

PANDÉMIA SARS-COV-2 Z POHLĚDU OFTALMOLOGA.

PREHĽAD

Navarčík R.¹, Popov I.², Valášková J.², Horkovičová K.²

¹ Lekárska Fakulta Univerzity Komenského v Bratislave

² Klinika oftalmológie LF UK a UN Bratislava

Autori práce prehlasujú, že vznik a téma odbornej práce a jej zverejnenie nie je v konflikte záujmov a nie je podporené žiadnou farmaceutickou firmou. Práca nebola zadaná inému časopisu ani inde vytlačená, s výnimkou kongresových abstraktov a doporučených postupov.

Do redakcie doručeno dne: 10. 7. 2021

Prijato k publikácii dne: 22. 11. 2021

Publikováno on-line:



Richard Navarčík
Lekárska Fakulta Univerzity
Komenského
Špitálska 24
81372 Bratislava
Email: navarcikr@gmail.com

SÚHRN

V decembri 2019 sa rozšíril do sveta z Číny nový typ koronavírusu, SARS-CoV-2, spôsobujúci ťažký akútny respiračný syndróm. Koronavírusy patria medzi obalené ssRNA vírusy a sú klasifikované do 4 rodov: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus a Deltacoronavirus. Predpokladá sa, že SARS-CoV-2 sa šíri primárne prostredníctvom osobného kontaktu cez väčšie respiračné kvapôčky. Tieto kvapôčky s vírusmi môžu byť priamo inhalované inými ľuďmi, resp. môžu pristáť na neživých povrchoch s možnosťou ďalšieho šírenia. Zistilo sa, že povrch oka je jednou zo vstupných brán pre infekciu. Ľudské oko má svoj vlastný renín-angiotenzínový systém s prítomnosťou ACE2 receptorov, na ktoré sa vírus viaže pomocou spike proteínu. Najbežnejšími prejavmi infekcie SARS-CoV-2 sú horúčka, kašeľ a dýchavičnosť. Viacero klinických diagnóz, ako konjunktivitída, uveitída, retinitída a neuritída boli a sú taktiež spájané s touto infekciou. Najčastejším oftalmologickým symptómom súvisiacim s ochorením COVID-19 je konjunktivitída. Niektoré štúdie naznačujú, že očné príznaky sa bežne vyskytujú u pacientov s ťažkou pneumóniou COVID-19 a že je možné detegovať vírusovú RNA zo spojivového vaku týchto pacientov. V oftalmologickej praxi riešime nielen otázku liečby zápalov očných štruktúr v spojení s touto infekciou, ale aj celkový manažment návštev a kontrol pacientov rizikových a pozitívnych na koronavírusové ochorenie. Oftalmológovia by mohli potenciálne mať vyššie riziko vzniku infekcie SARS-CoV-2 v dôsledku osobnej komunikácie s pacientmi, častého vystavenia slzám a očnému sekrétu a používania prístrojov. Preto chceme poskytnúť pohľad na problém z pohľadu oftalmológa.

Kľúčové slová: ACE2, COVID-19, SARS-CoV-2, konjunktivitída, koronavírus, povrch oka

SUMMARY

SARS-COV-2 PANDEMIC FROM THE OPHTHALMOLOGIST'S PERSPECTIVE. A REVIEW

In December 2019, a novel coronavirus (CoV) epidemic, caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) emerged from China. Coronaviruses belong to enveloped ssRNA viruses and are classified into four genera: Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus and Delta coronavirus. It is assumed that SARS-CoV-2 is spread primarily during a personal contact via bigger respiratory droplets. These droplets with viruses can be directly inhaled by other people or can land on the surfaces with the possibility of further spreading. The ocular surface has been suggested as one of possible infection entries. Human eye has its own renin-angiotensin system with present ACE2 receptors, which bind the virus through spike protein. The most common symptoms of the SARS-CoV-2 infection are fever, cough and dyspnoea. Several clinical entities, such as conjunctivitis, anterior uveitis, retinitis, and optic neuritis have been associated with this infection. The most common ophthalmologic symptom associated with COVID-19 disease is conjunctivitis. Some studies indicate that eye symptoms are commonly present in patients with severe COVID-19 pneumonia and that it is possible to detect viral RNA from the conjunctival sac of these patients.

In ophthalmologic praxis, we manage not only the therapy of the eye structures' inflammation in relation with this infection, but also the overall management of the visits and the supervision of the patients who are at risk and positive for coronavirus. Ophthalmologists could potentially have a higher risk of SARS-CoV-2 infection due to personal communication with the patients, frequent exposure to tears and eye secrets and the use of devices. We would like to provide an ophthalmologist's perspective on this topic.

Key words: ACE2, COVID-19, SARS-CoV-2, conjunctivitis, coronavirus, ocular surface

ÚVOD

Od decembra 2019 sa celý svet snaží vysporiadať so závažným akútnym respiračným koronavírusovým ochorením (COVID-19), spôsobeným kmeňom koronavírusu označovaným ako ťažký akútny respiračný syndróm spôsobujúci koronavírus 2 (SARS-CoV-2). WHO sa o tomto novom víruse prvýkrát dozvedela 31. decembra 2019 na základe správy o zhluku prípadov „vírusovej“ pneumónie vo Wuchane v Čínskej ľudovej republike. Dýchacie ťažkosti spôsobené týmto druhom vírusu sú dobre preskúmané, avšak oftalmologické symptómy sú stále predmetom skúmania.

Zatiaľ, čo väčšina ľudských koronavírusov (HCoV) spôsobuje relatívne mierne infekcie horných dýchacích ciest (bežné prechladnutie), dva zoonotické vírusy nazývané ťažký akútny respiračný syndróm (SARS) CoV (Corona Virus) a blízkovýchodný respiračný syndróm (MERS) CoV sú spojené s ťažkými infekciami dolných dýchacích ciest a sú hrozbou pre verejné zdravie [1].

Koronavírusy patria medzi obalené ssRNA vírusy s genómom o veľkosti 27–32 kb, patriace do radu Nidovirales čľaď Coronavirinae z podčľaď Coronavirinae a sú klasifikované do 4 rodov: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus a Deltacoronavirus [1]. Každý sérologický typ je charakterizovaný špecifickým rozsahom hostiteľov, ktorých môže infikovať a taktiež aj sekvenciou genómu. Najviac patogénnym z týchto vírusov je SARS-CoV, ktorý je schopný spôsobiť život ohrozujúcu pneumóniu [2]. Vírus pravdepodobne používa zvieratá ako hostiteľa a môže sa preniesť aj na človeka zoonotickým prenosom [3]. U človeka spôsobujú koronavírusy rôzne zdravotné ťažkosti vrátane gastroenteritídy, dýchacích problémov a konjunktivitídy [4].

Viacere štúdie poukázali na fakt, že tretina pacientov s COVID-19 mala očné abnormality (častý prejav u pacientov so závažnejším priebehom ochorenia). Hoci sa vírus v pomerne malom množstve vylučuje do slz, je možný aj prenos sekrétmi zo spojoviek [5].

ETIOLÓGIA A PATOGENÉZA COVID-19

Koronavírusy sú vo všeobecnosti schopné spôsobiť širokú škálu infekcií horných dýchacích ciest (prechladnutie: alfa-koronavírus HCoV-229E, alfa-koronavírus HCoV-NL63, beta-koronavírus HCoV-OC43 a HCoV-KHU1), zatiaľ čo iné beta-koronavírusy ako SARS-CoV a MERS-CoV sú zodpovedné za agresívnejšie problémy spojené s dýchacími cestami, považované za atypické pneumónie. Rôzne miesta infekcie pravdepodobne súvisia s prítomnosťou povrchovej špičky vírusu zloženej z glykoproteínu dipeptidylpeptidázy 4, ktorý sa viaže na svoj receptor prítomný v dolných dýchacích cestách nazývaný ACE2. SARS-CoV aj MERS-CoV obsahujú tento glykoproteín [6]. Z hľadiska genetiky sú SARS-CoV a SARS-CoV-2 na 70 % podobné a preto sú schopné infikovať bunky cez rovnaký receptor ACE2. Avšak kvôli vyššie spomínanému glykoproteínu-

vému výbežku sa SARS-CoV-2 viaže na ACE2 receptory 10–20 krát vyššou afinitou [7].

V okamihu ako SARS-CoV-2 vstúpi do alveolárnych buniek, začne sa veľmi rýchlo replikovať. Táto replikácia vyvolá veľmi silnú imunitnú reakciu spôsobujúcu syndróm cytokínovej búrky (hypercytokémiu) a neskôr poškodenie pľúcneho tkaniva [8]. Hypercytokémie vo všeobecnosti spôsobujú zvýšenie hladiny prozápalových cytokínov. Tieto cytokíny sú dôležitou príčinou ARDS syndrómu a multi-organového zlyhávania. Okrem toho sa u pacientov infikovaných SARS-CoV-2 znižuje počet T buniek (CD4 a CD8), čo naznačuje zníženie imunitnej funkcie, ktoré následne umožňuje superinfekciu, ktorá by mohla zhoršiť už existujúce respiračné symptómy [9]. Samotná vírusová infekcia aj imunologická insuficiencia môžu viesť k oftalmologickým prejavom ako: konjunktivitída, uveitída, retinitída a iné. Patogenézu očného postihnutia je ťažké určiť. Pretože sa vírus kultivoval zo spojivkových sekrétov, je pravdepodobnejšie, že očné postihnutie COVID-19 súvisí skôr so samotnou vírusovou infekciou ako so superinfekciou spôsobenou imunologickou nedostatočnosťou [10].

PRENOS SARS-COV-2

Zatiaľ, čo sa zvieratá považujú za pôvodný zdroj, predpokladá sa, že SARS-CoV-2 sa šíri primárne prostredníctvom osobného kontaktu cez väčšie respiračné kvapôčky (priemerne väčšie ako 5 µm), na ktoré pôsobia gravitačné sily [11]. Tieto kvapôčky môžu byť priamo inhalované inými ľuďmi, resp. môžu pristáť na povrchoch (s ktorými môžu prísť do styku ostatní), kde vírus môže zostať životaschopný od niekoľkých hodín až po niekoľko dní. Respiračné častice sa môžu šíriť pri dýchaní, hovorení, kašľaní alebo kýchaní. K prenosu vzduchom dochádza, keď v ňom cirkulujú infekčné kvapôčky menšie ako 5 µm počas dlhšieho obdobia. Vírusové častice môžu byť absorbované cez dýchaciu sliznicu a potencionálne cez spojovky. Koronavírus sa zatiaľ nepovažuje za vzduchom prenosný (air born), pokiaľ vírus nevytvára kvapôčky. Vírusová RNA sa tiež našla vo vzorkách stolice infikovaných pacientov, čo naznačuje aj možný prenos fekálno-orálnou cestou. Ku prenosu SARS-CoV-2 môže dôjsť aj od asymptomatického pacienta, čo sťažuje možnosti prevencie [11].

Loon et al. v roku 2014 preukázali prítomnosť SARS-CoV-2 v slzách. Vzorky slz odobraté od 36 pacientov s podozrením na COVID-19 boli zaslané na RT-PCR analýzu a u troch pacientov bola identifikovaná SARS-CoV-2 RNA [12]. Je kontroverzné, či sa vírus môže prenášať slzami [13]. Odkrytý povrch oka môže slúžiť ako možná brána vstupu respiračných kvapôčok, ale podľa štúdie na 120 pacientoch je takéto riziko prenosu extrémne nízke [14].

Berúc do úvahy hlásené prípady, ktoré u zdravotníckych pracovníkoch naznačujú nozokomiálny prenos, existuje predpoklad, že oční lekári môžu mať vyššie riziko nakazenia sa koronavírusom [13].

Najbežnejšími prejavmi infekcie sú horúčka, kašeľ a dýchavičnosť. Medzi ďalšie patrí: upchatý nos, bolesť hlavy, bolesť hrdla, vykašliavanie hlienu, únava, myalgia, artralgia, nevoľnosť, zvracanie, hnačka, strata chuti, strata čuchu a konjunktivitída. Napriek tomuto obrovskému množstvu príznakov, môže byť významné množstvo pacientov asymptomatických.

OČNÉ PREJAVY

1. Konjunktivitída

Najčastejším oftalmologickým symptómom súvisiacim s ochorením COVID-19 je zápal spojiviek (konjunktivitída) [5,10,15].

Ľudské oko má svoj vlastný renín-angiotenzínový systém s prítomnosťou ACE2 receptorov [16]. Tento systém je aktuálne predmetom záujmu vo vývoji anti-glaukómových liečiv [17]. Ako už bolo vyššie spomenuté, hlavným receptorom pre SARS-CoV-2 je receptor ACE2, čo naznačuje, že komorová voda by mohla byť cieľom infekcie COVID-19, zatiaľ ale nie sú dostupné žiadne informácie o infekcii očných tkanív prostredníctvom ACE2 receptorov [18].

V jednej zo štúdií Xia et al. analyzovali 30 pacientov s potvrdenou COVID-19 pneumóniou. V tejto štúdií bol použitý RT-PCR test zo slzných a spojivkových sekrétov. Autori dokázali, že SARS-CoV-2 bol prítomný v slzách a spojivkových sekrétoch u pacientov s koronavírusovou pneumóniou a súčasne konjunktivitídou, avšak v sekrétoch spojiviek pacientov bez konjunktivitídy nebol zistený žiadny vírus. Tieto výsledky naznačujú, že slzné a spojivkové sekréty nie sú bežnou cestou prenosu koronavírusu, pretože u väčšiny pacientov s COVID-19 sa neprejavuje konjunktivitída. Tento nález je potrebné zvážiť pri diferenciálnej diagnostike konjunktivitídy, najmä ak je konjunktivitída sprevádzaná inými problémami s dýchacími cestami alebo horúčkou [19].

2. Postihnutie sietnice

Prvé hlásené postihnutie sietnice bolo v štúdií vykonanej Marinho et al. [20], ktorí vyšetrovali 12 COVID-19 pozitívnych pacientov pomocou OCT vyšetrenia. Všetci títo pacienti mali symptomatiku COVID-19 a u 11 pacientov bola pozorovaná aj anosmia. Pacienti vykazovali hyperreflektívne lézie na úrovni gangliových buniek na oboch očiach. Štyria z týchto pacientov mali aj mikrohemorágie pozdĺž retinálnych arkád, pozorované na fotografií očného pozadia. Neboli pozorované žiadne znaky očného zápalu a zraková ostrosť a pupilárne reflexy boli neporušené. Následne Vavvas et al. zdôraznil skutočnosť, že pozorované hyperreflexné oblasti na OCT môžu pravdepodobne predstavovať normálne sietnicové cievy [21].

COVID-19 infikuje hostiteľa pomocou ACE2 receptora, ktorý je exprimovaný v niekoľkých orgánoch vrátane endotelových buniek sietnice [22]. Zápal endotelových buniek ciev spôsobuje ich edém, preťaženie a trombózu, ktoré nakoniec vedú k ischémií. COVID-19 RNA bola detegovaná aj

v sietnici postihnutých pacientov [23]. Toto zistenie nasvedčuje, že COVID-19 môže spôsobiť retinálnu vaskulitídu a ischémiu. Vírusová infekcia je zriedkavou príčinou retinitídy, ale relevantné prípady už boli hlásené [24].

V ďalšej prierezovej klinickej štúdií Invernizzi et al. skúmali zmeny retinálnych ciev na 54 pacientoch. Boli pozorované krvácania, dilatované vény a artérie. Stredný priemer artérií a stredný priemer vén sa porovnávali s 133 neexponovanými pacientmi. Bolo preukázané, že COVID-19 môže indukovať zmeny najmä na úrovni retinálnych vén a tieto zmeny priamo korelovali so závažnosťou ochorenia. Je teda možné, že priemer sietnicových ciev môže predstavovať užitočný parameter na sledovanie zápalovej odpovede. Vzhľadom na neinvazívny charakter vyšetrenia očného pozadia, zmeny sietnicových ciev by sa mali ďalej skúmať, aby sa pochopilo ich možné použitie pri diagnostike a liečbe COVID-19. Vyššie uvedené dôkazy naznačujú, že postihnutie sietnice pri ochorení COVID-19 je viac ako pravdepodobné. Na tento fakt treba osobitne prihliadať pri pacientoch s väčším rizikom poškodenia sietnice (t.j. trpiacich diabetom alebo hypertenziou). Tak isto treba mať na pamäti, že ako aj cukrovka tak aj vysoký tlak patria medzi rizikové faktory COVID-19. Vzhľadom na rozsah súčasnej pandémie a veľké výzvy z hľadiska diagnostiky a manažmentu by sme mali klásť dôraz na lepšie hlásenie klinických významných očných príznakov, aby sa ďalej preskúmala možnosť postihnutia sietnice [25].

3. Uveitída

Ako súčasť multisystémovej zápalovej odpovede počas infekcie COVID-19 sa môže vyskytnúť aj uveitída. Uveitída, definovaná ako vnútroočný zápal, je piatou hlavnou príčinou straty zraku v Spojených štátoch a spôsobuje 10–15 % zrakového postihnutia v západnom svete [26,27].

4. Myopia

Myopia je jeden z hlavných zdravotných problémov na celom svete. WHO odhaduje, že polovica populácie sveta môže byť do roku 2050 krátkozraká. V posledných rokoch sa nedostatočne dlhý čas strávený vykonávaním aktivít vonku považuje za hlavný rizikový faktor vzniku krátkozrakosti [28].

Výskum sa zameriava hlavne na vplyv karanténnych opatrení a lockdownu súvisiaci s dlhším trávením času pri digitálnych obrazovkách a so vznikom a deterioráciou myopie. Podľa Organizácie spojených národov pre vzdelávanie, vedu a kultúru je týmito opatreniami postihnutých približne 1,37 miliardy študentov (80 % svetovej študentskej populácie) z viac ako 130 krajín sveta a klasické vyučovacie metódy v triede sú nahradené digitálnymi alebo e-learningovými postupmi. Existuje možnosť, že dlhodobý boj proti pandemií môže viesť ku zvýšeniu výskytu krátkozrakosti formovaním dlhodobých zmien správania vedúcich k vzniku a progresii myopie [29]. Metaanalýza obsahujúca 12 kohortných štúdií a 15 prierezových štúdií zahŕňajúcich 25 025 detí vo

veku 6–18 rokov dospela k odporúčaniam skrátenia času stráveného sledovaním mobilu, notebooku a pod., aby sa znížilo riziko krátkozrakosti [30]. To znamená, že existujú značné dôkazy podporujúce toto odporúčanie. Wang et al. v prierezovej štúdií na 123 535 deťoch zaznamenali výrazný myopický posun ($-0,3$ D) po pobyte v domácom prostredí v dôsledku COVID-19 u detí vo veku 6–8 rokov [31]. Prevalencia myopie sa v roku 2020 zvýšila 1,4–3 krát v porovnaní s predchádzajúcimi 5-timi rokmi. Refrakčný stav mladších detí môže byť citlivejší na zmeny vonkajšieho prostredia ako starších detí, pretože mladší jedinci sú v kritickom období náchylnejší pre vývoj krátkozrakosti. Na presné posúdenie týchto zistení a dlhodobého sledovania týchto detí sú potrebné ďalšie štúdie. WHO odporúča deťom vo veku 1–5 rokov tráviť menej ako 1 hodinu denne za obrazovkou. Americká pediatrická akadémia odporúča obmedziť čas strávený pri obrazovke na hodinu denne pre deti vo veku od 2–5 rokov a navrhuje konzistentné limity pre deti vo veku 6 rokov a viac, neuvádza však konkrétne limity pre túto vekovú skupinu [31,32].

Čo možno urobiť na zmiernenie myopiogénneho správania, ktoré sa objaví počas pandémie COVID-19?

Po prvé, z dlhodobého hľadiska je dôležité verejné vzdelávanie na zvýšenie povedomia rodičov o účinkoch práce v interiéri a skrátenia času v prírode na výskyt a progresiu myopie. Rodičia musia pochopiť dôležitosť dodržiavania správnych očných návykov počas lockdownu aj mimo neho vrátane častých prestávok od práce a obmedzenia používania elektronických obrazoviek na voľnočasové aktivity [29].

Po druhé, vládne agentúry pre odborníkov v oblasti zdravotníctva a starostlivosti o oči by mali naďalej spolupracovať so školami na formovaní uceleného domáceho učebného plánu, ktorý podporuje tvorivé učenie nielen pri čítaní a štúdiu doma, ale zahŕňa aj časté prestávky a fyzické aktivity ako aj pomocné práce v domácnosti ako napr.: varenie, pečenie, upratovanie a iné [29].

Po tretie, deti by mali byť podporované vo vykonávaní voľnočasových aktivít vonku vo forme športu alebo hry s primeraným sociálnym odstupom (ak je to bezpečné a v súlade so zákonom). Odporúčaný 2–3 hodinový čas strávený vonku by mal byť vďaka flexibilita distančného vzdelávania ľahšie dosiahnuteľný. COVID-19 by nemal potlačiť prínosy outdoorových aktivít pre zdravie detí [33].

Aj keď je dôležité prijať prísne opatrenia (lockdown a domáca karanténa) na spomalenie alebo zastavenie šírenia koronavírusu, je taktiež nevyhnutná multidisciplinárna spolupráca a úzke partnerstvá medzi ministerstvami, školami a rodičmi aby sa minimalizoval dlhodobý kolaterálny dopad COVID-19 na vznik a progresiu myopie, ktorá už bola aj pred pandemiou hlavným problémom verejného zdravia [29].

Pokiaľ ide o závažnosť ochorenia COVID-19, je pravdepodobnejšie, že pacienti s očnými príznakmi majú vyšší

počet leukocytov a vyššiu hladinu CRP, PCT a LDH ako pacienti bez očných príznakov [5].

V súčasnosti pribúdajú dôkazy, že COVID-19 môže postihovať aj nervový systém. Posledné štúdie naznačujú, že neurotropný potenciál je jednou z čŕt rodiny koronavírusov [34]. Mechanizmy infekcie a neurotropizmus predtým zistený pre iné koronavírusy ako MERS a SARS-CoV-2 bolo možné vidieť aj u SARS-CoV-2. Pokiaľ ide o klinické vlastnosti, štúdia vo Wu-chane preukázala, že sa u 77 z 214 pacientov (36 %) hospitalizovaných pre COVID-19 vyvinuli neurologické príznaky alebo sekundárne mozgové príhody. Ďalšie štúdie uvádzali niekoľko kategórií centrálnych a periférnych neurologických porúch u pacientov s COVID-19. Hlásené nešpecifické a systémové neurologické príznaky zahŕňali: bolesť hlavy, myalgiu, závraty, únavu, hyposmiu, hypogeúziu a poruchy funkcií zraku [34,35]. Tieto príznaky sa vyskytujú u 30–40 % pacientov a sú bežnejšie v závažnejších štádiách ochorenia. Ďalšie závažné neurologické prejavy hlásené v súvislosti s COVID-19 boli: encefalopatia, epilepsia, paralýza a poruchy vedomia, cerebrovaskulárne príhody (ischemická príhoda, intracerebrálne krvácanie, trombóza mozgových splavov) a tiež akútna nekrotizujúca encefalopatia a meningitída. Predpokladané mechanizmy neuroinvázie a prejavy na nervovom systéme zahŕňajú šírenie cez lamina cribriformis na čuchovej kosti a pohyb vírusu do mozgu prostredníctvom nervus olfactorius. Ďalší možný mechanizmus prenosu predstavuje hematologická cesta a ACE2 receptory na neurónoch a gliových bunkách, ktoré z týchto buniek robia potencionálny cieľ pre SARS-CoV-2. Vírus môže taktiež interagovať s ACE2 na kapilárach endotelu, čo by mohlo viesť ku poškodeniu hematoencefalickej bariéry. Kvôli neuroinvázií a neurotropným vlastnostiam môžeme predpokladať, že SARS-CoV-2 môže ovplyvňovať aj ďalšie neuronálne štruktúry vrátane zrakového nervu, subbázálneho plexu, rohovkového nervu a nervov inervujúcich extraokulárne svaly [34].

OFTALMOLOGICKÁ PREVENCIA

Podľa mnohých autorov by oftalmológovia mohli mať vyššie riziko vzniku infekcie SARS-CoV-2 v dôsledku osobnej komunikácie s pacientmi, častého vystavenia slzám a očného sekrétu a nevyhnutného používania prístrojov. Nedávno boli zverejnené niektoré pokyny, ktoré minimalizujú riziko infekcie

1. Pred návštevou pacienta

Mal by existovať striktný časový rozvrh pre pacientov, aby sa zabránilo akémukoľvek zoskupovaniu pacientov v čakárni. Telefonický kontakt a online platformy (ako webová stránka) by mali byť primárny spôsob objednávaní pacientov na vyšetrenia. Telefonická asistencia by mohla byť užitočná pri pomoci pacientovi rozlišovať medzi urgentnými a neurgentnými stavmi, pri odporúčaní liečby iných ako urgentných ochorení a ako nástroj na pripomínanie pacientom používať osobné ochranné prostriedky

(OOPP) pred príchodom na vyšetrenie a pri odpovedaní na otázky o možných príznakoch vo vzťahu ku COVID-19. Triediaci systém je tiež dôležitý na identifikáciu pacientov s horúčkou, respiračnými príznakmi a/alebo akútnou konjunktivitídou alebo tých, ktorí nedávno cestovali do oblastí ohniska nákazy. Odporúča sa tiež objednávanie a dodávanie predpísaných liekov online, najmä pri liekoch na dlhodobé používanie pri chronických ochoreniach [36].

2. Počas návštevy pacienta

Počet prístupných ciest do nemocnice/ambulancie by sa mal znížiť a na každom vstupe by mala byť kontrola. Mala by sa pacientom merať telesná teplota a pacienti by taktiež mali byť vyšetrení na príznaky COVID-19 a mala by im byť odobraná kontaktná anamnéza s potvrdenými alebo suspektnými pacientmi s COVID-19 za posledných 14 dní. Pacientom by malo byť na požiadanie poskytnuté ochranné rúško, alebo respirátor bez výdychového ventilu. Pacienti s konjunktivitídou alebo inými podobnými infekciami by mali byť umiestnení do samostatnej ambulancie a mala by pre nich existovať samostatná čakáreň. Pacienti by mali byť testovaní na SARS-CoV-2 RNA v spojivkovom vaku a slzách viac ako 2-krát. Vo vyšetrovni by mal byť obmedzený počet osôb (1 lekár a 1 pacient) s výnimkou pacientov so zrakovým postihnutím, pacientov s poruchami komunikácie/mobility alebo malých detí. Miestnosť by mala byť dobre vetraná a použité nástroje by mali byť ihneď dezinfikované po každej návšteve pacienta. Na všetkých vyšetrovacích prístrojoch by mal byť umiestnený ochranný štít, samozrejmosťou je častá dezinfekcia zariadení a zabezpečenie ochrany očí personálu (ochranné okuliare, štíty). Pre personál je potrebné prekrytie horných dýchacích ciest vrátane nosa a úst ochrannými prostriedkami, hygiena rúk a dodržiavanie odstupov viac ako 2 metre. Priame vyšetrenie oftalmoskopom sa neodporúča a je možné ho nahradiť Volkovými šošovkami s vyšetrením na štrbinovej lampe, optickou koherentnou tomografiou alebo fotografiou očného pozadia [36].

3. Lôžková starostlivosť a chirurgické zákroky

Všetkým zdravotníckym pracovníkom by malo byť poskytnuté školenie o kontrole infekcie. Vyžaduje sa prísna hygiena rúk a rukavice by sa mali pravidelne meniť. Jeden pár latexových rukavíc by sa nemal používať dlhší čas [36].

U hospitalizovaných pacientov sa odporúča predoperačný skrining infekcie, najmä pred akýmkoľvek chirurgickým zákrokom a odobratie podrobnej epidemiologickej anamnézy. Je potrebné vyhnúť sa celkovej anestézii a na zabránenie kontaminácie je vhodnejšia lokálna anestézia. Akákoľvek neodkladná operácia pacienta pozitívneho na COVID-19 by sa mala vykonať v operačnej miestnosti s podtlakom. Ak taká operačná miestnosť nie je k dispozícii, mal by byť pacient odoslaný do inej kvalifikovanej nemocnice vybavenej takouto operačnou sálou. Operácie na zdravých pacientoch je možné vykonávať v priestore s pretlakovým laminárnym prúdením [36].

4. Dezinfekcia

Podľa aktuálnych dôkazov je ľudský koronavírus schopný zostať infekčný na neživých povrchoch až 9 dní. WHO odporúča čistenie povrchov vodou a saponátom a použitie bežných dezinfekčných prostriedkov ako chlórnan sodný. Bielidlo sa typicky používa v riedení 1:100 5% chlórnanu sodného, čo v konečnom dôsledku dáva koncentráciu 0.05%. V prípade dezinfekcie malých povrchov preukázal účinnosť proti koronavírusu aj 62–71% etanol. Menej účinné sú aj ďalšie baktericídne látky ako napr. 0,05–0,2% benzalkóniumchlorid alebo 0,02% chlórhexidindiglukonát [37].

LIEČBA OČNÝCH KOMPLIKÁCIÍ U PACIENTOV S COVID-19

Existuje je len málo dôkazov o liečbe vírusovej konjunktivitídy spojennej s COVID-19. Počas vypuknutia pandémie boli použité viaceré antivírusové systémové látky (antivirotiká) ako: umefenovir, lopinavir, ritonavir, ale nie špecificky na očné komplikácie. Chen et al. uviedli možnosť, že očné kvapky s obsahom ribavirínu môžu pomôcť pri liečbe očných príznakov. Liečba vírusovej konjunktivitídy je zväčša podporná. Napriek tomu je dôležité, aby oftalmológovia znížili možnú vírusovú záťaž na spojovku a znížili potenciál prenosu slznými a očnými sekrétmi. Niektoré všeobecné očné odporúčania pre vírusovú konjunktivitídu by sa mohli vzťahovať na pacientov s COVID-19 z hľadiska zníženia prenosovej rýchlosti aj možných komplikácií, patria sem hygienické opatrenia:

- Časté umývanie rúk (zvlášť pri potrebe používať očné kvapky alebo nosiť kontaktné šošovky)
- Nedotýkať sa ani si nešúchať oči
- Pravidelné vymieňanie obliečok na vankúše/plachty
- Nezdieľať osobné veci [10].

Chlorochín (CQ) a hydroxychlorochín (HCQ) v liečbe COVID-19

FDA schválila chlorochín a hydroxychlorochín na liečbu COVID-19 na základe obmedzených klinických údajov a tieto lieky sú používané v niektorých krajinách ako off-label indikácia [38]. Liečba bola povolená napriek nedostatku randomizovaných klinických štúdií podporujúcich bezpečnosť a účinnosť týchto liekov. Observačná štúdia s 1376 pacientmi s COVID-19 v New-Yorku preukázala, že podanie HCQ nebolo spojené ani s výrazne zvýšeným ani výrazne zníženým rizikom intubácie a smrti. Americká asociácia oftalmológov (AAO) odporučila maximálne denné užívanie HCQ $\leq 5,0$ mg/kg hmotnosti s rizikom vzniku závislosti na dennej dávke počas doby používania [20]. S týmto dávkovaním sa retinopatia vyskytuje zriedka po 10 a viac rokov liečby. Avšak pri liečbe COVID-19 sa používajú vyššie dávky HCQ ako tie, ktoré sú odporúčané AAO. Preto Mramor et al. navrhol, že oftalmologický skrining nie je potrebný pre pacientov s COVID-19, ktorí užívajú CQ alebo HCQ menej ako dva týždne, pretože

pravdepodobnosť poškodenia sietnice je veľmi nízka aj pri vysokých dávkach [39].

Aj keď sa CQ a HCQ stále používajú v mnohých krajinách, berúc do úvahy najnovšie údaje hlásené z nedávnych štúdií, ktoré naznačujú absenciu prínosu alebo dokonca zvýšené riziko úmrtia súvisiaceho s HCQ, na konci mája 2020 niekoľko európskych krajín pozastavilo používanie HCQ na liečbu COVID-19 [40].

Aj keď stále neexistujú konzistentné dôkazy o klinickej účinnosti HCQ a CQ pri liečbe COVID-19, tieto 2 lieky sa v klinickej praxi vo veľkej miere používali a okrem toho niekoľko nových klinických štúdií skúma úlohu HCQ a CQ pri liečbe COVID-19. Vzhľadom na tieto skutočnosti by toxicita HCQ a CQ mohla predstavovať v budúcnosti nezanedbateľný problém. V tomto ohľade by ďalšie klinické štúdie mohli poskytnúť podrobnejšie dôkazy o toxicite sietnice súvisiace s HCQ a CQ u pacientov s COVID-19, aby bolo možné lepšie riešiť ich klinický manažment z oftalmologického hľadiska [41].

Mali by byť vykonané viaceré štúdie s cieľom zaviesť špecifickú antivírusovú očnú liečbu zameranú na zníženie vírusovej záťaže na spojivke pacientov (ak je prítomná) a zníženie prenosovej rýchlosti z oftalmologického hľadiska. Je však veľmi komplikované stanoviť konkrétnu liečbu, keďže stále zostáva veľa pochybností o oftalmologických dôsledkoch infekcie na SARS-CoV-2 [42].

Vitamín D

Vitamín D je najznámejší pre svoje účinky na homeostázu vápnika. Nedostatok vitamínu D je čoraz viac spájaný s vývojom autoimunitných chorôb blízkyh uveitíde vrátane: IBD, juvenilnej idiopatickej artritídy, SLE a Sjögrenov syndróm [43]. Aktívna forma vitamínu D môže indukovať expresiu ACE2 a regulovať imunitný systém rôznymi odlišnými mechanizmami: udržiava integritu bariéry epitelu obnovením spojení: tight junctions, gap junctions a adherence junctions [44]. Okrem toho zvyšuje vrodenu imunitu tým, že zvyšuje produkciu antimikrobiálnych peptidov ako je napríklad katelicidín v bunkách dýchacieho epitelu, ktoré majú schopnosť elektrostatickými interakciami narušiť bakteriálne membrány [45]. Vitamín D taktiež indukuje bunkovú imunitu zvýšením produkcie protizápalových cytokínov a potlačením prozápalových cytokínov ako sú TNF-alfa a interferón gamma. To zabraňuje vzniku cytokínovej búrky, ktorá je zodpovedná za syndróm ARDS pri COVID-19. Okrem toho ovplyvňuje aj adaptívnu imunitu znížením zápalovej TH1 a TH2 odpovede a taktiež potláča prozápalové bunky TH17 [46]. Chiu Zelia et al. vo svojej štúdií na 151 pacientoch dokázali signifikantne znížené sérové hladiny vitamínu D u pacientov s aktívnou uveitídou. Zistili, že suplementácia vitamínu D súvisí s aktivitou uveitídy, rovnako ako vystavenie slnku u pacientov s nedostatkom vitamínu D. Preto sa javí ako logické poskytnúť profylaktickú suplementáciu a adjuvantnú liečbu vitamínom D s cieľom posilniť imunitný systém a zabrániť

a znížiť závažnosť infekcie COVID-19, najmä u staršej populácie s komorbiditami [47].

Dexametazón

Za posledné desaťročia sa kortikoidy používajú na potlačenie reakcie imunitného systému pri rôznych ochoreniach, vrátane: reumatoidnej artritídy, SLE a iných. V boji proti koronavírusovej infekcii sa aktivuje imunitný systém a následne sa spúšťa zápalová odpoveď. Avšak občas môže dôjsť ku preťaženiu imunitného systému (cytokínová búrka), ktorá môže viesť až k respiračnému zlyhaniu, koagulopatii a nakoniec ku zlyhaniu celého organizmu a smrti [48]. Používanie kortikosteroidov súvisí s potlačením imunitného systému, preto ich použitie nie je podporované v počiatočnej fáze infekcie, lebo by viedlo ku potlačeniu vrodenej imunity [49]. Po niekoľkých klinických štúdiách skúmajúcich efekt kortikosteroidov na ochorenie COVID-19 sa zistilo, že kortikoidy významne prispievajú k redukcii mortality pacientov [50]. Dexametazón znižuje riziko úmrtia o jednu tretinu u pacientov s pľúcnou ventiláciou a o jednu pätinu u pacientov s kyslíkom. Dexametazón tlmí imunitnú odpoveď, pomáha pri liečbe zápalov, opuchov, ako napríklad u alergických a astmatických pacientov so zápalom v dýchacích cestách a pľúcach alebo u pacientov s bolestivými a zápalovými chorobami kĺbov. Medzi jeho ďalšie výhody patrí dlhotrvajúci účinok (s polčasom rozpadu cca 36 hod.) umožňujúcim dávkovanie jedenkrát denne [51].

Prelomový vývoj v boji proti COVID-19 vyšiel z randomizovaného hodnotenia liečby COVID-19 z 16. júna 2020. Táto randomizovaná štúdia sa začala v marci 2020 ako klinická štúdia na vyhodnotenie potencionálnych terapeutických možností liečby COVID-19. Viac ako 11 500 pacientov s potvrdeným ochorením COVID-19 bolo zaradených do 175 nemocníc v Spojenom Kráľovstve. V štúdií OXFORD RECOVERY sa randomizovaným spôsobom testovali nízke dávky dexametazónu, lopinaviru-ritonaviru, hydroxychlorochínu a azitromycínu. Jedinému dexametazónu sa podarilo znížiť mieru úmrtnosti spojenú s COVID-19. Používanie dexametazónu v dávke 6 mg denne sa začalo 8. júna 2020, počas desiatich dní na vyhodnotenie klinickej účinnosti u 2104 pacientov v porovnaní so 4321 pacientami, u ktorých sa dexametazón nepoužil [52]. Použitie dexametazónu nespôsobilo žiadne závažné nežiadúce reakcie a bolo neúčinné u pacientov s miernym priebehom ochorenia. Štúdia OXFORD RECOVERY má však obmedzenia týkajúce sa potencionálnych nepriaznivých účinkov a účinnosti dexametazónu u pacientov s komorbiditami. Súčasné podávanie kortikosteroidov by malo byť obmedzené na pacientov so závažnými stavmi súvisiacimi s cytokínovou búrkou, vrátane ARDS, zlyhania obličiek, akútneho poškodenia srdca a zvýšených sérových hladín D-dimérov. V septembri 2020 vydalo WHO usmernenie k použitiu dexametazónu a iných kortikosteroidov (hydrokortizónu alebo prednisonu) na liečbu COVID-19. V uvedenom usmernení sa odporúčalo použitie kortikosteroidov u závažných a kritických pacientov [53].

ZÁVER

Niektoré štúdie naznačujú, že očné príznaky sa bežne vyskytujú u pacientov s ťažkou pneumóniou COVID-19 a že je možné detegovať vírusovú RNA zo spojivkového vaku týchto pacientov. Zdá sa, že oftalmologická sympto-

matológia nie je častým prejavom infekcie koronavírusom u pacientov s nezávažným priebehom COVID-19. Napriek tomu, že konjunktivitída je vo všeobecnosti benígny stav, je dôležitou cestou prenosu vírusu a preto je prevencia najdôležitejším aspektom, ktorý by si lekári mali pamätať aby chránili pacientov a seba samých.

LITERATÚRA

1. Nakagawa K, Lokugamage K, Makino S. Viral and cellular mRNA translation in coronavirus-infected cells. *Adv Virus Res.* 2016;96:165-192. doi: 10.1016/bs.aivir.2016.08.001
2. Lai MM. SARS virus: the beginning of the unraveling of a new coronavirus. *J Biomed Sci.* 2003;10(6):664-675. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02256318>
3. Martina BE, Haagmans BL, Kuiken T, et al. SARS virus infection of cats and ferrets. *Nature.* 2003;425(6961):915-915. doi: <https://doi.org/10.1038/425915a>
4. Van Der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nat Med.* 2004;10(4):368-373. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1024>
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(5):575-578. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
6. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus infections-more than just the common cold. *Jama.* 2020;323(8):707-708. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757>
7. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science.* 2020;367(6483):1260-1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
8. Villar J, Zhang H, Slutsky AS. Lung repair and regeneration in ARDS: role of PECAM1 and Wnt signaling. *Chest.* 2019;155(3):587-594. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.022
9. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020;11:827. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>
10. 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. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
11. Zhang H, Kang Z, Gong H, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *BioRxiv.* 2020; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>
12. Loon S, Teoh S, Oon L, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):861-863. doi: <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>
13. Sadhu S, Agrawal R, Pyare R, et al. COVID-19: limiting the risks for eye care professionals. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(5):714-720. doi: 10.1080/09273948.2020.1755442
14. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. 2020; doi: 10.1016/j.jtos.2020.03.010
15. McIntosh K, Dees JH, Becker WB, Kapikian AZ, Chanock RM. Recovery in tracheal organ cultures of novel viruses from patients with respiratory disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967;57(4):933-940. doi: 10.1016/j.jtos.2020.03.010
16. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Many faces of renin-angiotensin system-focus on eye. *Open Ophthalmol J.* 2017;11:122-142. doi: <https://doi.org/10.2174/1874364101711010122>
17. Vaajanen A, Vapaatalo H. Local ocular renin-angiotensin system-a target for glaucoma therapy? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011;109(4):217-224. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00729.x
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):391-395. doi: 10.1080/09273948.2020.1738501
19. Xia J, Tong J, Liu M, Shen Y, Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol.* 2020;92(6):589-594. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
20. Marinho PM, Marcos AA, Romano AC, Nascimento H, Belfort R. Retinal findings in patients with COVID-19. *The Lancet.* 2020;395(10237):1610. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
21. Vavvas DG, Sarraf D, Sadda SR, et al. Concerns about the interpretation of OCT and fundus findings in COVID-19 patients in recent Lancet publication. 2020; doi: 10.1038/s41433-020-1084-9
22. Senanayake P deS, Drazba J, Shadrach K, et al. Angiotensin II and its receptor subtypes in the human retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48(7):3301-3311. doi: 10.1167/iov.06-1024
23. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, et al. Detection of SARS-CoV-2 in human retinal biopsies of deceased COVID-19 patients. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020;28(5):721-725. doi: <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1770301>
24. Karampelas M, Dalamaga M, Karampela I. Does COVID-19 Involve the Retina? *Ophthalmol Ther.* 2020;9(4):693-695. doi: 10.1007/s40123-020-00299-x
25. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, et al. Retinal findings in patients with COVID-19: results from the SERPICO-19 study. *EClinical-Medicine.* 2020;27:100550. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100550>
26. Bettach E, Zadok D, Weill Y, Brosh K, Hanhart J. Bilateral anterior uveitis as a part of a multisystem inflammatory syndrome secondary to COVID-19 infection. *J Med Virol.* 2021;93(1):139-140. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26229>
27. John H Kempen, Michael M Altaweel, Janet T Holbrook, et al. Multicenter Uveitis Steroid Treatment (MUST) Trial Research Group. Randomized comparison of systemic anti-inflammatory therapy versus fluocinolone acetonide implant for intermediate, posterior, and panuveitis: the multicenter uveitis steroid treatment trial. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1916-1926. doi: 10.1016/j.optha.2011.07.027
28. He M, Xiang F, Zeng Y, et al. Effect of time spent outdoors at school on the development of myopia among children in China: a randomized clinical trial. *Jama.* 2015;314(11):1142-1148. doi: 10.1001/jama.2015.10803
29. Wong CW, Tsai A, Jonas JB, et al. Digital Screen Time During the COVID-19 Pandemic: Risk for a Further Myopia Boom? *Am J Ophthalmol.* 2021;223:333-337. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.034
30. Huang H-M, Chang DS-T, Wu P-C. The association between near work activities and myopia in children-a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(10):e0140419. doi: 10.1371/journal.pone.0140419
31. Wang J, Li Y, Musch DC, et al. Progression of Myopia in School-Aged Children After COVID-19 Home Confinement. *JAMA Ophthalmol.* 2021; doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.6239
32. Chassiakos YLR, Radesky J, Christakis D, Moreno MA, Cross C. Children and adolescents and digital media. *Pediatrics.* 2016;138(5). doi: 10.1542/peds.2016-2593.
33. Enthoven CA, Tideman JWL, Polling JR, Yang-Huang J, Raat H, Klawer CC. The impact of computer use on myopia development in childhood: The Generation R study. *Prev Med.* 2020;132:105988. doi: 10.1016/j.ypmed.2020.105988
34. Abboud H, Abboud FZ, Kharbouch H, Arkha Y, El Abbadi N, El Ouahabi A. COVID-19 and SARS-Cov-2 Infection: Pathophysiology and Clinical Effects on the Nervous System. *World Neurosurg.* 2020. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.193
35. Xu X-W, Wu X-X, Jiang X-G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series. *bmj.* 2020;368. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m606>
36. Yu A-Y, Tu R, Shao X, Pan A, Zhou K, Huang J. A comprehensive Chinese experience against SARS-CoV-2 in ophthalmology. *Eye Vis.* 2020;7:1-9. doi: 10.1186/s40662-020-00187-2

37. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect.* 2020;104(3):246-251. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
38. Lenzer J. COVID-19: US gives emergency approval to hydroxychloroquine despite lack of evidence. *bmj.* 2020;369(10.1136). doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1335>
39. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2411-2418. doi: 10.1056/NEJMoa2012410
40. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF. Recommendations on screening for chloroquine and hydroxychloroquine retinopathy (2016 revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-1394. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.01.058
41. Nicolò M, Desideri LF, Bassetti M, Traverso CE. Hydroxychloroquine and chloroquine retinal safety concerns during COVID-19 outbreak. *Int Ophthalmol.* 2020;1-7. doi: <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01593-0>
42. Lan Q, Zeng S, Liao X, Xu F, Qi H, Li M. Screening for novel coronavirus related conjunctivitis among the patients with corona virus disease-19. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi Chin J Ophthalmol.* 2020;56:E009-E009. doi:10.3760/cma.j.cn112142-20200322-00213
43. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol.* 2016;45(6):439-447. doi: 10.3109/03009742.2016.1151072.
44. Zhang Y, Wu S, Sun J. Vitamin D, vitamin D receptor and tissue barriers. *Tissue Barriers.* 2013;1(1):e23118. doi: 10.4161/tisb.23118
45. Gombart AF. The vitamin D-antimicrobial peptide pathway and its role in protection against infection. *Future Microbiol.* 2009;4(9):1151-1165. doi: 10.2217/fmb.09.87
46. Khemka A, Suri A, Singh NK, Bansal SK. Role of Vitamin D Supplementation in Prevention and Treatment of COVID-19. *Indian J Clin Biochem.* 2020;35(4):502-503. doi: 10.1007/s12291-020-00908-3
47. Chiu ZK, Lim LL, Rogers SL, Hall AJ. Patterns of vitamin D levels and exposures in active and inactive noninfectious uveitis patients. *Ophthalmology.* 2020;127(2):230-237. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.06.030
48. Gulick RM, Sobieszczek ME, Landry DW, Hollenberg AN. Prioritizing clinical research studies during the COVID-19 pandemic: lessons from New York City. *J Clin Invest.* 2020;130(9). doi: <https://doi.org/10.1172/JCI142151>
49. Isidori A, Arnaldi G, Boscaro M, et al. COVID-19 infection and glucocorticoids: update from the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion on steroid replacement in adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1141-1147. doi: 10.1007/s40618-020-01266-w
50. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet.* 2020;395(10223):497-506. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
51. Jiang K, Weaver JD, Li Y, Chen X, Liang J, Stabler CL. Local release of dexamethasone from macroporous scaffolds accelerates islet transplant engraftment by promotion of anti-inflammatory M2 macrophages. *Biomaterials.* 2017;114:71-81. doi: 10.1016/j.biomaterials.2016.11.004
52. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone Hosp Patients Covid-19-Prelim Rep *N Engl J Med.* 2020;1-11. doi: 10.1056/NEJMoa2021436
53. Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S. Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2085-2094. doi: 10.1007/s10067-020-05190-5

