

Aljaž Prijon¹, Aleš Grošelj²

Manifestacije dolgega COVID-19 v otorinolaringologiji

Manifestations of Long COVID-19 in Otorhinolaryngology

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: dolgi COVID-19, anozmija, disgevzija, tinitus, hiposalivacija

Koronavirusna bolezen 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19) se lahko nadaljuje v sindrom dolgega COVID-19. O dolgem COVID-19 govorimo, ko je prebolevnik simptomatski in so od okužbe minili vsaj štirje tedni. Lahko gre za vztrajanje simptomov iz akutne faze ali pojav novih. COVID-19 lahko prizadene vse organske sisteme; omejili smo se le na otorinolaringološko področje, na katerem najpogosteje pride do motenj voha in okusa. Večinoma se čut spontano povrne, vendar imajo prizadeti več mesecev znižano kakovost življenja. Predlaganih je več možnih zdravilnih učinkovin, ki bi lahko izboljšale okrevanje, najbolj obetavni pa so nefarmakološki pristopi, kot sta olfaktorna vadba za motnje voha in gustatorna vadba za motnje okusa. Povezava med motnjami sluha in ravnotežja ter prebolelim COVID-19 ni povsem jasna. Med motnjami sluha je dokazana vzročna povezava prebolelega COVID-19 zgolj s tinitusom; zanj je predlagano zdravljenje enako kot pri idiopatski obliki tinitusa. Možne oblike zdravljenja so zvočno zdravljenje, psihološka podpora ter kognitivno-vedenjska terapija. Motnje salivacije prizadenejo posameznika zaradi subjektivnega občutka suhih ust, hkrati pa predstavljajo podlago za razvoj sekundarnih patoloških procesov na področju ustne votline. Predlagano je simptomatsko zdravljenje s spodbujevalci izločanja sline.

ABSTRACT

KEY WORDS: long COVID-19, anosmia, dysgeusia, tinnitus, hyposalivation

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can progress to the condition known as long COVID-19. Long COVID-19 is defined as persisting symptoms at least four weeks after the infection. These symptoms may either continue from the acute phase or manifest anew. While COVID-19 can affect multiple organ systems, this article focuses solely on the otorhinolaryngological domain, wherein the most prevalent are disturbances in smell and taste. In most cases, spontaneous recovery of these senses occurs. However, affected individuals may experience diminished quality of life for several months. Various pharmacological agents have been proposed to facilitate recovery, but non-pharmacological approaches such as olfactory training for smell disturbances and gustatory training for

¹ Aljaž Prijon, dr. med., Splošna bolnišnica Celje, Oblakova ulica 5, 3000 Celje; aljaz.prijon@gmail.com

² Doc. dr. Aleš Grošelj, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

taste disturbances show the most promise. The link between hearing and balance disorders and prior COVID-19 infection remains unclear. Among hearing disorders, a causal relationship has only been established with tinnitus, for which treatment recommendations are similar to those for idiopathic tinnitus. Common approaches are sound therapy, psychological support, and cognitive-behavioral therapy. Salivary gland dysfunction affects individuals both by causing a subjective sensation of a dry mouth and predisposing them to secondary pathological processes in the oral cavity. Symptomatic treatment with saliva stimulants is suggested.

UVOD

S pandemijo koronavirusne bolezni 2019 (angl. *coronavirus disease 2019*, COVID-19), ki ga povzroča koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), se je sodobna medicina soočila z novo boleznijo, ki je hitro prizadela večino svetovnega prebivalstva. Sprva se je zdravstvena stroka osredotočala zgolj na akutne in neposredne zaplete COVID-19, šele preboleniki pa so na družabnih omrežjih prvi opozorili na pozne posledice. S poročili o poznih in vztrajajočih simptomih se je pojavila potreba po ustrezni definiciji poznih simptomov in razmejitvi med akutnim in poznejšim simptomatskim obdobjem.

Predlaganih je bilo več delitev glede na časovni interval pojavljanja simptomov (1):

- trajajoči simptomatski COVID-19,
- post-COVID-19,
- postakutni COVID-19,
- kronični COVID-19 ipd.

Danes je uveljavljen izraz dolgi COVID-19 (angl. *long COVID-19*). Večinoma se uporablja za oznako simptomov, ki vztrajajo še štiri tedne po akutni fazi bolezni, hkrati pa niso nujno prisotni že ob okužbi. Dolgi COVID-19 prizadene 10–30 % nehospitaliziranih prebolenikov (2). Najpogostejši simptomi dolgega COVID-19 so utrujenost, glavobol, motnje pozornosti, izpadanje las in dispneja, medtem ko so z otorinolaringološkega (ORL) področja najpogostejše motnje voha in okusa, redkeje pa še motnje sluha in salivacije (3).

Patofiziologija dolgega COVID-19 še ni natančno opredeljena. Etiologijo lahko v grobem delimo na neposredne zaplete virusne okužbe, zaplete zdravljenja in poslabšanje pridruženih stanj. Preboleniki asimptomatske in blage oblike nosijo predvsem neposredne posledice virusne okužbe, preboleniki hujših oblik pa pogosteje nosijo posledice intenzivnega zdravljenja in poslabšanja pridruženih stanj. Omenjene skupine so zato slabo primerljive. V prispevku smo se osredotočili na nehospitalizirane prebolenike (asimptomatska in blaga oblika). Predstavili smo simptome z ORL-področja, hipoteze in dognanja o patofizioloških mehanizmihi ter povzeli predlagane načine zdravljenja.

MOTNJE VOHA

Vonj zaznavamo na olfaktorni sluznici; gre za obliko specializiranega epitelijskega tkiva, ki prekriva vrhni del srednje nosne školjke, celotno zgornjo školjko, zgornji del površine nosnega pretina ter nebo nosne votline. Tvorijo jo bipolarne nevronske, podporne in bazalne celice. Posebnost olfaktornega sistema je, da nima specializiranih receptorjev, saj receptorsko funkcijo opravljajo sami nevroni. Dendriti nevronov prvega reda se razraščajo po sluznici in služijo kot neposredni receptorji. Njihova jedra se nahajajo v bazalnem sloju, aksoni pa potujejo proksimalno, prehajajo dno sitke in se v olfaktornem bulbusu prekopijo na nevrone drugega reda (slika 1). Tako je vzpostavljena neposredna poveza-

va med zunanjim okoljem in osrednjim živčnim sistemom (OŽS) (4). Druga posebnost olfaktornih nevronov je dobra sposobnost samoobnove, ki poteka na 30–120 dni (5). Nevroni drugega reda tvorijo povezave s številnimi višjimi centri velikih možganov. Najmočnejše projekcije vodijo v piriformno skorjo in amigdalno, sekundarne projekcije pa v orbitofrontalno skorjo, talamus in inzulo (4, 6).

Na družabnih omrežjih zasledimo številne objave, ki kažejo, da motnje voaha pri dolgem COVID-19 predstavljajo resno težavo in močno okrnijo kakovost življenja, vendar tovrstnih podatkov ne moremo znanstveno ovrednotiti. Motnje voaha pri dolgem COVID-19 so tako kvantitativne (anozmija, hipozmija) kot kvalitativne, kamor sodijo nepravilna zaznava (parozmija) ali zaznava ob odsotnosti vonja (olfaktorne halucinacije, fantozmija) (7). Najpogostejše je motena zaznava zapletenih vonjev, kot so npr. vonj limone, jagode in mila (8). Pri opredelitvi motenj se pogosto omeji na kvantitativne, zato nekateri avtorji opozarjajo, da so kvalitativne pogosto spregledane, čeprav spremljajo anozmijo (9). Parozmija je npr. lahko povezana z anozmijo, če se med procesom reinervacije vzpostavijo nepravilne povezave ali če pride do prevlade nezrelih olfaktornih nevronov. Poenostavljeno, zgodi se, da stari nevroni propadejo, novi pa se ne povežejo pravilno s sekundarnimi. Tako je signal višjim centrom ob znanem odorantu spremenjen (10). Prizadeti posamezniki tožijo nad slabšo kakovostjo življenja, dodatno stisko pa jim povzroča nerazumevajoč odnos bližnjih in tudi zdravstvenega osebja, ki so do omenjenih težav pogosto omalovažujoči. Nekateri prizadeti posamezniki spremenijo prehranjevalne navade; pogosto za ojačitev gustatornega dražljaja povečajo vnos sladke in slane hrane ali pa zaradi izgube teka zmanjšajo celokupen vnos (7).

Prevalenco je težko oceniti zaradi heterogenosti raziskav in neznanega števila nepotrjenih asimptomatskih posameznikov.

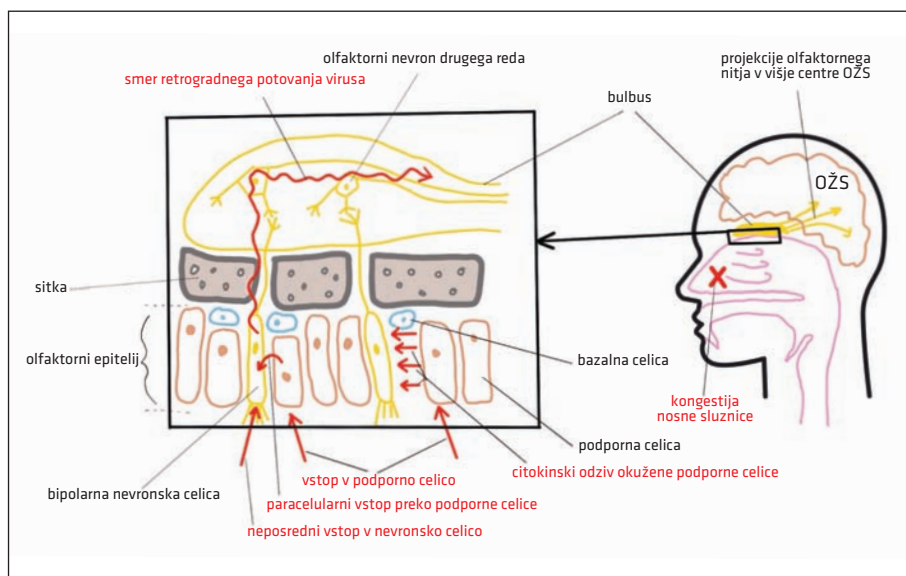
V akutni fazi je prevalenca motenj voaha ocenjena na 38,2 % (11). Vsaj dva tedna po okrevanju ima motnje voaha 21 % prebolevalnikov, vendar pa to obdobje še ni uvrščeno v dolgi COVID-19 (3). Po dobrih dveh mesecih ima anozmijo 18,8 % prebolevalnikov, kar kaže na določeno stopnjo okrevanja (12). Lechien in sodelavci so 24 mesecev sledili prebolevalnikom in ugotovili vztrajanje motenj voaha po šestih mesecih pri 24,2 %, po 12 mesecih pri 17,9 %, po 18 mesecih pri 5,8 % in po 24 mesecih pri 2,9 % (13). Motnje voaha so pogostejše pri prebolevalnikih, ki so imeli blažjo klinično sliko, in pri ženskah (14–16).

Patofiziološko motnje voaha delimo na prevodne in zaznavne. Prevodna anozmija je akuten simptom številnih virusnih okužb zgornjih dihal in običajno izzvani skupaj z ostalimi znaki okužbe. Nastane zaradi kongestije nosne sluznice ob vnetju in posledično slabše prehodnosti nosu, kar ovira stik vonja z vohalno sluznico (17). Takšen mehanizem lahko pojasni anozmijo v akutni fazi okužbe s COVID-19, pri dolgem COVID-19 pa verjetno pride do zaznavne anozmije (na ravni nevronov) (11). V celice SARS-CoV-2 vstopa z vezavo na membranski encim angiotenzinska konvertaza 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2). Nato interagira z več membranskimi molekulami, med katerimi sta prepoznani predvsem membranski proteazi furin in transmembranska proteaza, serin 2 (angl. *transmembrane serine protease 2*, TMPRSS2). Ob tem se virusna beljakovina bodice konformacijsko spreminja, kar omogoča izlitje virusne RNA v gostiteljsko celico. Predlagana je tudi alternativna pot, po kateri SARS-CoV-2 za vstop v celico ne potrebuje omenjenih membranskih proteaz, ampak le ACE2 (18). Izražanje teh receptorjev je pri posameznikih različno, kar bi lahko pojasnilo razlike v motnjah voaha pri prebolevalnikih (19).

ACE2 in TMPRSS2 izražajo podporne celice, ne pa tudi senzorični olfaktorni nevroni. Podporne celice imajo pomembno

vlogo pri zaznavi vonjev. Njihovo odmrtnje lahko povzroči anozmijo, vendar pa samo z njihovo okvaro težko pojasnimo dolgotrajno izgubo vonja, saj se običajno obnovijo v manj kot treh tednih (11). Okvara olfaktornih nevronov veliko bolje sovpadajo s časovnim potekom anozmij, saj njihova obnova poteka več mesecev (20). Več raziskav je z MRI potrdilo atrofijo olfaktornega bulbusa po okužbi s COVID-19. Virusna RNA je bila izolirana iz olfaktornega živca, bulbusa in višjih živčnih struktur (21–23). Nevrotropni potencial SARS-CoV-2 je bil dokazan, pot vstopa pa ni dokončno pojasnjena (24). Neposreden vstop v nevrone se zdi malo verjeten, saj ti ne izražajo ACE2. Možen bi bil paracelularni prenos iz okuženih podpornih celic (slika 1), vendar tudi

takšen mehanizem ni dokončno pojasnjen (18). Predlagana je tudi hipoteza nevroprotektivni vlogi anozmije (25). Po olfaktornem živcu lahko potuje retrogradno in okuži strukture OŽS, saj živec predstavlja neposredno povezavo z zunanjim okoljem. Varovalni mehanizem imajo podporne celice, ki ob okužbi, torej ob grožnji, s citokini sprožijo apoptozo nevronov in tako prekinjejo povezavo z OŽS (slika 1). Hipoteza se zdi prepričljiva, vendar pa ni pojasnjeno, kaj je posebnost COVID-19, saj prihaja do anozmije veliko pogostejše kot pri ostalih virusnih okužbah zgornjih dihal (25). S hipotezo lahko pojasnimo tudi pogostejše in hujše motnje vonja pri prebolevalnikih, ki so sicer imeli blažji potek COVID-19, torej tistih, pri katerih se imunski sistem bolje odziva (14).



Slika 1. Shematični prikaz olfaktornega sistema in predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. Z rdečo barvo so označeni možni mehanizmi okvare kot posledice virusnega delovanja, s črno barvo pa anatomske strukture. Levi del slike prikazuje povečavo olfaktornega epitela in prehod živčnega nitja skozi sitko v bulbus. Koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) lahko vstopi v celice, ki izražajo membranski encim angiotenzinska konvertaza 2 (angl. *angiotensin-converting enzyme 2*, ACE2). Podporne celice izražajo bistveno več ACE2 kot bipolarne nevronske celice, zato se zdi verjetnejše, da SARS-CoV-2 v nevronske celice vstopi po paracelularni poti skozi podporno celico, vendar točen mehanizem ni pojasnjen. Okužene podporne celice lahko s citokini sprožijo apoptozo nevronov in tako zamejijo retrogradno širjenje SARS-CoV-2. Kongestija nosne sluznice ovira stik odorantov z olfaktornim epitelijem, vendar gre za mehanizem, značilen za akutno fazo okužbe. OŽS – osrednji živčni sistem.

Možnosti zdravljenja

Znanje o zdravljenju motenj voha pri dolgem COVID-19 je omejeno, zato se priporoča enako zdravljenje kot pri drugih anozmijah po okužbi (26). Kot temeljno zdravljenje je predlagana olfaktorna vadba, ki edina statistično značilno izboljša voh. Drugi načini zdravljenja so farmakološki, vendar so rezultati manj prepričljivi (27). Olfaktorna vadba temelji na obnovi nevronov, ki re-inervirajo olfaktorno sluznico, močne in jasne vonjave pa jih pri tem dražijo in pomagajo pri mapiranju. Opisani so različni tipi olfaktornih vadb; najpogostejše se svetuje vsaj dvakrat dnevno vdihavanje štirih izrazitih vonjev (npr. sadnega, smolnatega, pekočega in cvetličnega vonja). Sama vadba naj bi trajala več mesecev oz. do povrnitve voha (26). V eni izmed kliničnih raziskav pri dolgem COVID-19 so olfaktorno vadbo kombinirali z oralnim vnosom mešanice luteolina in palmitoiletanolamida. Ti učinkovini vplivata na celice mikroglije in imata protivnetne, nevroprotektivne ter antioksidantne lastnosti. Pri testni skupini je prišlo do statistično značilnega izboljšane voha v primerjavi s kontrolno skupino (28). Nekateri avtorji predlagajo združitev olfaktorne vadbe s pitjem kave ali uživanjem kofeina. Kofein antagonistično deluje na adenoziński receptor. Ta se nahaja tudi v olfaktornem bulbusu in sodeluje pri zaznavi in obdelavi vonja (29). Opisano je bilo tudi izboljšanje vohalne funkcije ob združevanju olfaktorne vadbe z oralnimi kortikosteroidi. Z zaviranjem vnetja so kortikosteroidi učinkoviti predvsem v zgodnji fazi (30). Drugi avtorji priporočajo lokalno uporabo kortikosteroidov, ki se nanesejo na nosno sluznico (29). Predlagana je tudi združitev olfaktorne vadbe z lokalnim nanosom vitamina A, ki naj bi spodbujal obnovo (31). V literaturi se omenja še več morebitnih farmakoloških učinkovin, vendar njihova korist ni potrjena. Tako se zdi najbolj smiselno, da bi zdravljenje temeljilo na olfaktorni vadbi s pridružno

uporabo farmakoloških učinkovin. Tako kot kortikosteroidi tudi maščobne kisline Ω -3 delujejo protivnetno, zavirajo propad nevronov in izboljšajo njihovo obnovo. Podobno izboljšuje obnovo α -lipoična kislina (29). Natrijev citrat, lokalno nanesen na predel vohalne sluznice, veže proste kalcijeve ione na sluznici. Kalcij je vključen v signalne poti predvsem v negativnih povratnih zankah. Znižanje koncentracije kalcija z natrijevim citratom tako poveča vzdražnost olfaktornih nevronov (32). Tudi teofilin, sestavni del kave, čokolade in čaja, izboljšuje obnovo nevronov. Zaradi majhnega terapevtskega okna pri oralnem vnosu se priporoča intranazalni vnos (29). Cink sodeluje pri zaznavi vonja in okusa z od cinka odvisno karbonsko anhidrazo, uravnava pa tudi nastajanje interferona- α , ki deluje protivirusno. Pomanjkanje cinka v tkivih je dokazano v akutni fazi bolezni, manj jasno pa je, če bi nadomeščanje pomagalo pri dolgem COVID-19 (33).

MOTNJE OKUSA

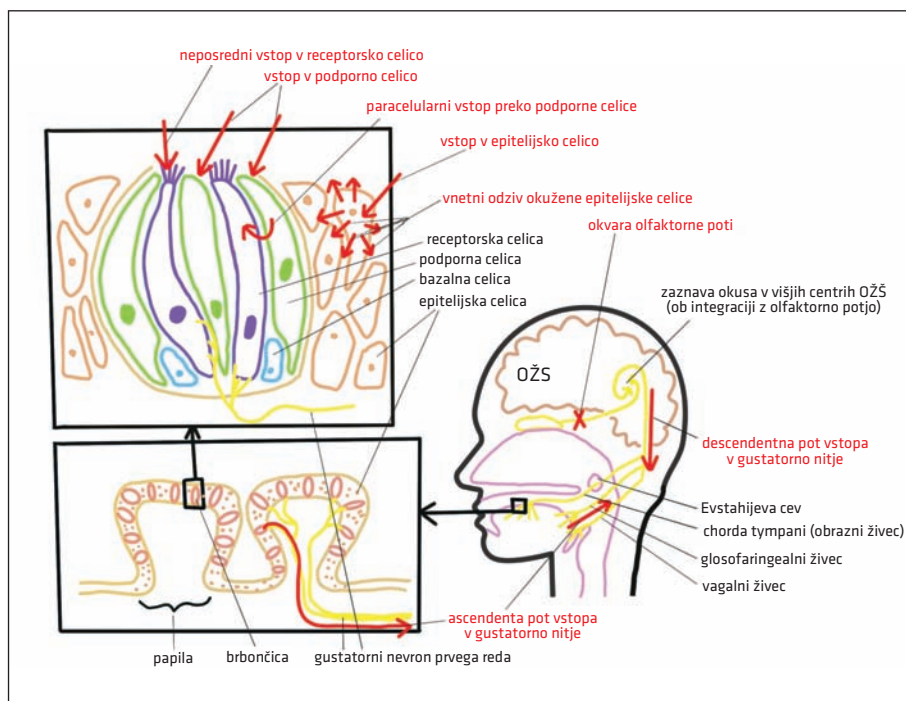
Osnovne strukture, ki so odgovorne za zaznavo okusa, so brbončice. Nahajajo se na otočkastih papilah jezika, deloma tudi mehkega neba in poklopca. Brbončico tvorijo bazalne, podporne in receptorske celice. Slednje proksimalno tvorijo sinapse z aferentnimi okušalnimi nevroni treh možganskih živcev; obraznega (lat. *n. facialis*), glosofaringealnega (lat. *n. glosso-pharyngeus*) in vagalnega živca (lat. *n. vagus*) (34). V višjih možganskih središčih se informacije gustatornih, olfaktornih in trigeminalnih nevronov integrirajo – nastane subjektivna zaznava okusa (slika 2) (35).

Motnje okusa (disgevizija ali agevizija – pogosto enakovredno uporabljana izraza) naj bi v skoraj 95 % spremljale anozmijo pri dolgem COVID-19, domnevno prav zaradi integracije informacij v višjih možganskih središčih (9). Prevalenca motenj okusa v akutni fazi COVID-19 je relativno visoka,

36,3-% (11). Moraschini in sodelavci so ugotovili, da je po dveh mesecih poročalo o disgeviziji 14,1 % prebolewnikov (12). V nekaterih raziskavah, ki so vključevale daljše obdobje sledenja, je po šestih mesecih poročalo o disgeviziji 2,8–8 % prebolewnikov (9, 36). Lopez-Leon in sodelavci, ki so primerjali 50 simptomov, so ugotovili, da je disgevizija rahlo pogostejša od anozmije (23 % proti 21 %) (3). Kljub vsaj enaki pojavnosti motenj okusa in voaha je na področju motenj okusa narejenih veliko manj raziskav kot na področju motenj voaha. Največjo omejitev predstavlja zapleteno objektivno testiranje. Disgevizija ima družbene in psihološke posledice. Pogosto je prisoten odpor do hrane, nekateri bolniki celo poročajo o bruhanju. Spremenijo se pre-

hranjevalne navade; poveča se lahko vnos sladke, slane, pekoče in hrustljave hrane (7). Disgevizija je pogostejša in hujša pri ženskah (15, 16).

ACE2 je manj izražen na receptorskih kot na ostalih celicah ustne votline (18). Poškodba in okvara podpornih celic sicer lahko povzročita disgevizijo, a tako lahko pojasnimo le mehanizem akutne faze (37). Podporne celice se namreč obnovijo v 5–20 dneh (38). Zaradi slabega izražanja ACE2 se zdi neposreden vstop v receptorske celice manj verjeten, lahko pa so prizadete posredno, npr. če okužene epitelijske celice sprožijo lokalni vnetni odgovor. S citokini je tako med drugim sprožena apoptoza receptorskih celic (37). Po obsežni poškodbi bi lahko prišlo do nepopolne obnove in s tem



Slika 2. Shematični prikaz anatomije gustatornega sistema ter predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. Z rdečo barvo so označeni patološki procesi; smeri vstopa koronavirusa hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2), vnetni odziv epitelijskih celic, smer širitve SARS-CoV-2 po živčnih strukturah ter okvara olfaktorne poti. S črno barvo so označene anatomske strukture oz. fiziološki proces. Shema levo spodaj prikazuje dve papili na površini jezika, shema levo zgoraj pa brbončico, osnovno gustatorno enoto. OŽS – osrednji živčni sistem.

vztrajajoče disgevizije. Po alternativni hipotezi bi lahko prišlo do uničenja receptorskih celic zaradi paracelularnega prenosa skozi podporne celice (slika 2) (18). Disgevizijo bi lahko pojasnili tudi z nevrotropnim potencialom SARS-CoV-2 in okvaro gustatornih nevronov. Nevrotropni potencial je bil dokazan in tudi gustatorni nevroni so lahko prizadeti (24). Ni pojasnjeno, po kateri poti SARS-CoV-2 doseže gustatorno nitje. Najverjetnejši se zdi bodisi ascendentna pot skozi okužene celice v brbončicah bodisi pot skozi Evstahijevo cev, ki se nahaja v bližini *chorda tympani*, ta pa predstavlja gustatorno nitje obraznega živca (37). Možna bi bila tudi descendentna pot iz OŽS (slika 2), vendar je manj verjetna, saj pride do agevizije veliko pogostejše kot do manifestacij okužbe OŽS (39).

Možnosti zdravljenja

Uradnih smernic za zdravljenje disgevizije pri dolgem COVID-19 ni. Patofiziološki mehanizmi so podobni kot pri izgubi voha, zato veljajo podobna priporočila. Poročano je o možnostih simptomatskega zdravljenja z vitaminom A, maščobnimi kislinami Ω -3, α -lipoično kislino in teofilinom (29). Tudi pri okusu ima pomembno vlogo cink, vendar je znižanje njegove koncentracije v tkivih značilno za akutno fazo, zato je pomen njegovega nadomeščanja pri dolgem COVID-19 vprašljiv (33).

Tudi pri disgevizijah pride v poštev nefarmakološko zdravljenje, tj. gustatorna vadba. Načelo gustatorne vadbe je enako kot pri olfaktorni, vendar je redkeje uporabljana, manj raziskana in manj dodelana kot slednja. Za izvedbo bi potrebovali žvečljive snovi močnih osnovnih okusov (40). Pri zdravljenju je treba upoštevati tudi so pojavnost anozmije in disgevizije ter zapletenost zaznave okusa, zato bi lahko pričakovali izboljšanje disgevizije že samo ob olfaktorni vadbi. Prav tako bi lahko izboljšali izid olfaktorne vadbe s hkratnim izvajanjem gustatorne vadbe (41).

AVDIOVESTIBULARNE MOTNJE

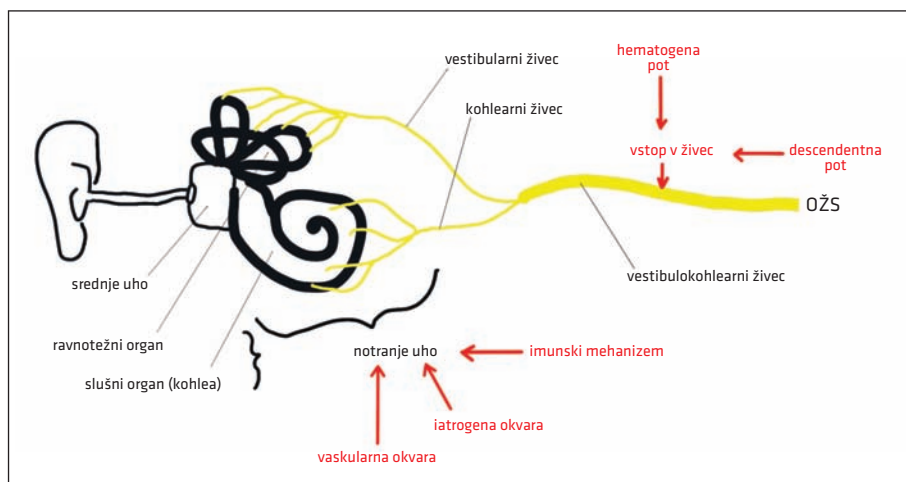
Podatkov o avdiovestibularnih motnjah pri dolgem COVID-19 je manj. Najpogostejši simptom je tinitus, sledita mu zaznavna izguba sluha in motnje ravnotežja (2). Medtem ko so si raziskave enotne glede tinitusa, so pri izgubi sluha izsledki mešani, iz motenj ravnotežja pa je objavljenih premalo raziskav, da bi iz njih izpeljali zaključke (42). Tinitus je simptom subjektivne zaznave zvoka ob odsotnosti zunanjega dražljaja. Doživetje je izrazito neprijetno. Patofiziološki mehanizem ni pojasnjen; šlo naj bi za vznik dražljaja znotraj slušne proge, vzrok pa je bodisi spontano proženje bodisi povečanje sinhronizacijske sposobnosti nevronov in s tem reorganizacija tonotopičnih map (43, 44). Znan sprožilec je stres, ki ga prebolevanje COVID-19 lahko znatno poveča (15). Prevalenca tinitusa je visoka že v zdravi populaciji, po nekaterih ocenah 10–15% (43, 44). Od simptomov dolgega COVID-19 se tinitus pojavlja z največjo latenco, incidenca pa narašča še več mesecev po okužbi, kar bi lahko pojasnila patofiziološka hipoteza okvare na višji nevronski ravni in reorganizacije tonotopičnih map (45). Glede na metaanalize je povečana pojavnost tinitusa pri prebolevalnikih ocenjena na 4,5–8%, vendar te metaanalize niso razločevale bolnikov v akutni fazi ter tistih, pri katerih se je tinitus pojavil kasneje in bi ga lahko pripisali dolgemu COVID-19 (42, 46).

Povezava med prebolelim COVID-19 in senzorinevralno izgubo sluha ni jasna. Večina raziskav sicer ugotavlja, da povezava ni statistično značilna, nekateri pa poročajo o slabšem sluhu pri 4% prebolevalnikov deset tednov po okužbi (15, 47–49). To potrjujejo tudi znižani rezultati meritev izzvanih otoakustičnih emisij (OAE) pri sicer asimptomatskih prebolevalnikih, kar kaže na okvaro zunanjih dlačnih celic v Cortijevem organu (50). V drugih raziskavah merjenja OAE niso ugotovili statistično značilne razlike s kontrolno skupino (47). Več raziskav iz motenj sluha je

narejenih na hospitaliziranih pacientih. Pri njih je ugotovljena pogostejša in manj dvoumna povezava s prebolelostjo COVID-19, vendar pa ne gre za enake patofiziološke mehanizme (42, 51). Zaradi zapletenosti ravnotežnega sistema je težko razlikovati med vzroki motenj ravnotežja pri dolgem COVID-19 – lahko gre za okvaro OŽS, ravnotežnega organa ali proprioceptivne zaznave. Večjih raziskav o perifernih vzrokih motenj ravnotežja pri dolgem COVID-19 ni. Obstajajo posamezna poročila o primerih labirintitisa in vestibularnega nevritisa, vendar brez jasne povezave s COVID-19.

Možni mehanizmi okvare avdiovestibularnega organa bi lahko bili prizadetost živčnih struktur zaradi vnetja, sistemskega imunskega odgovora, žilne ali iatrogene okvare. SARS-CoV-2 ima nevrotropni potencial. OŽS in vestibulokohlearni živec (lat. *n. vestibulocochlearis*) bi virus lahko dosegel po krvi ali descendntno (iz OŽS z okužbo olfaktornega živca) (slika 3) (24). Dlačne celice v polžu izražajo ACE2 in nji-

hova neposredna okvara bi lahko pojasnila tinitus in slabši sluh, čeprav pot vstopa SARS-CoV-2 v notranje uho ni pojasnjena (52). Ob imunskem odzivu bi lahko prišlo do navzkrižne reaktivnosti med virusnimi antigeni in antigeni struktur notranjega ušesa. Pretiran vnetni odgovor lahko vodi v citokinsko nevihto in oksidativni stres v akutni fazi bolezni, kar trajno okvari strukture notranjega ušesa. Pri COVID-19 je znana nagnjenost h koagulopatijam. Mikrotromboze notranjega ušesa bi lahko vodile v nepopravljivo hipoksično okvaro (53). Kohlearne strukture oskrbujejo končne kohlearne arteriole, ki ne tvorijo kolateral, zato je področje zelo občutljivo na ishemijsko (52). Okvara je lahko tudi iatrogena zaradi ototoksičnih zdravil, npr. antimalarikov klorokina in hidroksiklorokina, ki povzročita krč kohlearnih arterij (slika 3) (54). Citokinska nevihta, hipoksična okvara in ototoksična zdravila pridejo v poštev zlasti pri hospitaliziranih prebolevalnikih in prebolevalnikih hujše oblike bolezni.



Slika 3. Shematični prikaz anatomije avdiovestibularnega sistema ter predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. S črno barvo so označene anatomske strukture, z rdečo pa patofiziološki mehanizmi. Strukture notranjega ušesa, torej slušni in ravnotežni organ, so lahko poškodovane zaradi navzkrižne reaktivnosti antigenov, mikrotromboz ali uporabe ototoksičnih zdravil. Koronavirus hudega akutnega respiratornega sindroma tipa 2 (angl. *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*, SARS-CoV-2) ima nevrotropni potencial, v vestibulokohlearni živec (lat. *n. vestibulocochlearis*) pa bi lahko vstopal s krvjo ali iz osrednjega živčnega sistema (OŽS).

Možnosti zdravljenja

Zdravljenje tinitusa pri dolgem COVID-19 je enako kot pri idiopatskem tinitusu (42). Psihološko zdravljenje in duševna podpora lahko do izboljšanja privedeta že samo z zmanjšanjem stresa; kljub nizkemu obetu ozdravitve je vredno poskusiti, saj ni neželenih učinkov ali nevarnosti poslabšanja stanja zaradi zdravljenja (55). Svetuje se tudi zvočna vadba, ki temelji na predpostavki, da je tinitus povzročen zaradi okvare čutnic v polžu in posledično zmanjšane priliva signala iz nevronov prvega reda. Osnovno načelo zvočne vadbe je, da je kakršen koli signal boljši kot odsotnost signala. Nadgradnja te metode je prilagoditev glede na posameznikovo frekvenco tinitusa in izpade v zaznavi frekvenc (43).

Za najučinkovitejšo metodo se je izkazala kombinacija kognitivno-vedenjske terapije in zvočne vadbe, pri katerih je cilj posameznikovo sprejemanje in navajanje na tinitus (angl. *tinnitus retraining therapy*, TRT). TRT je dolgotrajna, vendar uspešna metoda. Do 80 % bolnikov se na tinitus privadi hitreje in pogosteje (56). V Sloveniji se TRT izvaja na ravni terciarnih centrov.

Prepoznava izgube sluha in motenj ravnotežja je pomembna predvsem v akutni fazi, saj gre lahko za nenadno senzori-nevralno izgubo sluha ali labirintitis, kjer je potrebno hitro ukrepanje in zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov (57).

MOTNJE SALIVACIJE

Slina se proizvaja v treh velikih parnih žlezah slinavkah (obušesna, podčeljustna in podjezična) ter več malih žlezah, ki so razporejene po sluznici celotne ustne votline. Izločanje in nastajanje sline sta pod vplivom avtonomnega živčevja (slika 4) (58). Slina ima številne funkcije in zmanjšano izločanje ali sprememba sestave sline povzročita povečano dovzetnost ustne sluznice za okužbe, slabšo mineralizacijo zob, slabšo prebavo zaradi pomanjkljive encimske razgradnje, slabšo obnovo sluznice ter slabše oz. spre-

menjeno zaznavanje okusa (59). COVID-19 se širi kapljično; vsak kašelj proizvede 3.000 in vsako kihanje 40.000 kapljic sline. COVID-19 torej mora priti v slino. Vanjo je lahko izločen bodisi neposredno skozi okužene žleze slinavke ali posredno skozi okužene ostale strukture ustne votline, žrela in dihalnega sistema (60).

Od poznih manifestacij COVID-19 s področja salivacije se opisuje zmanjšano izločanje sline (hiposalivacija), občutek goste sline in občutek suhih ust (kserostomija). Raziskav je malo in se razlikujejo po vzorcih in časovnih intervalih spremljanja, vendar so enotne v tem, da je pojavnost motenj salivacije večja od avdiovestibularnih motenj in manjša od motenj voha in okusa (49, 61, 62). Biadsee in sodelavci so po osmih mesecih ugotavljali kserostomijo pri 14,4 % nehospitaliziranih prebolevalnikov, Verma in sodelavci pa so po mesecu in pol beležili kserostomijo pri 11,5 % in občutek goste sline pri 5,1 % (49, 62).

Predlagani patofiziološki mehanizmi vztrajajočih motenj salivacije po COVID-19 so dolgotrajna regeneracija in fibroza žleznega tkiva po vnetju ter okvara avtonomnega živčevja (slika 4). V acinarnih celicah žlez slinavk je bilo dokazano izražanje ACE2 in TMPRSS2, ki sta ključni molekuli za vstop SARS-CoV-2 v celico (63). Za obnovo acinarnih celic je potrebnih 2–6 mesecev, kar bi lahko pojasnilo primere izboljšanja (64). Okužba in okvara žlez vodita v lokalno vnetje, ki se lahko nadaljuje v kronični sialadenitis. Zanj je značilna fibroza in posledično nepovratno okrnjena funkcija žleze (65). Kronični sialadenitis je lahko tudi posledica Sjögrenovega sindroma. Med pandemijo so v letu 2020 v Braziliji za beležili za 50,7 % povišano letno incidenco Sjögrenovega sindroma (66).

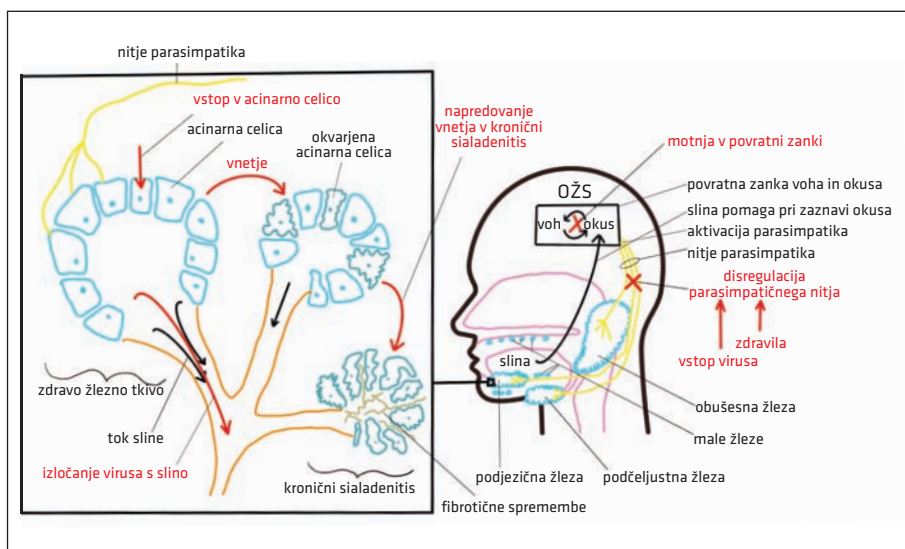
Dokazano je bilo nevrotropno delovanje SARS-CoV-2 na avtonomni živčni sistem, kar bi lahko povzročilo moteno uravnavanje izločanja sline (67, 68). Tudi cink z delovanjem na od cinka odvisno karbonsko

anhidraza igra pomembno vlogo pri žlez-nem delovanju, vendar je njegovo pomanjkanje značilno predvsem za akutno fazo bolezni (33). Izločanje sline je uravnavano s pozitivno zanko med olfaktornim in gustatornim dražljajem, zato anozmija in disgevzija dodatno prispevata k zmanjšanemu izločanju sline. Obenem zmanjšana količina sline vpliva na slabšo zaznavo okusa, saj se molekule težje vežejo na gustatorne receptorje. Do motenj salivacije lahko pride tudi posredno, tj. zaradi zdravil, ki jih prebolewniki prejemajo ob poslabšanju pridruženih stanj (68). Motnje salivacije sodijo med neželene učinke zdravil, kot so npr. antidepressivi, antiholinergiki, simpatikomimetiki in antihipertenzivi (69). Zlasti se lahko v sklopu dolgega COVID-19 pojavi ali poslabša hipertenzija, neredko pa se pojavi tudi depresija (3). Omenjena zdravila povzročajo motnje salivacije z različnimi mehanizmi, najpogosteje z motenim urav-

navanjem avtonomnega živčnega sistema (slika 4) (70).

Možnosti zdravljenja

Trenutno ni objavljenih smernic za zdravljenje motenj salivacije pri dolgem COVID-19. Ni znano, kako bi lahko preprečili lokalno vnetje in moteno uravnavanje avtonomnega živčevja, zato je na voljo zgolj simptomatsko zdravljenje (68). Cilj zdravljenja je doseči ustrezno vlažnost ustne votline in s tem izboljšanje subjektivnega občutka suhih ust ter okusa. Uporabljamo umetne nadomestke sline in sialogoge. Slednji delujejo tako, da dražijo žleze, katerih funkcija mora biti vsaj delno ohranjena. Periferni dražljaji (askorbat, malat) dražijo gustatorno nitje, kar pozitivno uravnava izločanje sline. Dolgotrajno jemanje privede do znižanja pH sline in posledične okvare sklenine. Mehanični dražljaji v obliki žvečilnih gumijev spodbujajo izločanje sline tako posredno z delo-



Slika 4. Shematični prikaz anatomije sistema slinavk ter predlaganih patofizioloških mehanizmov okvare. S črno so označene anatomske strukture, z rdečo pa patološki procesi ter potencialna mesta okvare. Shema levo prikazuje žlezne mešičke ter njihovo spremembo ob procesu vnetja. Vnetje privede do kroničnega sialadenitisa, spremenjeno žlezno tkivo pa je fibrozirano in njegova funkcija je okrnjena. Do motenj salivacije lahko pride tudi na ravni uravnave izločanja sline s parasimpatikom. Virus lahko vstopi ter posledično okvari samo nitje parasimpatika, lahko pa vpliva nanj posredno, z uravnavanjem na ravni osrednjega živčnega sistema (OŽS). Na avtonomni živčni sistem vplivajo tudi številna zdravila.

vanjem na gustatorno nitje kot tudi s krčanjem žvekalnih mišic. Ob žvečenju pride do mehaničnega iztisa slinane predvsem iz obušne žleze slinavke. Parasimpatikomimetiki (pilocarpin) spodbujajo izločanje sline neposredno, z delovanjem na muskarinske receptorje. Težava pri njihovi uporabi so sistemski stranski učinki (68, 71). Pri motnjah salivacije se priporoča nadomeščanje cinka, lahko *per os* ali v obliki spiranja ust s cinkovo raztopino (72). Pri dolgem COVID-19 se zdi nadomeščanje cinka manj obetavno, saj ga primanjkuje predvsem v akutni fazi (68).

ZAKLJUČEK

Kljub cepljenju in prebolečnosti ostaja COVID-19, in s tem njegove pozne posledice, del naše vsakdanjosti. Pozne manifestacije so še vedno premalo poznane in lahko prebolečnikom občutno poslabšajo kakovost življenja. Prizadeti posamezniki se običajno najprej obrnejo na družinskega zdravnika, zato je pomembno, da so ti opremljeni s potrebnim znanjem, ki jim omogoča, da motnje z ORL-področja povežejo z anamnezo prebolele okužbe. Po presoji lahko pacienta obravnavajo sami ali napotijo k otorinolaringologu. V mnogih primerih je najboljši pristop zgolj čakanje na spontano izboljšanje – pri tem bi pri vodenju in poduku pacienta zadoščal družinski zdravnik. Prav bi prišle smernice obravnave že na primarni ravni. V prispevku smo omenili številne možne zdravilne učinkovine, vendar dogovora o njihovi uporabi še ni. Druga težava je, da je obravnavna usmerjena v simptome, ne pa v vzroke za njihov nastanek, zato bi bilo treba poglobiti razumevanje patofiziološkega

dogajanja pri COVID-19. Le z razumevanjem patofizioloških procesov si lahko obetamo razvoj vzročnega zdravljenja. V članku smo navedli številne statistične klinične podatke, vendar naj opozorimo, da so ti uporabni zgolj za orientacijo, sicer pa potrebujejo dodatno razlago. Raziskave so izrazito heterogene in se razlikujejo v vzorcih in časovnih intervalih sledenja, zato pa tudi metaanalize ne dajejo zanesljivih odgovorov. Vendar pa ima statistika omejen klinični pomen. Pomembno je izpostaviti predvsem patofiziologijo, razpon manifestacij ter predlagano zdravljenje. Medtem ko raziskave ne zadostujejo, da bi poznali natančno incidenco, pa jasno kažejo na trend spontanega okrevanja. Dodatno pozornost velja nameniti asimptomatskim prebolečnikom. Težko jih je prepoznati in vključiti v raziskave, obenem pa gre za pomembno skupino, saj je možno, da dolgi COVID-19 predstavlja velik delež ORL-motenj nepojasnjene etiologije. Tako bi bilo treba pri zdravem posamezniku brez anamneze prebolele okužbe, ki razvije, denimo, motnjo voha ali okusa, v diferencialno diagnozo vključiti tudi dolgi COVID-19. SARS-CoV-2 je prizadel večino svetovne populacije in ne gre pričakovati, da bo spontano izumrl ali drugače izginil; prihaja le do razvoja novih sevov. Med našim imunskim sistemom in SARS-CoV-2 poteka proces koevolucije in sevi se spreminjajo, s tem pa tudi klinična slika (73). Po enakem načelu lahko pričakujemo tudi spreminjanje kliničnih manifestacij v sklopu sindroma dolgega COVID-19. Tako bodo raziskave, pa najsi bodo še tako podrobne, sčasoma zastarele, zato potrebujemo nadaljnje raziskave.

LITERATURA

1. Garg M, Maralakunte M, Garg S, et al. The conundrum of 'long-COVID-19': A narrative review. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 2491–506. doi: 10.2147/IJGM.S316708
2. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Long COVID: Major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21 (3): 133–46. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8
4. Yousem DM, Oguz KK, Li C. Imaging of the olfactory system. *Semin Ultrasound CT MR*. 2001; 22 (6): 456–72. doi: 10.1016/s0887-2171(01)90001-0
5. Oboti L, Peretto P, Marchis SD, et al. From chemical neuroanatomy to an understanding of the olfactory system. *Eur J Histochem*. 2011; 55 (4): e35. doi: 10.4081/ejh.2011.e35
6. Moran DT, Rowley JC, Jafek BW, et al. The fine structure of the olfactory mucosa in man. *J Neurocytol*. 1982; 11 (5): 721–46. doi: 10.1007/BF01153516
7. Burges Watson DL, Campbell M, Hopkins C, et al. Altered smell and taste: Anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLoS One*. 2021; 16 (9): e0256998. doi: 10.1371/journal.pone.0256998
8. Rebholz H, Pfaffeneder-Mantai F, Knoll W, et al. Olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 infection: Focus on odorant specificity and chronic persistence. *Am J Otolaryngol*. 2021; 42 (5): 103014. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103014
9. Hopkins C, Surda P, Vaira LA, et al. Six month follow-up of self-reported loss of smell during the COVID-19 pandemic. *Rhinology*. 2021; 59 (1): 26–31. doi: 10.4193/Rhin20.544
10. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: An evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (7): 2187–91. doi: 10.1007/s00405-020-06285-0
11. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: Incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms - A systematic review and meta-analysis. *F1000Res*. 2021; 10: 40. doi: 10.12688/f1000research.28393.1
12. Moraschini V, Reis D, Sacco R, et al. Prevalence of anosmia and ageusia symptoms among long-term effects of COVID-19. *Oral Dis*. 2022; 28 (Suppl 2): 2533–7. doi: 10.1111/odi.13919
13. Lechien JR, Vaira LA, Saussez S. Prevalence and 24-month recovery of olfactory dysfunction in COVID-19 patients: A multicentre prospective study. *J Intern Med*. 2023; 293 (1): 82–90. doi: 10.1111/joim.13564.
14. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: A multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 2021; 290 (2): 451–61. doi: 10.1111/joim.13209
15. Ludwig S, Schell A, Berkemann M, et al. Post-COVID-19 impairment of the senses of smell, taste, hearing, and balance. *Viruses*. 2022; 14 (5): 849. doi: 10.3390/v14050849
16. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277 (8): 2251–61. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
17. Goncalves S, Goldstein BJ. Pathophysiology of olfactory disorders and potential treatment strategies. *Curr Otorhinolaryngol Rep*. 2016; 4 (2): 115–21. doi: 10.1007/s40136-016-0113-5
18. Okada Y, Yoshimura K, Taya S, et al. Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients. *Jpn Dent Sci Rev*. 2021; 57: 111–22. doi: 10.1016/j.jdsr.2021.07.001
19. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discov*. 2020; 6: 11. doi: 10.1038/s41421-020-0147-1
20. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec*. 2002; 269 (1): 33–49. doi: 10.1002/ar.10047
21. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021; 24 (2): 168–75. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5
22. Yildirim D, Kandemirli SG, Tekcan Sanli DE, et al. Comparative olfactory MRI, DTI and fMRI study of COVID-19 related anosmia and post viral olfactory dysfunction. *Acad Radiol*. 2022; 29 (1): 31–41. doi: 10.1016/j.acra.2021.10.019
23. Kandemirli SG, Altundag A, Yildirim D, et al. Olfactory bulb MRI and paranasal sinus CT findings in persistent COVID-19 anosmia. *Acad Radiol*. 2021; 28 (1): 28–35. doi: 10.1016/j.acra.2020.10.006
24. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, et al. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: Understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020; 41 (10): 2657–69. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3

25. Le Bon SD, Horoi M. Is anosmia the price to pay in an immune-induced scorched-earth policy against COVID-19? *Med Hypotheses*. 2020; 143: 109881. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109881
26. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, et al. Effects of olfactory training: A meta-analysis. *Rhinology*. 2017; 55 (1): 17–26. doi: 10.4193/Rhino16.195
27. Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, Snidvongs K, et al. Smell and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection: A review of epidemiology, pathogenesis, prognosis, and treatment options. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020; 38 (2): 69–77. doi: 10.12932/AP-030520-0826
28. Di Stadio A, Gallina S, Cocuzza S, et al. Treatment of COVID-19 olfactory dysfunction with olfactory training, palmitoylethanolamide with luteolin, or combined therapy: A blinded controlled multicenter randomized trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280 (11): 4949–61. doi: 10.1007/s00405-023-08085-8
29. Neta FI, Fernandes ACL, Vale AJM, et al. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021; 2: 100035. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100035
30. Le Bon SD, Konopnicki D, Pisarski N, et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021; 278 (8): 3113–7. doi: 10.1007/s00405-020-06520-8
31. Hummel T, Whitcroft KL, Rueter G, et al. Intranasal vitamin A is beneficial in post-infectious olfactory loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274 (7): 2819–25. doi: 10.1007/s00405-017-4576-x
32. Kim S, Kang H, Jin HJ, et al. Can sodium citrate effectively improve olfactory function in non-conductive olfactory dysfunction? *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg*. 2019; 62 (2): 75–81. doi: 10.3342/kjorl-hns.2018.00766
33. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med*. 2020; 46 (1): 17–26. doi: 10.3892/ijmm.2020.4575
34. Witt M. Anatomy and development of the human taste system. *Handb Clin Neurol*. 2019; 164: 147–71. doi: 10.1016/B978-0-444-63855-7.00010-1
35. Small DM, Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp Brain Res*. 2005; 166 (3–4): 345–57. doi: 10.1007/s00221-005-2376-9
36. Klein H, Asseo K, Karni N, et al. Onset, duration and unresolved symptoms, including smell and taste changes, in mild COVID-19 infection: A cohort study in Israeli patients. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (5): 769–74. doi: 10.1016/j.cmi.2021.02.008
37. Lozada-Nur F, Chainani-Wu N, Fortuna G, et al. Dysgeusia in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020; 130 (3): 344–6. doi: 10.1016/j.oooo.2020.06.016
38. Lee H, Macpherson LJ, Parada CA, et al. Rewiring the taste system. *Nature*. 2017; 548 (7667): 330–3. doi: 10.1038/nature23299
39. Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, et al. COVID 19-Induced smell and taste impairments: Putative impact on physiology. *Front Physiol*. 2021; 11: 625110. doi: 10.3389/fphys.2020.625110
40. Koyama S, Kondo K, Ueha R, et al. Possible use of phytochemicals for recovery from COVID-19-induced anosmia and ageusia. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (16): 8912. doi: 10.3390/ijms22168912
41. Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: A systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016; 6 (3): 299–307. doi: 10.1002/alr.21669
42. Beukes E, Ulep AJ, Eubank T, et al. The impact of COVID-19 and the pandemic on tinnitus: A systematic review. *J Clin Med*. 2021; 10 (13): 2763. doi: 10.3390/jcm10132763
43. Cobo P, Cuesta M. Special issue »New insights into pathophysiology, diagnosis and treatment of tinnitus«. *Brain Sci*. 2022; 12 (10): 1330. doi: 10.3390/brainsci12101330
44. Eggermont JJ, Tass PA. Maladaptive neural synchrony in tinnitus: Origin and restoration. *Front Neurol*. 2015; 6: 29. doi: 10.3389/fneur.2015.00029
45. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
46. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Hearing loss, tinnitus, and dizziness in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci*. 2022; 49 (2): 184–95. doi: 10.1017/cjn.2021.63
47. Degen CV, Mikuteit M, Niewolnik J, et al. Audiological profile of adult Long COVID patients. *Am J Otolaryngol*. 2022; 43 (5): 103579. doi: 10.1016/j.amjoto.2022.103579
48. Taitelbaum-Swead R, Pinhas A, Cohen Tsemah S, et al. Is COVID-19 to blame for sensorineural hearing deterioration? A pre/post COVID-19 hearing evaluation study. *Laryngoscope*. 2023; 133 (8): 1976–81. doi: 10.1002/lary.30400

49. Verma H, Shah J, Akhilesh K, et al. Patients' perspective about speech, swallowing and hearing status post-SARS-CoV-2 (COVID-19) recovery: E-survey. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022; 279 (5): 2523–32. doi: 10.1007/s00405-021-07217-2
50. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. *Am J Otolaryngol.* 2020; 41 (3): 102483. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102483
51. Munro KJ, Uus K, Almufarrij I, et al. Persistent self-reported changes in hearing and tinnitus in post-hospitalisation COVID-19 cases. *Int J Audiol.* 2020; 59 (12): 889–90. doi: 10.1080/14992027.2020.1798519
52. Fancello V, Fancello G, Hatzopoulos S, et al. Sensorineural hearing loss post-COVID-19 infection: An update. *Audiol Res.* 2022; 12 (3): 307–15. doi: 10.3390/audiolres12030032
53. Almufarrij I, Munro KJ. One year on: An updated systematic review of SARS-CoV-2, COVID-19 and audio-vestibular symptoms. *Int J Audiol.* 2021; 60 (12): 935–45. doi: 10.1080/14992027.2021.1896793
54. Prayuenyong P, Kasbekar AV, Baguley DM. Clinical implications of chloroquine and hydroxychloroquine ototoxicity for COVID-19 treatment: A mini-review. *Front Public Health.* 2020; 8: 252. doi: 10.3389/fpubh.2020.00252
55. Saeed S, Khan QU. The pathological mechanisms and treatments of tinnitus. *Discoveries (Craiova).* 2021; 9 (3): e137. doi: 10.15190/d.2021.16
56. Hribar M. Glasba Možganov – Tinitus. eSinapsa [internet]. 2013 [citirano 2023 Dec 20]; 11 (6). Dosegljivo na: <https://www.sinapsa.org/eSinapsa/stevilke/2013-6/70/Glasba-Mo%C5%BEGanov-Tinitus>
57. Ismaiel WF, Abdelazim MH, Wahba AA, et al. Intratympanic injection of dexamethasone for management of labyrinthitis associated with COVID-19 disease resistant cases. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 81: 104429. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104429
58. Alhaji M, Babos M. Physiology, salivation. In: StatPearls [internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
59. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil.* 2018; 45 (9): 730–46. doi: 10.1111/joor.12664
60. Baghizadeh Fini M. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.* 2020; 108: 104821. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821
61. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021; 20 (11): 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947
62. Biadsee A, Dagan O, Ormianer Z, et al. Eight-month follow-up of olfactory and gustatory dysfunctions in recovered COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol.* 2021; 42 (4): 103065. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103065
63. Zhu F, Zhong Y, Ji H, et al. ACE2 and TMPRSS2 in human saliva can adsorb to the oral mucosal epithelium. *J Anat.* 2022; 240 (2): 398–409. doi: 10.1111/joa.13560
64. Aure MH, Konieczny SF, Ovitt CE. Salivary gland homeostasis is maintained through acinar cell self-duplication. *Dev Cell.* 2015; 33 (2): 231–7. doi: 10.1016/j.devcel.2015.02.013
65. Wang C, Wu H, Ding X, et al. Does infection of 2019 novel coronavirus cause acute and/or chronic sialadenitis?. *Med Hypotheses.* 2020; 140: 109789. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109789
66. Martelli Júnior H, Gueiros LA, de Lucena EG, et al. Increase in the number of Sjögren's syndrome cases in Brazil in the COVID-19 Era. *Oral Dis.* 2022; 28 (Suppl 2): 2588–90. doi: 10.1111/odi.13925
67. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, et al. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in the early phase of infection with SARS-CoV-2 virus. *Front Neurosci.* 2021; 15: 640835. doi: 10.3389/fnins.2021.640835
68. Tsuchiya H. Characterization and pathogenic speculation of xerostomia associated with COVID-19: A narrative review. *Dent J (Basel).* 2021; 9 (11): 130. doi: 10.3390/dj9110130
69. Han P, Suarez-Durall P, Mulligan R. Dry mouth: A critical topic for older adult patients. *J Prosthodont Res.* 2015; 59 (1): 6–19. doi: 10.1016/j.jpor.2014.11.001
70. Einhorn OM, Georgiou K, Tompa A. Salivary dysfunction caused by medication usage. *Physiol Int.* 2020; 107 (2): 195–208. doi: 10.1556/2060.2020.00019
71. Chainani-Wu N, Gorsky M, Mayer P, et al. Assessment of the use of sialogogues in the clinical management of patients with xerostomia. *Spec Care Dentist.* 2006; 26 (4): 164–70. doi: 10.1111/j.1754-4505.2006.tb01719.x
72. Kim YJ, Jo Y, Lee YH, et al. Zn²⁺ stimulates salivary secretions via metabotropic zinc receptor ZnR/GPR39 in human salivary gland cells. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 17648. doi: 10.1038/s41598-019-54173-3
73. Imani-Saber Z, Vaseghi H, Mahdian M, et al. Variable clinical manifestations of COVID-19: Viral and human genomes talk. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19 (5): 456–70. doi: 10.18502/ijaai.v19i5.4461