 RNA, a virus je izoliran i u kulturi tkiva<sup>[15]</sup>. Prikazan je i slučaj djeteta u dobi od 2 godine s dokazanom infekcijom SARS-CoV-2 koje je razvilo konjunktivitis i dermatitis vjeđa, bez drugih sistemskih simptoma i znakova bolesti<sup>[16]</sup>. Kako točna uloga očnih tkiva u infekciji koronavirusom još uvijek nije

jasna, provedena je metaanaliza s ciljem utvrđivanja povezanosti pojave konjunktivitisa i težine COVID-19. Zaključak je studije kako se konjunktivitis češće javlja kod težeg oblika COVID-a te može biti znak za lošiji ishod bolesti<sup>[17]</sup>.

Ozbiljnije okularne manifestacije kao što su prednji uveitis, retinitis i optički neuritis do sada su opisane samo u animalnim modelima<sup>[18]</sup>.

### Specifične preporuke za oftalmološke bolesnike tijekom pandemije COVID-19

U razdoblju epidemije koronavirusom preporuke su da nositelji kontaktnih leća privremeno nose naočale. Nositelji kontaktnih leća učestalije dodiruju oko, a zaražene ruke mogu kontaminirati spojnicu. U nedavno provedenom istraživanju, čak se 75% nositelja kontaktnih leća izjasnilo da u razdoblju aktualne epidemije koriste kontaktne leće manje nego uobičajeno, a kao vodeći se razlog navodi smanjena potreba za nošenjem kontaktnih leća u kućnim uvjetima<sup>[19]</sup>.

Pružanje oftalmološke skrbi bolesnicima s bolestima mrežnice predstavlja izazov u ovim epidemiološkim okolnostima jer se uglavnom radi o starijoj dobnoj skupini koja često ima kronične komorbiditete koji ih dovode u rizik za razvoj teže kliničke slike COVID-19<sup>[20, 21]</sup>. Bolesnici s vlažnom formom senilne makularne degeneracije, neovaskularnim glaukomom, novootkrivenom okluzijom centralne retinalne vene te bolesnici s očuvanim vidom samo na jednom oku trebaju imati prioritet kod nastavka retinološkog liječenja. Kako se radi o bolestima koje mogu dovesti do nepovratnog oštećenja vida, potrebno je individualno procijeniti rizik i korist za svakog bolesnika kako bi se smanjila mogućnost izloženosti virusu i očuvao vid<sup>[20, 21]</sup>.

Bolesnici s uveitisom u većini slučajeva koriste u liječenju sistemsku imunosupresiju za kontrolu očne upale te su time podložni većoj mogućnosti za razvoj teže slike prilikom izloženosti zaraznim bolestima, uključujući i infekciju SARS-CoV 2. Kod tih su bolesnika potrebne i učestalije posjete oftalmologu kako bi se procijenila aktivnost bolesti i titriralo liječenje. Stoga je važno razmotriti opasnost od izloženosti koronavirusu i dobiti ambulantnog liječenja. Preporuke su da kod bolesnika s novodijagnosticiranim neinfektivnim aktivnim uveitisom, u obzir treba uzeti mogućnost početka liječenja lokalnim kortikosteroidima kako bi se kratkoročno odgodila upotreba sistemskih imunosupresiva. Prema uputama Svjetske zdravstvene organizacije, trebala bi se izbjegavati upotreba sistemskih kortikosteroida u bolesnika s rizikom za COVID-19. Međutim, odluka o liječenju ovisi o cjelokupnom kliničkom stanju i aktivnosti uveitisa<sup>[22]</sup>.

Nedavno su izdane i smjernice za pristup bolesnicima s dijagnosticiranim očnim neoplazmama tijekom pandemije COVID-19. Liječenje uvealnih melanoma zahtijeva neodgodivo oftalmološko liječenje i multidisciplinarnu onkološku skrb kako bi se sačuvao život i/ili vid tih bolesnika<sup>[23]</sup>.

Općenito, u okolnostima epidemije, oftalmološke bolesnike koji imaju stabilniji tijek bolesti i manji rizik za gubitak vida potrebno je savjetovati o samomonitoriranju vidne funkcije kako bi se izbjegao nepotreban rizik za kontakt s virusom (npr. Amslerova rešetka, čitanje teksta različite veličine slova). Postoje aplikacije na pametnim telefonima za praćenje vidne funkcije za kućnu upotrebu, no ta tehnologija zahtijeva suradnju i edukaciju bolesnika koji su često stariji, što nije moguće u ovim uvjetima<sup>[13]</sup>.

### Liječenje COVID-19 i oko

Do danas nema dokazanog agensa za prevenciju ili liječenje SARS-CoV-2 infekcije. Rezultati istraživanja upotrebe antivirusnog lijeka remdesivira, antagonista monoklonalnih protutijela IL-6 receptora te rekombinantnog seruma oboljelih od COVID-a su obećavajući. Također su u tijeku istraživanja koja ispituju koristi antimalarika klorokina (doza 1000mg/dnevno tijekom 10 dana) i hidroklorokina (doza 800mg prvi dan, potom 400mg/dnevno tijekom 5 dana). Ti lijekovi mogu uzrokovati toksičnu makulopatiju. Do sada nema saznanja postoji li mogućnost za retinalno oštećenje u navedenim visokim dozama lijeka tijekom kratkog razdoblja. Važno je informirati bolesnike o mogućim nuspojavama terapije, ali se u ovim okolnostima ne savjetuje provođenje uobičajenih dijagnostičkih procedura prije uvođenja lijeka radi praćenja vidne funkcije, kao što su mikroperimetrija, testovi kolornog vida, multifokalna elektroretinografija te dokumentiranje stanja makule optičkom koherentnom tomografijom, kolor fotografijom i fundus autofluorescencijom<sup>[13, 24]</sup>.

### Specifične preporuke za obavljanje oftalmološke djelatnosti tijekom pandemije i naše iskustvo

Tijekom obavljanja oftalmoloških pregleda u svakodnevnoj praksi postoji vrlo bliska komunikacija s bolesnicima. Nezaobilazna je i upotreba dijagnostičke opreme i aparata koji zahtijevaju izravan kontakt s bolesnicima, što predstavlja rizik za prijenos infekcije na oftalmologe i zdravstveno osoblje, kao i na druge bolesnike. Među zaraženim zdravstvenim djelatnicima iz kineskog grada Wuhana, gdje je pandemija i počela, su i tri oftalmologa. Pretpostavlja se kako se oftalmolog Li Wenliang zarazio tijekom pregleda asimptomatskog bolesnika s glaukomom te razvio težak oblik

bolesti s posljedičnim smrtnim ishodom<sup>[11]</sup>. Upravo je on bio prva osoba koja je upozorila javnost na pojavu ove nove bolesti, no u početku neuspješno. Prema najnovijim međunarodnim smjericama za postupanje s bolesnicima s očnim bolestima tijekom pandemije COVID-19 te prema našem kliničkom iskustvu i uvjetima, u Klinici za očne bolesti KBC-a Zagreb aktivnosti su prilagođene kako bi se pružila zaštita djelatnicima i bolesnicima na što višoj razini<sup>[3, 12, 25]</sup>.

Osoblju Klinike omogućena je edukacija za prevenciju prijenosa infekcije. Opće mjere zaštite (redovito pranje ruku sapunom i vodom, korištenje dezinficijensa na bazi alkohola) se i inače poštuju tijekom oftalmološke djelatnosti. No, u kliničkim izazovima epidemije, uvedena je dodatna osobna oprema pri kontaktu s bolesnicima te su liječnici, medicinske sestre kao i pomoćno osoblje opremljeni rukavicama, naočalama, kirurškim maskama, kapama te zaštitnim ogrtačima (engl. *personal protection equipment*, PPE). Reduciran je protok bolesnika u Klinici i bolničkom okruženju. Epidemiološka su anamneza i probir na COVID-19 obuhvatili svakog posjetitelja Klinike. Kako se radi o bolesnicima koji često ovise o drugima zbog oštećenja vida, pratnja bolesnika ograničena je samo na jednu osobu, te daljnje zadržavanje nije bilo moguće. Hitna je oftalmološka služba na raspolaganju tijekom 24 sata za zbrinjavanje bolesnika s naglim oštećenjem vida, očnim traumama i drugim hitnim očnim stanjima. Neodgodive se kirurške procedure (<https://www.aao.org/headline/list-of-urgent-emergent-ophthalmic-procedures>) izvode poštujući slična pravila i mjere opreza kao i za preglede. Dogovoreni je termin pregleda učinjen na način da se ambulanta dezinficira i prozrači nakon svakog bolesnika te da se smanji mogućnost kontakta u čekaonici. Upotreba dijagnostičkih uređaja (FAG, OCT, UZV i sl.) limitirana je za one bolesnike za koje su te pretrage ključne za donošenje odluke o dijagnozi i načinu liječenja. Biomikroskopi su u ambulantama opremljeni zaštitnim pločama od pleksiglasa, a tijekom samog pregleda razgovor s bolesnicima sveden je na minimum. Oftalmološki instrumenti i oprema, posebno oni koji su u izravnom dodiru s bolesnikovom sluznicom, odmah se dezinficiraju. Kako bi se smanjio rizik za kontaminaciju virusom, dijagnostičke kapi za oči koje se koriste višekратно tijekom oftalmoloških pregleda, drže se u zatvorenom prostoru (ormar, ladica). Kao i inače, treba voditi računa da se bočicom ne dodiruju trepavice ili očna površina bolesnika. Preporuke za dezinfekciju prizama za tonometriju su čišćenje 70% alkoholom i potom sušenje na sobnom zraku. Prilikom čišćenja osjetljive dijagnostičke opreme trebalo bi poštivati upute proizvođača.

## Zaključak

Nalazimo se u vremenu kada je oftalmološka skrb o bolesnicima postala osobni zdravstveni rizik za liječnike i zdravstvene djelatnike. Oftalmolozi su tijekom obavljanja svoga rada u bliskom kontaktu s bolesnicima, što predstavlja rizik za prijenos virusa od asimptomatskih bolesnika. Postoje izvješća koja govore i o mogućnosti okularnog puta kao izvora prenošenja virusa. Za oftalmologe su vrlo važna daljnja istraživanja i širenje saznanja o značajkama SARS-CoV-2 infekcije. Za sada se čini kako su implementirane mjere zaštite u našim bolničkim uvjetima djelotvorne u prevenciji širenja zaraze. Klinički su izazovi i dalje prisutni, a kontinuirano pružanje oftalmološke skrbi bolesnicima s oštećenjem vida naš je prioritet.

## LITERATURA

- [1] Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395(10223):497-506.
- [2] Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop Med Int Health* 2020;25(3):278-280.
- [3] Yu AY, Tu R, Shao X, Pan A, Zhou K, Huang J. A comprehensive Chinese experience against SARS-CoV-2 in ophthalmology. *Eye Vis (Lond)* 2020;7:19.
- [4] Lai JS. Precautions in ophthalmic practice in a hospital with a major acute SARS outbreak: an experience from Hong Kong. *Eye (Lond)* 2007;21(2):304-5.
- [5] Loon SC, Teoh SC, Oon LL et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol* 2004;88:861-3.
- [6] Bowling B, Kanski J. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 8. izd. Edinburgh: Butterworth-Heinemann/Elsevier, 2007.
- [7] Qing H, Li Z, Yang Z et al. The possibility of COVID-19 transmission from eye to nose. *Acta Ophthalmol* 2020;98(3):e388.
- [8] Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular tropism of respiratory viruses. *Microbiol Mol Biol Rev* 2013;77:144-156.
- [9] Lu C, Liu X, Jia Z. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020;395:e39.
- [10] 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(5):575-578.
- [11] Konjevoda S, Canovic S, Pastar Z et al. Ophthalmic manifestations of novel coronaviruses: precautionary measures and diagnostic possibilities. *J Glob Health* 2020;10(1):010430.
- [12] 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(6):748-751.
- [13] Important coronavirus updates for ophthalmologists. American Academy of Ophthalmology. <https://www.aao.org/headline/alertimportant-coronavirus-context>. Published 2020. Accessed 30 Mar 2020.
- [14] Seah I, Su X, Lingam G. Revisiting the dangers of the coronavirus in the ophthalmology practice. *Eye (Lond)*. 2020; 34(7):1155-1157..
- [15] Colavita F, Lapa D, Carletti F et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med* 2020;173(3):242-243.
- [16] Wu P, Liang L, Chen C, Nie S. A child confirmed COVID-19 with only symptoms of conjunctivitis and eyelid dermatitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(7):1565-1566.
- [17] Loffredo L, Pacella F, Pacella E, Tiscione G, Oliva A, Violi F. Conjunctivitis and COVID-19: a meta-analysis. *J Med Virol* 2020;10.1002/jmv.25938.
- [18] 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(3):391-5.
- [19] Morgan PB. Contact lens wear during the COVID-19 pandemic. *Cont Lens Anterior Eye* 2020;43(3):213.
- [20] Korobelnik JF, Loewenstein A, Eldem B, et al. Guidance for anti-VEGF intravitreal injections during the COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(6):1149-1156.
- [21] The Royal College of Ophthalmologists (2020) Medical retinal management plans during COVID-19. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2020/03/Medical-Retinal-Management-Plan-during-COVID-19-UPDATED-300320-1-2.pdf>. Accessed April 2, 2020.
- [22] Hung JCH, Li KKW. Implications of COVID-19 for uveitis patients: perspectives from Hong Kong. *Eye (Lond)* 2020; 34(7): 1163-1164.
- [23] Mishra KK, Afshar A, Thariat J et al. Practice considerations for proton beam radiotherapy of uveal melanoma during the COVID-19 pandemic: PTCOG Ocular experience. *Adv Radiat Oncol* 2020;5(4):682-686.
- [24] Wang M, Cao R, Zhang L et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res* 2020;30(3):269-271.
- [25] Lai THT, Tang EWH, Chau SKY, Fung KSC, Li KKW. Stepping up infection control measures in ophthalmology during the novel coronavirus outbreak: an experience from Hong Kong. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020;258(5):1049-1055.