

Retinal Findings in COVID-19 Patient: A Literature Review

Tristira Urvina¹, Erwanda Fredy Purliawan²

¹RSUD Dungus, tristira.urvina@gmail.com

²Departemen Ilmu Kesehatan Mata RSD dr.Soebandi, fredy_family@yahoo.com

ABSTRAK

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) telah ditetapkan sebagai pandemi di dunia. Gejala yang paling sering adalah demam, kelelahan, flu-like syndrome, dan dapat disertai distress pernafasan. Sekitar 10% pasien COVID-19 pada fase akut menunjukkan adanya manifestasi pada mata terutama pada retina. Aktivitas cell surface enzyme protein angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) dipercaya mendasari manifestasi klinis pada mata. Tujuan literature review ini adalah untuk mendeskripsikan gambaran klinis COVID-19 pada retina yang berfungsi sebagai salah satu acuan diagnosis. Telaah dilakukan dengan metode PRISMA dengan kata kunci "retinal findings in COVID-19", "ophthalmology finding", "retina" dan "cotton wool spot COVID-19" dengan manifestasi pada retina sebagai luaran pada literatur yang dipublikasikan pada tahun 2020-2021 dengan menggunakan mesin pencarian Google Scholar, SchiHub dan Pubmed. Didapatkan 14 literatur yang sesuai dengan kriteria inklusi. Keterlibatan segmen anterior mata seperti konjungtivitis dan keratitis cukup banyak ditemukan. Pembuluh darah arteri dan vena retina pada pasien COVID-19 mengalami pelebaran yang disebabkan oleh adanya mediator inflamasi. Lebar diameter vena berkorelasi dengan derajat keparahan penyakit. "COVID-19 retinopathy" diusulkan menjadi suatu terminologi yang menunjukkan adanya gambaran cotton wool spots pada posterior pole retina yang diasosiasikan dengan adanya perdarahan intraretina tanpa tanda inflamasi okular pada pasien COVID-19. Dengan pemeriksaan funduskopi, didapatkan gambaran cotton wool spots, flame shaped hemorrhages atau microhemorrhages pada retina pasien COVID-19. Hal ini diakibatkan oleh proses inflamasi pada pembuluh darah mikro di retina.

Kata kunci: COVID-19, cotton wool spots, flame shaped hemorrhages, retina

ABSTRACT

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been declared as worldwide pandemic. The most common symptoms are fever, fatigue, flu-like syndrome and accompanied by respiratory distress. About 10% of patients with COVID-19 in the acute phase show manifestations in the eye, especially in the retina. The activity of the cell surface enzyme protein angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is believed underlying the clinical manifestations in the eye. This study aim to describe the clinical findings of COVID-19 in the retina which serves as a reference for diagnosis. The study was carried out using the PRISMA method with the keywords "retinal findings in COVID-19", "ophthalmology finding", "retina" and "cotton wool spot COVID-19" with retinal manifestations as an outcome in the literature published in 2020-2021 with search using Google Scholar, SchiHub and Pubmed. There were 14 literatures that matched the inclusion criteria. Involvement of the anterior segment of the eye such as conjunctivitis and keratitis are quite common. The retinal arteries and veins in COVID-19 patients are enlarged due to the inflammatory mediators. The width of the vein diameter is related to the severity of the disease. "COVID-19 retinopathy" has been proposed as a term to describe the appearance of cotton wool spots on the posterior pole of the retina associated with intraretinal hemorrhage without signs of ocular inflammation in COVID-19 patients. With fundoscopic examination, the clinical features of the retina of COVID-19 patients were cotton wool spots, flame shaped hemorrhages or microhemorrhages caused by an inflammatory process in the micro blood vessels in the retina.

Keywords: COVID-19, cotton wool spots, flame shaped hemorrhages, retina

* Korespondensi Author: Tristira Urvina, RSUD Dungus, tristira.urvina@gmail.com, 085649151190

I. PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) yang disebabkan oleh virus SARS-CoV-2 telah ditetapkan sebagai pandemi oleh WHO sejak Maret 2020. Hingga Oktober 2021, dilaporkan sebanyak 239.437.517 kasus di dunia dengan angka kematian 4.879.235. Kasus di Indonesia sebanyak 4.234.758 dengan 142.952 kematian.^{1,2}

COVID-19 dikaitkan dengan terjadinya *adult respiratory distress syndrome* dengan trombosis mikrovaskuler yang berhubungan dengan inflamasi interstitial dan alveolar ekstensif.³ Diantara pasien COVID-19 pada fase akut, sekitar 10% menunjukkan adanya manifestasi pada mata seperti konjungtivitis, mata merah, sensasi benda asing, *dry eye*, fotofobia,

pandangan kabur, *itching*, epifora, *ocular pain*, dan *floaters*.^{4,5}

Analisis struktur dan genomik menunjukkan hasil bahwa salah satu bagian terpenting yang menyebabkan SARS-CoV-2 masuk ke sel host adalah *cell surface enzyme protein angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2). Pada mata, protein ini terdapat pada kornea, konjungtiva, aquos humor dan retina. Sesuai dengan fisiologi sistem regulasi sistem Renin-Angiotensin intraokuler, komponen RNA virus dapat terdeteksi dengan RT-PCR melalui biopsi retina pada pasien COVID-19.^{4,5} Hal ini mendasari terjadinya manifestasi klinis pada mata pasien COVID-19, khususnya pada retina.

Mata merupakan salah satu organ yang menarik apabila dilihat pengaruhnya terhadap COVID-19. Hal ini didasari oleh tiga alasan. Pertama transmisi melalui mata dapat terjadi melalui saluran lakrimal ke dalam hidung dan saluran napas bagian atas. Kedua, pada fase akut COVID-19, beberapa pasien menunjukkan gejala mata termasuk keratokonjungtivitis, epifora dan kemosis. Ketiga, pengikatan protein Spike virus melalui reseptor ACE2 dan protease transmembran serine 2 (TMPRSS2), yang berperan penting atas masuknya SARS-CoV-2 ke sel inang, ditemukan dengan baik di jaringan mata. Dengan demikian, terdapat dua kemungkinan rute infeksi COVID-19 melalui mata. Pertama, melalui *tear film* dan saluran air mata yang mengalir ke bagian atas saluran pernapasan dan saluran pencernaan. Kedua, secara teoritis melalui konjungtiva ke dalam sel superfisial limbus ke mata bagian dalam kemudian didistribusikan melalui darah atau sistem saraf.¹⁶

Penelitian yang menunjukkan adanya gambaran klinis COVID-19 pada mata khususnya retina masih cukup terbatas. Dengan adanya pandemi dan sebegini besar pasien yang datang ke fasilitas kesehatan dalam keparahan yang beragam memberikan suatu tantangan kepada klinisi untuk mendiagnosis dan mengambil keputusan dalam keterbatasan fasilitas yang ada. Hal ini mendasari penulis untuk melakukan telaah pustaka untuk mengetahui gambaran retina pada pasien

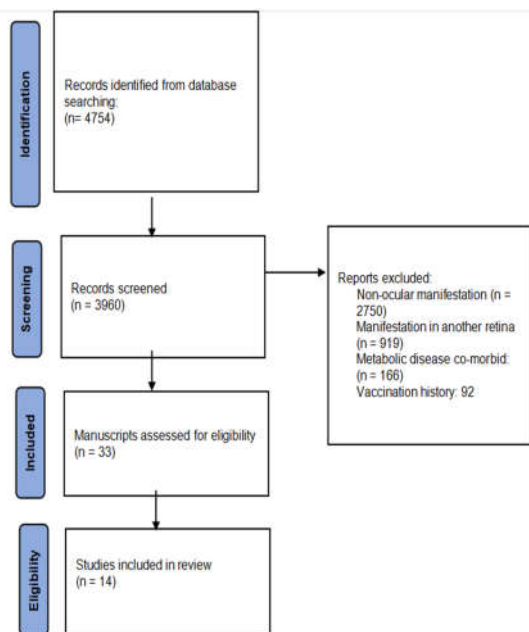
COVID-19 sehingga dapat digunakan sebagai acuan diagnosis.

II. METODOLOGI

Tinjauan sistematis studi observasional yang dijabarkan sesuai dengan rekomendasi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).¹⁷ Dimulai dengan perumusan masalah bagaimana gambaran retina pada pasien COVID-19. Kemudian dilakukan teknik pencarian dengan mengidentifikasi literatur yang memuat kata kunci sebagai berikut: “*COVID-19*” atau “*coronavirus OR SARS-COV2*” atau “*retinal finding*” atau “*ophthalmology finding*” dan “*cotton wool spot*”. Kriteria inklusi adalah literatur baik jurnal maupun artikel yang dipublikasi pada tahun 2020-2021, ditulis dalam Bahasa Inggris dan tidak memiliki komorbid lain selain COVID-19. Kriteria eksklusi adalah jurnal yang tidak lengkap, tidak menunjukkan manifestasi pada mata, terdapat penyakit penyerta maupun metabolik lain, dan adanya riwayat vaksin.

Pencarian literatur dilakukan pada November 2021 s.d. Desember 2021 dengan mesin pencarian Google Scholar, SciHub, dan Pubmed. Penapisan literatur yang teridentifikasi pada *database* dilakukan secara mandiri oleh penulis dengan membaca judul dan abstrak. Kemudian dilakukan analisis kesesuaian isi literatur secara lengkap dengan kriteria inklusi.

Ekstraksi data dilakukan oleh penulis dan disajikan pada Lampiran 1. Dilakukan telaah terhadap instrumen penelitian, pemilihan pasien, dan protokol diagnosis COVID-19 pada literatur yang terpilih. Literatur yang memuat kata kunci dan menunjukkan manifestasi klinis pada retina sebagai luaran dimasukkan dalam kriteria inklusi. Literatur yang tidak menunjukkan manifestasi klinis COVID-19 pada retina serta tidak lengkap maupun tidak dapat diakses secara keseluruhan dieksklusi. Mengingat sejumlah kecil studi dan heterogenitas dalam kriteria evaluasi yang digunakan, sebuah narasi sintesis dilakukan pada gambaran retina pasien COVID-19. *Literature review* ini tidak memerlukan persetujuan etik karena data berasal dari artikel yang diterbitkan.



Gambar 1. Prisma Chart

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari pencarian dengan Google Scholar, SciHub dan PubMed didapatkan 4754 jurnal dengan kata kunci “COVID-19” atau “coronavirus OR SARS-COV2” atau “retinal finding” atau “ophthalmology finding” dan “cotton wool spot”. Didapatkan 3960 literatur dengan tahun publikasi 2020-2021. Kemudian dilakukan eksklusi jurnal maupun artikel. Terdapat literatur yang tidak menunjukkan gambaran COVID-19 pada mata (2750 literatur), manifestasi pada mata selain pada retina (919 literatur), adanya penyakit penyerta maupun penyakit metabolik lainnya (166 literatur), dan riwayat vaksin (92 literatur). Setelah semua literatur dinyatakan masuk dalam kriteria inklusi, dilakukan pengecekan terhadap kelengkapan jurnal maupun artikel, kesesuaian metode, serta adanya manifestasi COVID-19 pada retina sebagai luaran. Didapatkan 19 literatur yang tidak dapat diakses secara lengkap. Dengan demikian, didapatkan 14 literatur untuk ditelaah.

Diagnosis COVID-19 dan Pemeriksaan Oftalmologi

Pemeriksaan swab dari orofaring dan nasofaring dengan *reverse transcriptase poly-*

merase chain reaction (RT-PCR) digunakan sebagai prosedur diagnostik. Apabila pada pasien terdapat manifestasi klinis pada mata, dapat dilanjutkan untuk diambil sampel biologis dengan metode yang sama. Pemeriksaan oftalmologis secara *bedside* dilakukan pada kedua mata termasuk visus, adneksa mata dan segmen anterior menggunakan *direct lighting* dan lensa 20-dioptri. Apabila dari pemeriksaan didapatkan hiperemia konjungtiva bilateral, dilakukan swab konjungtiva pada kedua mata. Pemeriksaan dengan funduskopi dilakukan setelah pupil dilatasi menggunakan tropicamide 1%, diperiksa menggunakan oftalmoskop indirek. Gambaran pada segmen posterior dapat didokumentasikan menggunakan foto.^{3,8}

Manifestasi COVID-19 pada Mata

Manifestasi COVID-19 pada mata cukup variatif. Keterlibatan segmen anterior seperti konjungtivitis, keratitis dan *acute angle closure* cukup banyak ditemukan. Pada retina pasien COVID-19 didapatkan gambaran *cotton wool spots*, *hemorrhages* dan oklusi pembuluh darah retina yang diakibatkan oleh karena gangguan transport axon dan perdarahan. Manifestasi neurooftalmologis yang dapat muncul pada pasien COVID-19 antara lain neuritis optik, *extraocular muscle palsies*, dan *idiopathic intracranial hypertension with papilledema*.^{3,6,7}

Efek Terapi COVID-19 pada Mata

Penelitian yang dilakukan oleh Goyal *et al* menunjukkan adanya terapi COVID-19 yang bermanifestasi pada mata, salah satunya voriconazole. Voriconazole diketahui sebagai salah satu obat yang menyebabkan gejala penurunan visus termasuk fotopsia, fotofobia, pandangan kabur, atau gangguan mengenali warna. Beberapa penelitian COVID-19 dengan terapi voriconazole menunjukkan gambaran patofisiologis pada retina. Retina diasumsikan sebagai lokasi gangguan visual didasarkan pada gambaran penurunan amplitudo ERG yang reversibel pada pasien dengan terapi Variconazole.⁷

Gambaran Retina pada Pasien COVID-19

Gambaran retina pada pasien COVID-19 dapat terjadi bahkan pada pasien asimtomatis, yakni munculnya gambaran retinopati berupa *cotton wool spot* dengan atau tanpa perdarahan retina tanpa adanya inflamasi okular. *Cotton wool spot* menunjukkan adanya *end-organ damage* oleh karena penyebab sistemik. “Retinopati COVID-19” adalah suatu istilah yang diusulkan untuk menunjukkan adanya *cotton wool spot* pada *posterior pole*, yang dikaitkan dengan perdarahan intraretinal tanpa adanya tanda peradangan mata pada pasien COVID-19.¹⁴

Dibandingkan dengan pasien yang sehat, arteri dan vena retina pada pasien COVID-19 mengalami pembesaran karena adanya mediator inflamasi. Lebarnya diameter vena berhubungan dengan derajat keparahan penyakit. Pelebaran vena retina secara pasif terjadi oleh karena adanya gangguan drainase yang berhubungan dengan respon arteri terhadap outflow oksigen dan CO₂. Dilatasi pembuluh darah retina dapat terdeteksi dengan funduskopi dan CT-kontras.⁹

Pemeriksaan dengan oftalmoskop indirek pada mata pasien yang terdiagnosis COVID-19 menunjukkan tidak adanya lesi vaskuler pada area makula. Akan tetapi, pada retina midperifer didapatkan lesi vaskuler seperti *intraretinal microvascular abnormalities* (IRMA), *arterial saccular dilatation*, *cotton wool spots* pada vascular arcades dan *microhaemorrhages* lebih dari satu kuadran.³ Pemeriksaan klinis dan patologi anatomi menunjukkan suatu kerusakan endotel sebagai salah satu penyebab utama adanya tromboemboli sistem vaskuler dan manifestasi inflamasi pada COVID-19.⁸ Penelitian lain menunjukkan adanya retinopati hemoglobinopati pada beberapa pasien COVID-19, yakni adanya area non-perfusi dan perubahan neovaskular pada arteri perifer, dengan perubahan minimal pada area makula. Hal ini sesuai dengan gambaran infeksi virus lain seperti *cytomegalovirus* (CMV), *herpes simplex virus*, *varicella zoster virus* dan *Human Immunodeficiency Virus* yang mengakibatkan gambaran retina yang luas pada pasien imunokompeten dan *imunocompromized*.³

Gambaran retina pasien COVID-19 berdasarkan beberapa literatur dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Gambaran Retina Pasien COVID-19

No	Penulis (Tahun)	Gambaran Retina
1	Invernizzi <i>et al</i> (2020)	Dilatasi vena dan <i>turtuous vessel</i> pada COVID-19, <i>retinal hemorrhage</i> dan <i>cotton wool spots</i> pada foto fundus.
2	Marinho <i>et al</i> (2020)	<i>Cotton wool spot</i> pada Covid-19 <i>hyper-reflective lesions</i> pada inner plexiform dan <i>ganglion cell layers</i> pada B-scan OCT
3	Louzada <i>et al</i> (2020)	Lesi vaskular pada retina seperti <i>flame-shaped</i> atau <i>microhemorrhages</i> dan <i>nerve fiber layer infarcts</i>
4	Caporossi <i>et al</i> (2021)	Lesi vaskuler seperti abnormalitas mikrovaskular intraretina (IRMA), dilatasi pembuluh arteri, <i>cotton wool spots</i> pada arkade vaskular dan <i>microhaemorrhages</i> pada lebih dari satu kuadran
5	Aydemir <i>et al</i> (2021)	Vasodilatasi pembuluh darah retina
6	Bansal <i>et al</i> (2021)	<i>Cotton wool spots</i> dengan atau tanpa <i>retinal hemorrhage</i> , tanpa gambaran patologis retina lain maupun gejala pada mata

Pada pasien COVID-19 juga terdapat gambaran lesi hiperreflektif pada sel ganglion dan *inner plexiform layer* dan tampak melalui pemeriksaan *Optical Coherence Tomography* (OCT). Dari pemeriksanan fundus, gambaran retina yang sering muncul pada pasien COVID-19 adalah *cotton wool spots* dan *microhemorrhages* yang merupakan gambaran umum mikroangiopati. Hal ini didukung oleh penelitian yang menunjukkan bahwa meskipun telah sembuh dari COVID-19, proses inflamasi pada retina pasien masih dapat terjadi.^{5,6,9}

Kondisi Terkait Manifestasi pada Retina Pasien COVID-19

Beberapa kondisi yang dikaitkan dengan adanya manifestasi retina pada pasien COVID-19 antara lain okulasi arteri dan vena, *Central Serous Chorioretinopathy* (CSCR), retinitis candida, dan *syphilitic retinitis*. Pada pasien yang mengeluhkan adanya kehilangan visus secara mendadak setelah terinfeksi COVID-19, diagnosis *Central Retinal Artery Occlusion* (CRAO) harus dipertimbangkan. Meskipun sejauh ini, hanya ada tiga laporan kasus CRAO yang berkaitan dengan COVID-19. Onset CRAO dari diagnosis COVID-19 dilaporkan sekitar 2 minggu hingga 2 bulan pada pasien diterapi hydroxychloroquine/ tocolizumab. Pemeriksaan fundus, menunjukkan adanya *mild-to-significant retinal whitening*. Lesi pada retina dikaitkan dengan proses iskemik mikrovaskuler yang terjadi pada COVID-19.¹⁰ Inflamasi COVID-19 dapat menjadi trigger terjadinya CRAO pada pasien dengan faktor risiko kardiovaskuler.¹¹

Penelitian oleh Ucar dan Ceinkaya pada seorang pasien COVID-19 yang disertai CRAO, menunjukkan adanya gambaran khas pada retina. Pada fotografi fundus, sisi temporal retina tampak putih akibat pembengkakan keruh yang disebabkan oleh edema. Bagian fovea pusat tidak didapatkan serat saraf dan lapisan sel ganglion, didapatkan warnanya oranye yang menonjol menyebabkan adanya gambaran “cherry-red spot”. Foto diambil dua jam setelah timbulnya keluhan pada pasien, sehingga gambaran cherry-red spot tidak terbentuk sempurna. Hasil *fundus fluorescein angiography*, menunjukkan adanya penundaan pengisian arteri dan perpanjangan waktu transit arteriovenal. Gambaran OCT pada pasien yang sama. Didapatkan adanya hiperreflektifitas pada lapisan retina bagian dalam, peningkatan ketebalan makula dan penurunan reflektifitas di bagian luar lapisan retina. Pada pasien dengan CRAO, terapi inisial sangat berpengaruh terhadap luaran visus pasien.¹⁰

Hipertensi mengakibatkan adanya peningkatan Angiotensin-II dan penurunan angiotensin 1-7. ACE2 menjadi kunci adanya penyumbatan pembuluh darah dan aterosklerosis.

Adanya kerusakan pembuluh darah retina berkorelasi dengan ekspresi ACE2 pada mata. Pada pasien COVID-19 terdapat deplesi fungsi ACE2 yang diikuti dengan penempelan SARS CoV-2 melalui proses preolitik. Adanya defisit genetik ACE2 dapat menginduksi mediator aterogenesis dan menghambat faktor proinflamator serta molekul adesi pada sirkulasi retina. Defisiensi ACE2 menyebabkan profibrotik dan gangguan proninflamator mikrovaskuler dan infark *retinal nerve fiber layer*.¹¹

Central Retinal Vein Occlusion (CRVO) dan *Branch Retinal Vein Occlusion* (BRVO) dapat mengakibatkan pandangan kabur hingga penurunan visus yang parah. Hal ini tergantung lokasi mana yang mengalami penyumbatan. Penyebab penurunan visus pada pasien BRVO berkorelasi dengan gambaran edema makula, iskemia, neovaskularisasi dan perdarahan.¹²

Sanjay *et al* melaporkan adanya CSCR pada pasien post COVID-19 yang mendapatkan terapi steroid. Dari evaluasi funduskopi didapatkan gambaran hilangnya refleksi fovea dengan elevasi serous pada retina dengan *ring reflex* pada makula. Pemeriksaan SD-OCT menunjukkan adanya *hyperreflective dots* di vitreus posterior, dengan kontur fovea yang berubah disertai *serous and pigmen epithelial* pada makula. *Fundus fluorescein angiography* menunjukkan gambaran *arm-retina time 18s* dengan *multiple hyperfluorescent spots* dengan pembesaran ukuran makula dan intensitas film dengan gambaran *inkblot pattern* yang khas pada *central serous retinopathy*. Lesi menunjukkan adanya mixed “*smoke stack*” dan “*ink blot*” *appearance*. Peningkatan tekanan hidrostatik dari jaringan koroid dapat mengakibatkan penurunan barrier RPE dan mengakibatkan akumulasi cairan antara RPE dan retina yang berakibat pada *epithel detachment*. Pinpoint area yang mengalami kerusakan yang tampak pada CSCR akut disebut sebagai “*microrips*” atau “*blowout*”.¹³

Goyal *et al* melaporkan pasien COVID-19 dengan retinitis Candida. Pasien tidak mengeluhkan pandangan kabur akan tetapi saat dilakukan pemeriksaan visus terjadi penurunan yang signifikan. Didapatkan pula adanya 2+ *cells*

and flare dan 1+ vitreous cells dan tiga well-circumscribed retinitis lesions. Dapat juga terjadi abses koroid sejak 2 bulan setelah infeksi COVID-19 dan 4 minggu setelah terapi steroid. Pemeriksaan oftalmologi menunjukkan adanya 1+ vitreous cells dan abses koroid supratemporal luas pada makula. Abses tampak terfokus pada bagian sentral dengan jaringan parut pada tepi dengan dikelilingi lesi multiple kekuningan. OCT menunjukkan adanya traksi vitreus. Gambaran CT-scan menunjukkan lesi hipodense multiple pada limfa dengan aktivitas metabolik minimal. Selain itu gambaran yellowish inflammatory deposits disekitar lesi korioretinal juga digambarkan sebagai syphilitic retinitis.⁷

IV. SIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan pemeriksaan funduskopi, didapatkan gambaran cotton wool spots, flame-shaped atau microhemorrhages pada retina pasien COVID-19. Hal ini didasari oleh adanya respon inflamasi pembuluh darah mikro terhadap SARS COV-2 yang mengakibatkan proses mikroangiopati dan oklusi pembuluh darah.

REFERENSI

1. Satuan Tugas Penanganan COVID-19 [homepage on the Internet]. Indonesia: Data Sebaran COVID-19 Indonesia; 2021[Updated 2021 Oct 29; cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://covid19.go.id/>.
2. World Health Organization [homepage on the Internet]. Swiss: WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard; 2021 [Updated 2021 Oct 30; cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://covid19.who.int>.
3. Caporossi T, Bacherini D, Tartaro R, Virgili G, Peris A, Giansanti F. Retinal Findings in Patients Affected by COVID-19 Intubated in an Intensive Care Unit. *Acta Ophthalmologica*. 2021; 99(7): e1244-e1245.
4. Costa ÍF, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, et al. Ocular findings among patients surviving COVID-19. *Scientific Reports*. 2021 [cited 2021 Nov 13]: 11. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-90482-2>.
5. Louzada RL, Ramos CVF, Cordeiro RM, Sadun AA. Retinal Changes in Covid-19 Hospitalized Cases. *PLoS One*. 2020 [cited 2021 Dec 1];15(12):1-17. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243346>.
6. Aydemir E, Bayat AH, Ören B, Atesoglu HI, Göker YS, Özçelik KC. Retinal vascular findings in patients with COVID-19. *Therapeutic Advances in Ophthalmology*. 2021; 13:1-5.
7. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Retinal Manifestations in Patients Following COVID-19 Infection: A Consecutive Case Series. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021; 69:1275-82.
8. Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, Visioli G, d'Ettorre G, Mastroianni CM, et al. Retinal Involvement and Ocular Findings in COVID-19 Pneumonia Patients. *Scientific Reports*. 2020 [cited 2021 Dec 1]; 10(17419):1-7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-74446-6>.
9. Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V, et al. Retinal Findings in Patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 Study. *Eclinical Medicine*. 2020 [cited 2021 Dec 1]; 27(100550). [about 9p]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PM C7502280/>.
10. Ucar F, Cetinkaya S. Central Retinal Artery Occlusion in a Patient Who Contracted Covid-19 And Review of Similar Cases. *British Medical Journal Case Report*. 2021; 14:e244181.
11. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, & Eandi CM. Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient. *Frontiers in Pharmacology*. 2020; 11(588384): 1-6.
12. Duff SM, Wilde MG. Branch Retinal Vein Occlusion in a COVID-19 Positive Patient. *Cureus* 2021; 13(2): e13586.
13. Sanjay S, Gowda PB, Rao B, Mutalik D, Mahendradas P, Kawali A, et al. "Old wine in a New Bottle" - post COVID-19 Infection, Central Serous Chorioretinopathy and The Steroids. *Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection*. 2021 [cited 2021 Des 3];11(4):1-5. Available from: <https://joi-journal.springeropen.com/articles/10.1186/s12348-021-00244-4>.
14. Bansal R, Markan A, Gautam N, Guru RR, Lakshmi PVM, Katoch D, et al. Retinal Involvement in COVID-19: Results from a Prospective Retina Screening Program in the Acute and Convalescent Phase. *Frontiers in Medicine*. 2021[cited 2021 Des 3];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmed.2021.704446>.

- //www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.681942/full.
15. Marinho, P.M., Macros, A.A.A., Romano, A.C., Nascimento, H., Belfort, R. Retinal findings in Patients with COVID-19. Correspondence. 2020 [cited 2021 Dec 4]; 395(10237): 1610. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7217650/>.
 16. Brantl V, Schworm B, Weber G, Schiefelbein J, Kreutzer TC, Michalakis S, Siedlecki J, Priglinger SG. Long-Term Ocular Damage After Recovery From COVID-19: Lack of Evidence At Three Months. *BMC Ophthalmology*. 2021; 21(421):1-6.
 17. Silva, D.F.O., Cobucci, R.N., Lima, S.C.V.C., Andrade, F.B.D. Prevalence of Anxiety, Depression, and Stress Among Teachers During The Covid-19 Pandemic: a Prisma-Compliant Systematic Review. *Medicine* 2021; 100(44):1-8.

Lmpiran 1. Artikel yang Ditelaah

No	Penulis, Tahun, Judul	Metode	Sampel	Hasil
1	Caporossi T, Bacherini D, Tartaro R, Virgili G, Peris A, Giansanti F. (2021). Retinal Findings in Patients Affected by COVID-19 Intubated in an Intensive Care Unit.	<i>Cross-sectional</i>	28 mata dari 15 pasien	All the eyes showed no vascular lesions at the macular area, but at the retinal mid-periphery, 4 patients (8 out of 28 eyes (28.6%) showed vascular lesions such as intraretinal microvascular abnormalities (IRMA), arterials vascular dilatation, cotton wool spots at the vascular arcades and microhaemorrhages in more than one quadrant
2	Costa ÍF, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, et al. (2021). Ocular findings among patients surviving COVID-19.	<i>Cohort</i>	128 mata dari 64 pasien	Higher percentage (46.8%) of patients complaining of blurry vision, 31.2% reported that it appeared or worsened simultaneously with the acute phase of COVID-19. Regarding diabetic retinopathy, its frequency was 52.7% in sample.
3	Louzada RL, Ramos CVF, Cordeiro RM, Sadun AA. (2020). Retinal Changes in Covid-19 Hospitalized Cases. <i>PLoS One</i> .	<i>Case Series</i>	47 mata dari 25 pasien	Funduscopically evident retinal vascular lesions such as flame-shaped or microhemorrhages and nerve fiber layer infarcts may be present in not insignificant percentage of severe or critically ill COVID-19 patients during their hospitalization.
4	Aydemir E, Bayat AH, Ören B, Atesoglu HI, Göker YS, Özçelik KC. (2021). Retinal vascular findings in patients with COVID-19.	<i>Case control</i>	46 pasien	Patients who had COVID-19 have vasodilation in the retinal vascular structure after recovery. As they may be at risk of retinal vascular disease, COVID-19 patients must be followed after recovery.
5	Goyal M, Murthy SI, Annum S. (2021). Retinal Manifestations in Patients Following COVID-19 Infection: A Consecutive Case Series. <i>Indian Journal of Ophthalmology</i> . 2021	<i>Case series</i>	7 pasien	Vision threatening manifestations included infections: endogenous endophthalmitis, candida retinitis and tubercular choroidal abscess and bilateral pre-foveal hemorrhages. Milder manifestations included paracentral acute middle maculopathy, central serous chorioretinopathy and voriconazole induced visual symptoms. Final visual acuity was 6/36 or better in the four severe cases and 6/9 or better in the mild cases.
6	Pirraglia MP, Ceccarelli G, Cerini A, Visioli G, d’Ettore G, Mastroianni CM, et al. (2020). Retinal Involvement and Ocular Findings in COVID-19 Pneumonia Patients. <i>Scientific Reports</i> .	<i>Cross-sectional</i>	92 mata dari 46 pasien	Observed 3 cases (7%) of bilateral conjunctivitis characterized by mild serous secretion, both bulbar and tarsal conjunctival hyperemia with no chemosis. The patient with chorioretinitis, was a 67-year-old male, hospitalized in the ICU for stage V disease, who presented grade 1 vitreous haze, and a wide area of deep chorioretinal whitening involving the posterior pole, associated with deep retinal haemorrhages.
7	Invernizzi A, Torre A, Parrulli S, Zicarelli F, Schiuma M, Colombo V,	<i>Cross-sectional</i>	54 pasien	Retinal findings in COVID-19 included: haemorrhages (9.25%), cotton wools spots (7.4%), dilated veins (27.7%), tortuous vessels (12.9%). COVID-19 can affect the retina.

No	Penulis, Tahun, Judul	Metode	Sampel	Hasil
	et al. (2020). Retinal Findings in Patients with COVID-19: Results from the SERPICO-19 Study.			Retinal veins diameter seems directly correlated with the disease severity.
8	Ucar F, Cetinkaya S. Central Retinal Artery Occlusion in a Patient Who Contracted Covid-19 And Review of Similar Cases. (2021). British Medical Journal Case Report.	Case report	1 pasien	In fundus photography, the temporal side of the retina appears white as a result of cloudy swelling caused by oedema; as the central fovea is devoid of nerve fibre and ganglion cell layers, its orange reflex stands out, causing the 'cherry-red spot' appearance. In fundus fluorescein angiography, delayed arterial filling and prolonged arteriovenous transit time were observed in the right eye. In optical coherence tomography imaging, hyper-reflectivity at inner retinal layers increased macular thickness and decreased reflectivity in the outer retinal layers were observed.
9	Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, & Eandi CM. (2020). Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient.	Case report	1 pasien	Fundus photography of the left eye showing the presence of a pale optic disc, diffuse arterial narrowing, a mild 'cherry-red spot' macula and peripheral areas of retinal pigmented epithelium hyperpigmentation. IR and SD-OCT acquisition over the macular region of the same eye denoting atrophy of the inner retina layers with loss of foveal depression and temporal macular thinning. [IR, infrared reflectance, SD-OCT, spectral domain optical coherence tomography]. Retinal vascular damage could be correlated to the ocular expression of the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2).
10	Duff SM, Wilde MG. (2021). Branch Retinal Vein Occlusion in a COVID-19 Positive Patient.	Case Report	1 pasien	Retinal vein occlusions (RVOs) are a common cause of morbidity in elderly patients. RVOs include central retinal vein occlusions (CRVOs) and branch retinal vein occlusions (BRVOs) and may cause blurry vision or severe loss of vision, depending on the location and severity of obstruction. Causes of visual decline in BRVOs include macular edema, ischemia, neovascularization, and hemorrhage. A multitude of risk factors have been indicated in RVOs including atherosclerotic disease, hypertension, diabetes mellitus, open angle glaucoma, connective tissue diseases, thrombophilia, and other causes of hypercoagulability. In our patient, her development of a BRVO of the left eye coincided with her diagnosis and symptoms of COVID-19.
11	Sanjay S, Gowda PB, Rao B, Mutalik D, Mahendradas P, Kawali A, et al. (2021). "Old wine in a New Bottle" - post COVID-19 Infection, Central Serous Chorioretinopathy and The Steroids.	Case report	1 pasien	CSCR can occur post COVID-19 due to steroid administration and physicians administering it should be aware of this and refer the patients to an ophthalmologist earlier. Corticosteroids may affect choroid, Bruch's membrane, or the retinal pigment epithelium. Fundoscopic evaluation revealed loss of foveal reflex with serous elevation of the retina with ring reflex on the macula. SD-OCT examination showed hyperreflective dots in the posterior vitreous, with an altered foveal contour with serous and epithelial pigment in the macula. Fundus fluorescein angiography shows an arm-retina time 18s with multiple hyperfluorescent spots with enlarged macular size and film intensity with an inkblot pattern.
12	Bansal R, Markan A, Gautam N, Guru RR, Lakshmi PVM, Katoch D, et al. Retinal Involvement in COVID-	Prospective Cross-sectional	235 pasien	None in acute phase showed any retinal lesion that could be attributed exclusively to COVID-19. Five patients (5.38%) in convalescent phase had cotton wool spots (CWSs) with/without retinal hemorrhage, with no other retinal finding, and no visual symptoms, seen at a median of 30

No	Penulis, Tahun, Judul	Metode	Sampel	Hasil
	19: Results from a Prospective Retina Screening Program in the Acute and Convalescent Phase. <i>Frontiers in Medicine</i> . 2021			days from COVID-19 diagnosis. CWSs (and retinal hemorrhages) were an incidental finding in COVID-19, detected only in the convalescent phase. We propose the term “COVID-19 retinopathy” to denote the presence of CWSs at the posterior pole, occasionally associated with intraretinal hemorrhages, in the absence of ocular inflammation in patients with a history of COVID-19 disease.
13	Marinho, P.M., Macros, A.A.A., Romano, A.C., Nascimento, H., Belfort, R. (2020). Retinal findings in Patients with COVID-19.	<i>Cross-sectional</i>	12 pasien	All patients showed hyper-reflective lesions at the level of ganglion cell and inner plexiform layers more prominently at the papillomacular bundle in both eyes (figure). Results of OCT-angiography and ganglionar cells complex analysis appeared normal. Furthermore, four patients presented subtle cotton wool spots and microhaemorrhages along the retinal arcade, observed on fundus examination, color fundus photography, and red-free imaging. Visual acuity and pupillary reflexes were normal in all eyes, and we detected no symptoms or signs of intraocular inflammation
14	Brantl V, Schworm B, Weber G, Schiefelbein J, Kreutzer TC, Michalak S, Siedlecki J, Priglinger SG. (2021). Long-Term Ocular Damage After Recovery From COVID-19: Lack of Evidence At Three Months.	<i>Prospective cross-sectional study</i>	21 pasien	None of our patients reported ocular complaints like conjunctivitis, eye redness or visual impairment during or after COVID-19 infection. Slit-lamp examination showed normal findings for both anterior and posterior segments of the eye in all patients of both groups, with no signs of infammation. OCT scans showed no hyperreflective foci in the retina or vitreous. Using OCT-A to test for microvascular disorders, we did not find any pathologies related to a vascular or infammatory response. Our results suggest that long-term complications of the eye are unlikely after recovery from COVID-19, although receptors allowing for SARS-CoV-2 entry are present in the conjunctiva, limbal superfcial cells, retina and aqueous humor.