

Specifičnosti nalaza tonske audiometrije i vestibulometrije u post-COVID bolesnika

Tokić, Tina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:807681>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Tina Tokić

**SPECIFIČNOSTI NALAZA TONSKE AUDIOMETRIJE I VESTIBULOMETRIJE U
POST-COVID BOLESNIKA**

Diplomski rad

2021./2022.

Mentor:

Doc.dr.sc. Marisa Klančnik

Split, srpanj 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Tina Tokić

**SPECIFIČNOSTI NALAZA TONSKE AUDIOMETRIJE I VESTIBULOMETRIJE U
POST-COVID BOLESNIKA**

Diplomski rad

2021./2022.

Mentor:

Doc.dr.sc. Marisa Klančnik

Split, srpanj 2022.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Anatomija i fiziologija slušnog i vestibularnog sustava	3
1.2. Vrste oštećenja sluha	5
1.3. Vrste vrtoglavica	6
1.4. COVID-19	7
1.4.1. Etiologija	7
1.4.2. Epidemiologija	9
1.4.3. Klinička slika	9
1.4.4. Mehanizmi djelovanja SARS-CoV-2 virusa na osjetilo sluha i ravnoteže	10
1.4.5. Dijagnoza	11
1.4.6. Liječenje	12
1.4.7. Posljedice	12
1.5. Post-COVID sindrom	12
1.6. Ispitivanje sluha	13
1.7. Ispitivanje ravnoteže	15
2. CILJEVI I HIPOTEZE	17
2.1. Ciljevi	18
2.2. Hipoteze	18
3. MATERIJALI I METODE	19
3.1. Ustroj studije	20
3.2. Ispitanici	20
3.3. Materijali	21
3.4. Statistička obrada	21
4. REZULTATI	22
5. RASPRAVA	30
6. ZAKLJUČCI	35
7. LITERATURA	37
8. SAŽETAK	46
9. SUMMARY	49
10. ŽIVOTOPIS	52

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Marisi Klančnik na posvećenom vremenu, trudu, znanju i strpljenju prilikom izrade diplomskog rada.

Zahvaljujem se obitelji, prijateljima, ponajviše svojim roditeljima na bezuvjetnom strpljenju, razumijevanju i podršci tijekom studiranja.

Popis kratica

ACE2- angiotenzin konvertirajući enzim 2

ARDS- akutni respiratorni distres sindrom

betaCoV RaTG13- *Betacoronavirus* koji inficira šišmiše

BPPV- benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

COVID-19- koronavirusna bolest 2019

HINTS test- engl. *The Head Impulse, Nystagmus and Test of Skew*

KBC- Klinički bolnički centar

ORL- otorinolaringologija

RNK- ribonukleinska kiselina

SARS- teški akutni respiratorni sindrom (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome*)

VEMP- vestibularno izazvani miogeni potencijali

VOR- vestibulo-okularni refleks

1.UVOD

Pandemija COVID-19 promijenila je sliku čitavog svijeta. Uzrok joj je SARS-CoV 2, sedmi humani koronavirus otkriven u Wuhanu, provinciji Hubei u Kini, za vrijeme epidemije pneumonije u siječnju 2020. godine. Od tada se virus proširio po cijelom svijetu. Globalno širenje virusa koje je uzrokovalo veliki mortalitet dovelo je 11. ožujka 2020. godine do proglašenja pandemije od strane Svjetske zdravstvene organizacije. Veliki morbiditet i mortalitet, troškovi liječenja, socijalna izolacija, gubitak radnih mjesta doveli su do velikih gubitaka života, zdravstvenih i ekonomskih posljedica te siromaštva (1).

Novi virus SARS-CoV-2 najčešće zahvaća gornji respiratorni sustav sa simptomima vrućice, kašlja, grlobolje i umora. Nerijetko nastaju i teške komplikacije poput pneumonije, respiratorne insuficijencije i multiorganskog zatajenja. Velik broj slučajeva je ipak s blažom kliničkom slikom ili čak asimptomatski (2).

Kako je pandemija vremenski napredovala izazivajući nekoliko valova i mutacija virusa te pogađajući sve veći broj osoba, tako su se počeli javljati i uočavati simptomi koji nisu usko vezani s dišnim putovima. Javljaju se simptomi poput gubitka njuha i okusa, neurološki deficiti, vaskularni, gastroenterološki i dermatološki simptomi te simptomi unutrašnjeg uha poput gubitka sluha, tinitusa i vrtoglavice (3).

Gubitak sluha može biti čak i prvi ili jedini simptom bolesti te na taj način maskira pravu kliničku sliku. Nošenje zaštitnih maski i terapija potencijalno ototoksičnim lijekovima može dodatno pogoršati stanje sluha (4).

Od ranije znamo da razni virusi mogu izazvati vestibularnu disfunkciju i blago ili teško senzorneuralno oštećenje sluha koje može biti jednostrano ili obostrano. Najčešći mehanizam nastanka ovih oštećenja je direktno ili indirektno oštećenje struktura unutrašnjeg uha (5).

Fokusirajući se na teška i životno ugrožavajuća stanja, audiovestibularni simptomi mogu ostati neprepoznati i neliječeni što može dovesti do trajnog oštećenja sluha, kroničnih vestibularnih smetnji i tinitusa te u konačnici smanjenja kvalitete života (6).

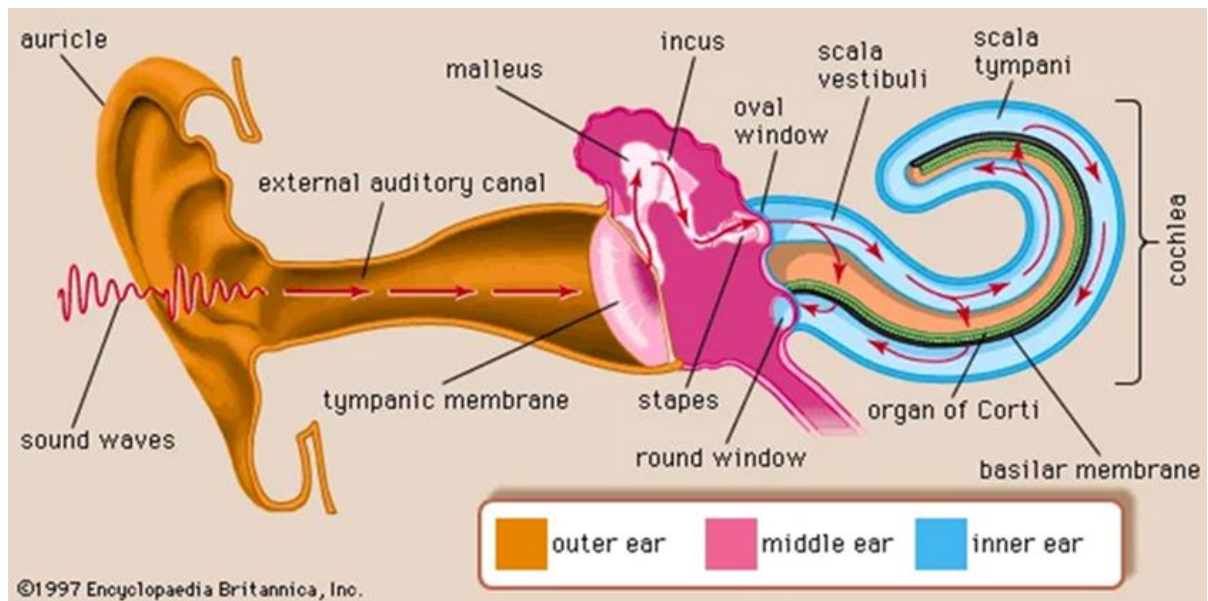
Zato je vrlo važno na vrijeme detektirati potencijalno oštećenje sluha ili ravnoteže uz ostale simptome COVID-a, te započeti što ranije s terapijom i rehabilitacijom.

1.1. Anatomija i fiziologija slušnog i vestibularnog sustava

Anatomski uho možemo podijeliti na 3 glavna dijela: vanjsko, srednje i unutarnje uho. Vanjsko uho čine uška i vanjski slušni kanal na koji se nastavlja bubnjić (lat. *membrana tympani*) s unutarnje strane. Uloga vanjskog uha u slušnom sustavu je prikupljanje zvučnih valova te njihovo prenošenje do bubnjića (7). Kada zvučni valovi dođu do bubnjića dijelom se reflektiraju, a dijelom apsorbiraju. Oni zvučni valovi koji se apsorbiraju uzrokuju titranje bubnjića (8).

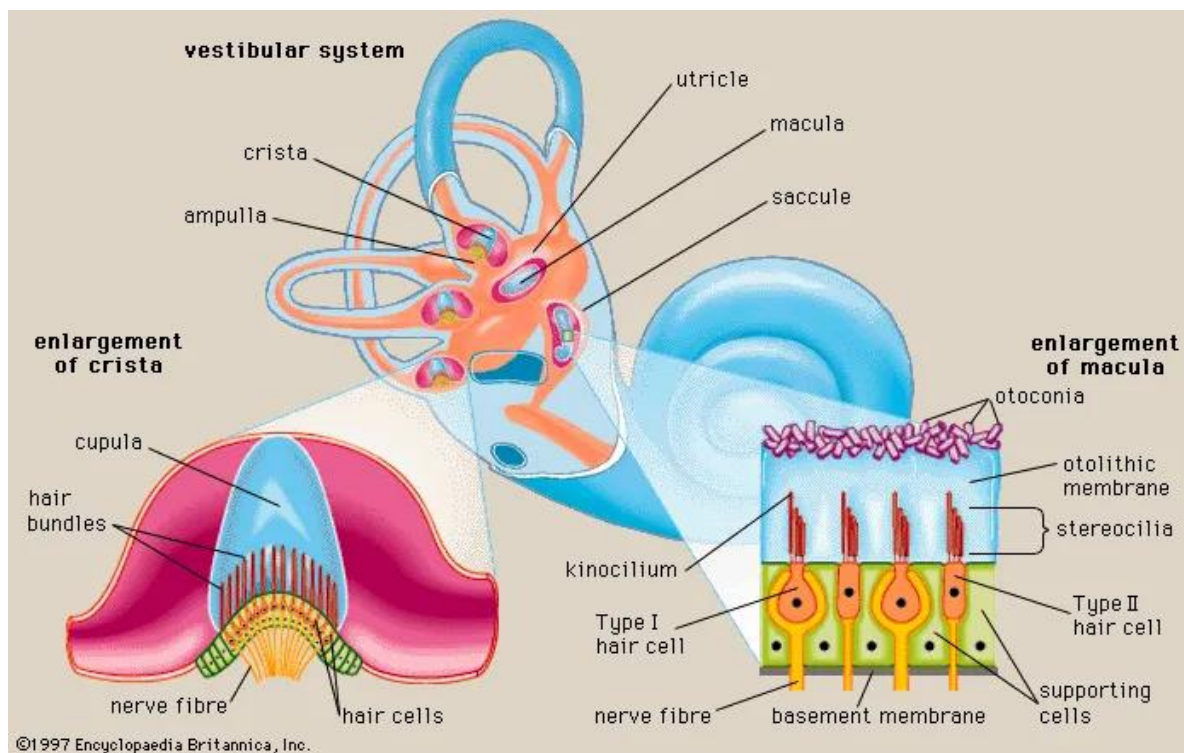
Srednje uho je uska zrakom ispunjena šupljina čiji su glavni dio slušne koščice: čekić (lat. *malleus*), nakovanj (lat. *incus*) i stremen (lat. *stapes*). Lanac ovih koščica omogućuje da se vibracije zvučnih valova prenose s bubnjića na ovalni prozor (membranozna opna između srednjeg i unutarnjeg uha) (7). Da bi se vibracije prenijele do unutarnjeg uha potrebno je uskladiti razlike u impedanciji između zraka i tekućine koja ispunjava unutarnje uho. Impedancija u ovom slučaju označava otpor u prolasku zvučnih valova u nekom mediju. Zvuk kada prelazi iz područja manje impedancije (zrak) u područje veće impedancije (tekućina) se skoro u potpunosti reflektira. Srednje uho nadvlada taj problem tako što osigurava prijenos zvučne energije preko granice zraka i tekućine povećavajući tlak izmjeren na bubnjiću gotovo 200 puta do trenutka kada stigne do unutarnjeg uha (8,9).

Unutarnje uho složeni je sustav tekućinom ispunjenih šupljina uklopljenih u čvrsti dio sljepoočne kosti čija je uloga vrlo bitna u osjetu sluha i ravnoteže (7). Unutarnje uho nazivamo još i labirintom, a možemo ga podijeliti na koštani i membranozni labirint. Koštani labirint je šupljina unutar sljepoočne kosti i može se podijeliti na tri dijela: predvorje (lat. *vestibulum*), polukružne kanale (lat. *canales semicirculares*) i pužnicu (lat. *cochlea*). Membranozni labirint nalazi se unutar koštanog labirinta, a tekućina koja odjeljuje dva labirinta se zove perilimfa. Strukture koje čine membranozni labirint su sakul, utrikul, polukružni hodnici (lat. *ductus semicirculares*) i hodnik pužnice (lat. *ductus cochlearis*). Tekućina koja prolazi membranoznim labirintom zove se endolimfa. Unutar pužnice nalazi se hodnik pužnice koji je jedini dio unutarnjeg uha zadužen za sluh. Bazu hodnika pužnice čini bazilarna membrana koja sadrži osjetne (stanice s dlačicama) i potporne stanice koje su poznatije kao Cortijev organ. Kada se gibanjem slušnih koščica prenose vibracije na ovalni prozor dolazi do pomicanja tekućine (10). Pomicanjem tekućine unutarnjeg uha podražuje se bazilarna membrana pužnice čije se osjetne stanice depolariziraju. Te stanice pretvaraju vibracije zvuka u živčane impulse u vlaknima slušnog živca koji u konačnici dopijevaju u primarno cerebralno područje za sluh (11). Na Slici 1 prikazana je anatomija uha.



Slika 1. Shematski prikaz slušnog sustava. Izvor: Encyclopædia Britannica. Mechanism of hearing: human ear [Internet]. Encyclopædia Britannica;1997 [citirano 10.02.2022.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/ear/The-physiology-of-hearing#/media/1/175622/536>

Predvorje i polukružni kanali strukture su koje su zadužene za osjet ravnoteže. Svaki od tih dijelova sadrži stanice s dlačicama koje nalikuju onima u Cortijevom organu. Utrikul i sakul se nalaze se u predvorju unutrašnjeg uha i imaju funkciju održavanja statične ravnoteže i zamjećuju linearno ubrzanje. Te funkcije obavljaju pomoću makule, organa koji sadrži stanice s dlačicama koje su prekrivene otolitima, odnosno želatinoznim membranama koje sadrže čestice kalcijevog karbonata. Pokreti glave omogućuju da otoliti povlače stanice s dlačicama i tako stimuliraju vestibularni živac, koji signalizira položaj glave u odnosu na ostatak tijela. U predvorju se nalaze i tri polukružna kanala koja međusobno zatvaraju pravi kut i tako predočavaju sve tri ravnine u prostoru. Unutar polukružnih kanala nalaze se polukružni hodnici i svaki od njih na rubovima ima proširenje (lat. *ampulla*). Unutar ampule se nalazi greben (lat. *crista*) koja sadrži stanice s dlačicama. Te stanice reagiraju na pomicanje endolimfe uzrokovano pomicanjem glave u bilo kojem smjeru. Zatim stimuliraju vestibularni živac i prenose informacije o promjeni položaja (10). Na Slici 2 prikazana je anatomija vestibularnog sustava.



Slika 2. Shematski prikaz vestibularnog sustava. Izvor: Encyclopædia Britannica. vestibular system [Internet]. Encyclopædia Britannica;1997 [citirano 22.02.2022.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/proprioception#/media/1/479258/68878>

1.2. Vrste oštećenja sluha

Oštećenje sluha prema mjestu nastanka dijeli se na: provodno, zamjedbeno i mješovito oštećenje sluha (12). Može biti prirođeno ili stečeno te u sklopu određenih sindroma.

Provodna ili konduktivna gluhoća nastaje zbog strukturalnih oštećenja ili bolesti u vanjskom ili srednjem uhu zbog nemogućnosti prijenosa zvuka u pužnicu (13,14). Simptomi koji sugeriraju da se radi o provodnoj gluhoći su: prigušen sluh, nemogućnost slušanja tihih zvukova, vrtoglavica, postupni gubitak sluha, bol u uhu, istjecanje tekućine iz uha, osjećaj punih ili začepljenih ušiju (15). Pošto su pužnica i slušni živac neoštećeni zvučni valovi se mogu prenositi u pužnicu provođenjem kroz kost od izvora zvuka postavljenog na lubanju iznad uha.

Perceptivna, zamjedbena ili senzorineuralna gluhoća nastaje zbog oštećenja pužnice, slušnog živca ili slušnih sklopova u središnjem živčanom sustavu. Ako se razori ili pužnica ili slušni živac osoba će biti trajno gluha (13). Na zamjedbeni gubitak sluha možemo posumnjati ako postoje: problemi sa percepcijom zvukova u bučnom okruženju, poteškoće u razumijevanju dječjih i ženskih glasova, vrtoglavica ili problemi s ravnotežom, problemi sa slušanjem visokih tonova, nerazumijevanja glasova te ako zvukovi i glasovi djeluju prigušeno (16).

Mješovito oštećenje sluha je oštećenje u kojem postoji kombinacija provodne i zamjedbene gluhoće.

Stupnjevi oštećenja sluha su: blaga naglušost (26 do 40 dB), umjerena naglušost (41 do 55dB), umjereno velika naglušost (56 do 70 dB), velika naglušost (71 do 92 dB) i gluhoća (93dB i više) (12).

Kongenitalni gubitak sluha je jedan od najčešćih kroničnih stanja u djece. Trajno oštećenje sluha javlja se u 1-2 djece na 1000 novorođenih. Budući da se gubitak sluha polako povećava s vremenom, prve znakove i simptome treba identificirati što je ranije moguće, stoga je najbolja metoda za sprječavanje progresivnih poremećaja sluha rani probir. Metode koje se koriste u ranom probiru su BERA i otoakustična emisija. Što raniji probir je bitan i za rano otkrivanje nekih sindroma kao što su: Jervellov, Usherov, Alportov, Waardenburgov i još mnogi drugi (12,17).

Stečeni gubitak sluha je onaj koji je nastao tijekom života. Stečeno oštećenje sluha vrlo je česta teškoća s kojom se najviše suočavaju osobe treće životne dobi. O tome nam govori i činjenica da je prezbiakuzija je najčešći tip gubitka sluha kod odraslih (18,19). Još jedan uzrok stečenog gubitka sluha je i ototoksičnost. To je farmakološka nuspojava koja zahvaća unutarnje uho ili slušni živac, karakterizirana kohlearnom ili vestibularnom disfunkcijom, a sve više važnosti joj se pridaje zbog sve veće upotrebe ototoksičnih lijekova (20).

Virusne infekcije su također čest uzrok oštećenja sluha, mogu zahvatiti srednje i unutrašnje uho, ali ipak se najčešće radi o senzoneuralnom gubitku sluha zbog oštećenja kohleje i slušnog živca (21).

1.3. Vrste vrtoglavica

Vrtoglavice se prema mjestu oštećenja dijela na periferne i centralne. Najčešće su zastupljene periferne vrtoglavice i nastaju zbog lezije perifernog vestibularnog osjetila. Mogu biti povezane s oštećenjem sluha, tinitusom i osjećajem punoće u uhu. Imaju burnu simptomatologiju s mučninom, povraćanjem, bljedilom, preznojavanjem i osjećajem rotacije prostora (22).

BPPV je najčešći oblik vrtoglavice uzrokovan naglim promjenama položaja. Uzrok bolesti je kanalolitijaza i kupulolitijaza (23).

Vestibularni neuritis odnosi se na poremećaj karakteriziran akutnom, izoliranom, spontanom vrtoglavicom zbog jednostrane vestibularne deaferentacije. Pripisuje se akutnom jednostranom gubitku vestibularne funkcije, vjerojatno zbog reaktivacije herpes simplex virusa u vestibularnim ganglijima (24).

Meniereova bolest uzrokuje osjećaj punoće ili pritiska u uhu, gubitak sluha, tinitus i ponavljajuće napade vrtoglavice. Vrtoglavica se obično s vremenom povuče, sluh se uglavnom pogoršava, a tinitus i pritisak mogu potrajati bez obzira na liječenje (25).

Labirintitis je upalni poremećaj membranoznog labirinta. Ovaj poremećaj nastaje kada infektivni mikroorganizmi ili upalni medijatori napadnu membranozni labirint oštećujući vestibularni i slušni organ (26).

Perilimfatička fistula je abnormalna komunikacija između unutarnjeg uha ispunjenog perilimfom i vanjskog dijela unutarnjeg uha. Tom komunikacijom je omogućeno curenje perilimfe iz pužnice ili predvorja, najčešće kroz okrugli ili ovalni prozor. Perilimfatična fistula obično uzrokuje kohlearne i vestibularne simptome kao što su iznenadni gubitak sluha, tinitus, vrtoglavica, punoća uha i neravnoteža (27).

1.4. COVID-19

SARS-CoV-2 (engl. *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) je treći visokopatogeni koronavirus koji se proširio na ljudsku populaciju. Zbog svog visokog tropizma za brojna tkiva u ljudskom tijelu i velike brzine širenja doveo je do nastanka pandemije (28). Virus je dobio ime po genomski vrlo sličnom virusu koji je uzrokovao SARS 2003. godine. COVID-19 je ime bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 (29).

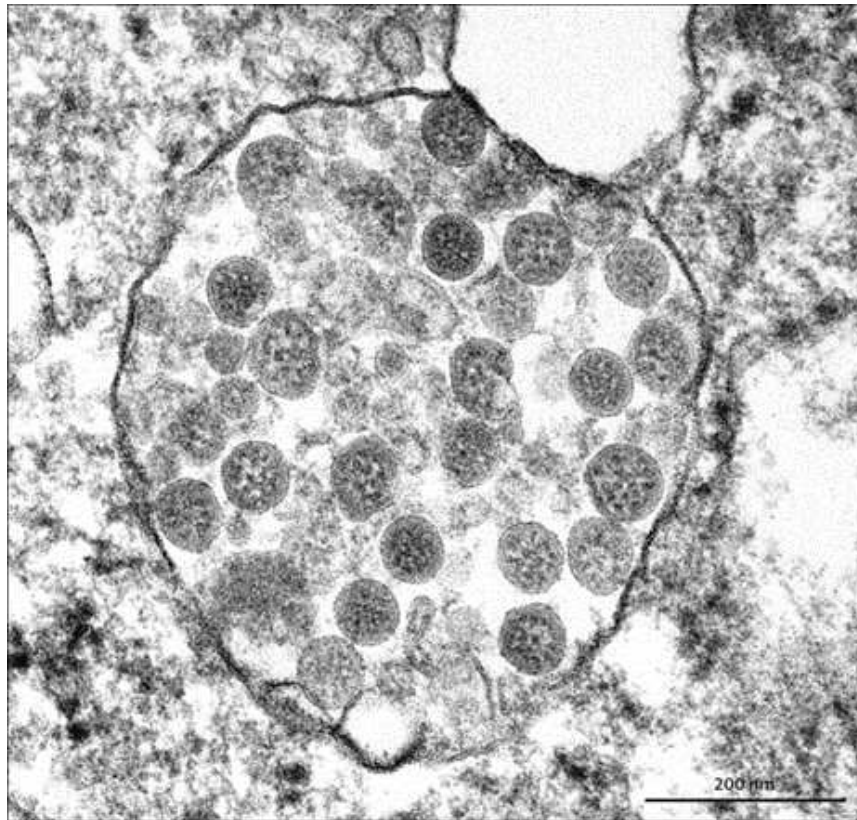
1.4.1. Etiologija

Koronavirusi pripadaju potporodici *Coronavirinae* porodice *Coronaviridae*, a potporodica sadrži četiri roda: *Alphacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* i *Deltacoronavirus*. Svi visoko patogeni koronavirusi, uključujući SARS-CoV-2, pripadaju rodu *Betacoronavirus* (28,30). Koronavirusi su pozitivni jednolančani RNA virusi. Ime koronavirusa potječe od latinske riječi *corona*, što znači kruna. Ime se odnosi na jedinstveni izgled virusa pod elektronskim mikroskopom jer virus ima oblik okrugle čestice s nizom izbočina nalik sunčevoj kruni (Slika 3).

SARS-CoV-2 u svom genomu ima otvoren okvir čitanja koji kodira strukturne i nestrukturne proteine. Otprilike 1/3 genoma kodira strukturne šiljka (S), nukleokapsida (N), membrane (M) i ovojnice (E). Protein šiljka je zaslužan za ulazak virusa u stanice domaćina (28,31). Na Slici 4 prikazan je shematski prikaz SARS-CoV-2 virusa.

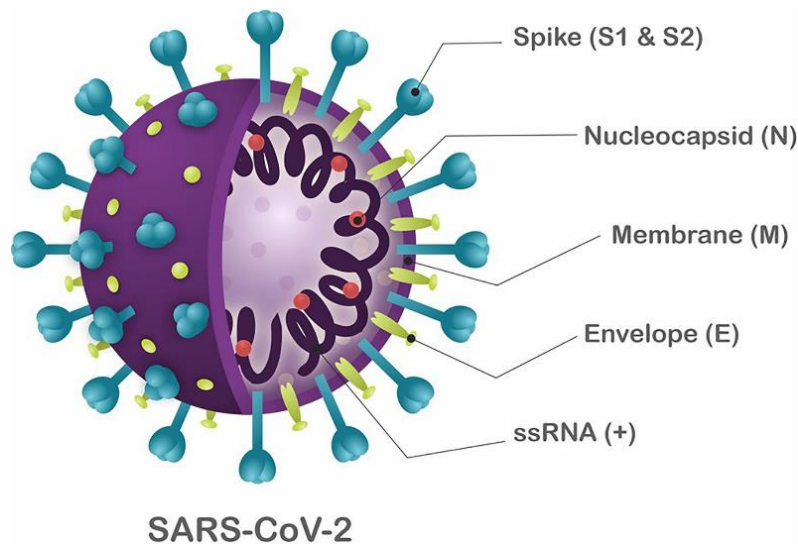
Za COVID-19 se široko pretpostavlja da se radi o zoonozi. Genomske analize sugeriraju da je SARS-CoV-2 vjerojatno evoluirao iz soja pronađenog u šišmiša. Genomska usporedba

sekvence ljudskog SARS-CoV-2 i poznatih životinjskih koronavirusa doista je otkrila visoku homologiju (96%) između SARS-CoV-2 i betaCoV RaTG13 šišmiša (32).



Slika 3. Viralni izolat SARS-CoV-2 u staničnoj kulturi

Izvor: Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *Lancet*. 2020;395:e99. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31188-0.



Slika 4. Shematski prikaz SARS-CoV-2 virusa

Izvor: Santos IA, Grosche VR, Bergamini FRG, Sabino-Silva R, Jardim ACG. Antivirals Against Coronaviruses: Candidate Drugs for SARS-CoV-2 Treatment? *Front Microbiol.* 2020 Aug 13;11:1818.

1.4.2. Epidemiologija

U prosincu 2019. Kina je izvijestila o izbijanju upale pluća nepoznatog uzroka u Wuhanu, glavnom gradu pokrajine Hubei. Većina ranih slučajeva bila je epidemiološki povezana s veleprodajnom tržnicom Huanan. Od prvog izvješća iz Kine bolest se brzo proširila, a broj slučajeva eksponencijalno je rastao. Dana 11. siječnja prijavljen je prvi slučaj izvan kontinentalne Kine u Tajlandu, a u roku od nekoliko mjeseci bolest se proširila na sve kontinente osim Antarktiku. Zaključno sa datumom 1. srpnja 2022. godine potvrđeno je 545 226 550 slučajeva oboljelih od COVID-a (33,34).

1.4.3. Klinička slika

Klinička slika varira od blage do teške respiratorne infekcije. Osim respiratornih simptoma razvijaju se i dermatološki, kardiološki, gastrointestinalni, neurološki, jetreni i bubrežni simptomi.

Najčešći simptomi su vrućica, kašalj, zaduha, slabost, umor i prisutnost sputuma/sekreta. Među češćim simptomima su i gubitak osjeta njuha i okusa, neurološki simptomi i dermatološki simptomi, mijalgija, artralgiya, kihanje, grlobolja, rinitis, glavobolja, bol u prsima i proljev (35,36).

1.4.4. Mehanizmi djelovanja SARS-CoV-2 virusa na osjetilo sluha i ravnoteže

Za zarazu SARS-CoV-2 virusom najčešće je zaslužan kapljični prijenos tijekom kontakta licem u lice prilikom razgovora, kašljanja ili kihanja. Dugotrajni kontakt sa zaraženom osobom i kraće izlaganje osobama koje imaju simptome povezane su s većim rizikom prijenosa, dok je manje vjerojatno da će kratka izlaganja asimptomatskim kontaktima rezultirati prijenosom virusa. Prijenos se može dogoditi i direktnim kontaktom preko površina koje su kontaminirane SARS-CoV-2 virusom i aerosolom (37).

SARS-CoV-2 virus ulazi u stanicu tako što se veže na ACE2 receptor. Osim uloge receptora ACE2 u ljudskom tijelu ima i ulogu enzima. Snažno se eksprimira u srcu, bubrezima i plućima te izbacuje u plazmu. ACE2 je ključni regulator renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (38). Za ulazak virusa u stanicu bitna je i stanična transmembranska serinska proteaza 2 (TMPRSS2), a potencijalnu ulogu imaju i katepsin B i katepsin L. Za ulazak SARS-CoV-2 virusa u stanicu potrebno je sekvencijalno cijepanje šiljastog proteina na mjestima cijepanja S1/S2 i S2 kako bi se posredovalo spajanje membrane. SARS-CoV-2 ima polibazičnu inserciju na mjestu cijepanja S1/S2 koja se može cijepati furinom (39).

Šiljasti protein SARS-CoV-2 virusa sastoji se od dvije podjedinice: podjedinice S1 koja se veže na ACE2 receptor i podjedinice S2 koja je posrednik u fuziji membrane. Nakon što se veže za ACE2 receptor na ciljnoj stanici, šiljasti protein se cijepa transmembranskom serin proteazom TMPRSS2 na S2 mjestu. Ovo cijepanje aktivira S2 podjedinicu za spajanje dvosloja virusa i lipida domaćina otpuštajući tako virusni genom u stanicu. Za ulazak virusa u stanicu potrebno je i cijepanje S1/S2 mjesta za koje je potreban furin. Virus može ući i putem endosoma u kojem katepsini mogu cijepati šiljasti protein, ali taj se put ne koristi učinkovito u primarnim epitelnim stanicama (40).

Istraživanjem je dokazano da tkivo unutarnjeg uha kod odraslog čovjeka koeksprimira ACE2 receptor za SARS-CoV-2 virus i kofaktore TMPRSS2 i FURIN potrebne za ulazak virusa. Nadalje, stanice s dlačicama i Schwannove stanice u eksplantiranom ljudskom vestibularnom tkivu mogu biti zaražene SARS-CoV-2 što je prikazano konfokalnom mikroskopijom. Tako su prikazana mehanička objašnjenja audiovestibularne disfunkcije u pacijenata s COVID-om i objašnjavaju simptome uzrokovane SARS-CoV-2 virusom (41).

Slušni i vestibularni simptomi nisu vodeći simptomi ove infekcije, ali ih često pronalazimo kao početne manifestacije, a mogu se javiti i kao jedine manifestacije COVID-a.

U samom početku pandemije slušnim i vestibularnim smetnjama se nije pridavala velika važnost ili se uopće nije prepoznavala jer je sva pažnja bila usredotočena na životno

ugrožavajuća stanja, ali kako je pandemija napredovala, tako se sve više pacijenata javljalo s ovim smetnjama (42).

Unutrašnje uho jako je osjetljivo na različite nokse koje mogu dovesti do trajnih ili privremenih oštećenja. Gubitak sluha virusne etiologije najčešće je senzoneuralni. Virusne infekcije općenito su čest uzrok gubitka sluha, ali i ravnoteže. Patogeneza virusno induciranog gubitka sluha može biti u direktnom oštećenju struktura unutrašnjeg uha, u imunološki posredovanom oštećenju ili u aktivaciji latentnog virusa u unutrašnjem uhu (21,41).

Strukture unutrašnjeg uha posebno osjetljive na ishemiju i vaskularno oštećenje, što može uzrokovati i slušnu i vestibularnu disfunkciju. Osim unutrašnjeg uha, virusi mogu zahvatiti srednje uho i dovesti do upale i izljeva u srednje uho koje za posljedicu ima provodni gubitak sluha. U liječenju težih oblika bolesti često se primjenjuju potencijalno ototoksični lijekovi koji mogu dodatno pogoršati slušnu osjetljivost i izazvati teže vestibularne poremećaje (41,43).

Najčešće vrtoglavice koje je pojavljuju u sklopu COVID-a su vestibularni neuritis, odnosno jednostrana hipofunkcija vestibularnog živca i benigni paroksizmalni pozicioni vertigo, a najveća opasnost od vrtoglavica su gubitak ravnoteže i padovi koji rezultiraju različitim ozljedama i frakturama i strahom od samostalnog kretanja i izlazaka van (44,45).

Pandemija je u većeg broja osoba dovela do psiholoških smetnji poput depresije, frustracije, anksioznosti, usamljenosti i nesanice koji također mogu imati značajnu ulogu u javljanju ili pogoršanju tinitusa (43,46).

Ovo teško razdoblje za sve još je više pogoršalo postojeće slušne smetnje jer je nošenje zaštitnih maski i socijalna distanca značajno otežalo slušno-govornu komunikaciju koja je naročito bitna u starijoj životnoj dobi i u hospitaliziranih pacijenata izloženih različitim stresogenim čimbenicima. U djece s prethodnim slušnim smetnjama primjećuju se veće poteškoće u praćenju nastave i smanjenoj koncentraciji (47).

1.4.5. Dijagnoza

Dijagnostika se primarno bazira na epidemiološkoj anamnezi, kliničkoj slici potom se potvrđuje dijagnostičkim metodama. Za brzo određivanje infekcije SARS-CoV-2 najčešće se koriste molekularne metode poput PCR-a i brzih antigenskih testova.

Zlatni standard u određivanju dijagnoze je RT-PCR (engl. *real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction*). To je vrlo specifična i osjetljiva metoda koja detektira virusnu RNA.

Brzi antigenski testovi detektiraju virusne proteine, ali nisu osjetljivi kao molekularni testovi poput PCR-a. Unatoč tome ovi testovi imaju prednosti jer su jeftiniji i brže daju rezultate za razliku od molekularnih testova (48).

1.4.6. Liječenje

Trenutno su dostupne razne terapijske mogućnosti među kojima su antivirusni lijekovi, anti-SARS-CoV-2 monoklonska protutijela, protuupalni lijekovi i imunomodulatori.

Klinička upotreba ovih lijekova ovisi o čimbenicima rizika i težini kliničke slike. Klinički tijek bolesti COVID-19 odvija se u 2 faze, ranij fazi kada je replikacija SARS-CoV-2 najveća, prije ili ubrzo nakon pojave simptoma. Antivirusni lijekovi i monoklonska protutijela će biti učinkovitiji tijekom ove faze replikacije virusa. Kasnija faza bolesti potaknuta je hiperinflamatornim stanjem izazvanim oslobađanjem citokina i aktivacijom koagulacijskog sustava što uzrokuje protrombotično stanje. Protuupalni lijekovi kao što su kortikosteroidi, imunomodulirajuće terapije ili kombinacija ovih terapija pokazale su se učinkovitijim od protuvirusnih lijekova u ovoj fazi bolesti (32).

Bolesnike sa šumom u uhu i s nagluhošću liječe se glukokortikoidima i betahistinskim preparatima. U bolesnika s vrtoglavicom također se primjenjuje glukokortikoidna terapiju u kombinaciji s betahistinima i sedativima (49).

1.4.7. Posljedice

Pacijenti starije životne dobi i pacijenti s komorbiditetima izloženi su riziku od razvoja teške bolesti i s njom povezanih komplikacija. Najčešća komplikacija teške bolesti je progresivno ili iznenadno kliničko pogoršanje koje dovodi do akutnog respiratornog zatajenja i ARDS-a i/ili višeorganskog zatajenja koje dovodi do smrti. Akutno zatajenje bubrega je najčešća izvanplućna manifestacija i povezana je s povećanim rizikom od smrtnosti.

Pojavili su se noviji podaci o produljenim simptomima u pacijenata koji su se oporavili od infekcije COVID-19, nazvanim "post-akutni sindrom COVID-19" (32).

1.5. Post-COVID sindrom

Post-COVID sindrom definiramo kao skup fizičkih i neuropsihijatrijskih simptoma koji traju više od 12 tjedana od preboljene bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom, a ne mogu biti objašnjeni nekim drugim stanjem ili bolešću. Simptomi mogu perzistirati od početka bolesti ili se mogu razviti nakon oporavka od bolesti uzrokovane SARS-CoV-2 virusom. Trenutno se ne zna koje su rizične skupine za razvoj post-COVID sindroma, ali poznato je da postoji mala

povezanost između težine akutne bolesti i vjerojatnosti razvoja samog sindroma (50,51). Sindrom se javlja čak i u mlađih odraslih osoba, djece i onih koji nisu bili hospitalizirani. Dosadašnja istraživanja upućuju na to da je patogeneza post-COVID sindroma multifaktorijalna, a kao glavni mehanizmi se navode upala, disfunkcija živčanog sustava, oštećenje endotela i tromboembolija (52,53). Među najčešće prijavljenim simptomima post-COVID sindroma su umor, glavobolja, nedostatak pažnje, gubitak kose, dispneja, mialgija i artralgija. Međutim, prijavljen je širok raspon simptoma koji zahvaćaju više organa i sustava i koji zahtijevaju dugotrajno praćenje, pa čak i ponovnu hospitalizaciju zbog težine kliničke slike uzrokovane sindromom. Različiti autori su u svojim studijama opisali audiovestibularni post-COVID sindrom, ali većina radova ima dosta ograničenja, a kako je pandemija još uvijek prisutna nemamo definitivnih podataka o težini i trajanju simptoma te specifičnostima tonske audiometrije i vestibulometrije (54).

Od audiovestibularnih simptoma u post-COVID sindromu najčešće se javljaju: gubitak sluha, tinitus, osjećaj punoće u uhu, otalgija i vrtoglavica. Unatoč povećanom broju istraživanja o post-COVID sindromu još uvijek se ne pridaje velika važnost audiovestibularnim simptomima. Mogući razlog je što ovi simptomi nisu toliko česti, teški i opasni po život. Iako se ne radi o životno ugrožavajućim komplikacijama, simptomi poput gubitka sluha mogu dugoročno utjecati na kvalitetu života u fizičkom, psihičkom i emocionalnom smislu. Smetnje ravnoteže odnosno vrtoglavice također čine važan dio spektra audiovestibularnog post-COVID sindroma. Osobe s ovim smetnjama često imaju strah od izlaska iz kuće i samostalnog kretanja, a napadaj vrtoglavice može dovesti do pada koji može rezultirati frakturama i ozljedama mozga (55,56).

1.6. Ispitivanje sluha

Sluh je senzorni modalitet koji omogućuje percepciju zvuka, a osniva se na sposobnosti prepoznavanja visine, jačine i smjera zvuka (12). Za zvuk vrijedi sljedeće: postoji izvor vibracija, medij u kojem zvuk putuje i primatelj vibracija. Za ljude su najvažniji zvukovi koji nose značenje, na primjer govor i zvukovi okoliša. Zvukovi se mogu opisati na dva načina, njihovom frekvencijom (ili visinom) i njihovim intenzitetom (ili glasnoćom).

Frekvencija (broj vibracija ili zvučnih valova u sekundi) mjeri se u hercima (Hz). Zdrave mlade odrasle osobe mogu čuti frekvencije između 16 i 20 000 Hz. Međutim, frekvencije koje su najvažnije za razumijevanje govora su u rasponu između 200 i 8000 Hz. Sposobnost za registraciju visokofrekventnih zvukova se postupno smanjuje s godinama života.

Intenzitet (glasnoća) je količina energije vibracije, a mjeri se u decibelima (dB). Zvuk od 0 dB jedva mogu čuti mladi zdravi odrasli ljudi. Nasuprot tome, zvuk od 120 dB doživljava se kao vrlo glasan i/ili bolan. Ekstremi u glasnoći i/ili visini mogu ozbiljno oštetiti ljudsko uho i treba ih izbjegavati (12,57).

Za provjeru sluha potrebno je uzeti anamnezu, uraditi ORL pregled, a potom audiološki obraditi pacijenta. Ako postoji oštećenje sluha potrebno je utvrditi vrstu, mjesto i jačinu oštećenja te svojstva sluha. Ispitivanje sluha može biti orijentacijsko- šaptom, udaljavanjem i približavanjem, a akumetrijsko ispitivanje sluha služi samo za određivanje vrste oštećenja sluha. Glavna metoda ispitivanja sluha je tonska audiometrija. Radi se o subjektivnoj metodi jer ovisi i o suradnji pacijenta i o vještinama ispitivača.

Kod tonske audiometrije ispitivanje sluha izvodi se u tihoj komori da vanjska buka ne bi dala lažne rezultate. Kod ove metode ispitanik sam pokazuje prag čujnosti. Metoda se izvodi pomoću audiometra, uređaja koji se sastoji od generatora tona kojemu možemo mijenjati frekvenciju i jačinu, slušalica za ispitivanje zračne vodljivosti, vibratora za ispitivanje koštane vodljivosti te od generatora bijelog šuma ili uskopojasnog za zaglušivanje boljeg uha (12). Uređaj je kalibriran za nultu razinu jakosti zvuka te je za svaku frekvenciju uzeta ona glasnoća koju zdrava osoba može jedva čuti. Ovisno o tome koliko se glasnoća nekog tona mora povećavati iznad normalne razine, toliki je gubitak sluha kod te osobe za određenu frekvenciju (13). Audiometrist, ispitivač je zadužen za pravilno izvođenje pretrage i potrebno je da dobro poznavanje tehnike ispitivanja. Prvo se ispituje zračna vodljivost. To je vodljivost u kojoj zvučni valovi mogu putovati do unutarnjeg uha kroz ušni kanal, bubnjić i kosti srednjeg uha. Potom se ispituje koštana vodljivost kostiju koje se nalaze oko uha (12,58). Ako ispitanik bolje čuje na jedno uho potrebno je zaglušivanje tog uha pri ispitivanju drugog uha da se ne bilježi prag sluha zdravijeg uha. Ispituju se tri govorne frekvencije (500, 1000 i 2000 Hz), dvije oktave ispod (125 i 250 Hz) te dvije oktave iznad (4000 i 8000 Hz). Ako je potrebno mogu se ispitati i međuoktave. Nakon određivanja praga čujnosti i jačine gubitka sluha određuje se vrsta naglušnosti (12).

Timpanometrija je objektivna metoda kojom se procjenjuje funkcija srednjeg uha. Ova metoda nam pruža informacije o podatljivosti ili pokretljivosti bubnjića, tlaku unutar srednjeg uha i volumenu zvukovoda. Rezultati se prikazuju grafički timpanogramom. Razlikujemo tri tipa i dvije podvrste timpanograma:

1. Tip A krivulja predstavlja uredan zapis s tlakom između -80 i +50 daPa i podatljivošću između 0,18 i 1,80 ml

2. Tip B krivulja pokazuje odsutnu podatljivost i karakteristična je za izljev u srednjem uhu

3. Tip C krivulja pomaknuta je na vrijednosti negativnog tlaka i najčešća je kod disfunkcije Eustahijeve tube

1.a podvrsta: As krivulja pokazuje smanjenu podatljivost zbog rigidnosti mehanizma srednjeg uha

1.b podvrsta: Ad krivulja pokazuje visoku podatljivost i karakteristična je za hipermobilnost mehanizma srednjeg uha ili kod prekida lanca slušnih košćica (12,59).

Kohleostapesni refleks uzrokuje nevoljnu kontrakciju stapesnog mišića kao odgovor na tonski podražaj. Ovom metodom mjeri se intenzitetski prag pojave kontrakcije na različitim frekvencijama, a podražaj traje jednu sekundu. Ako postoji oštećenje u bilo kojem dijelu refleksnog luka, neće doći do refleksa ni na vrlo jakim intenzitetima (12,60).

BERA test koristi površinsku elektrodu za mjerenje kohlearne neuralne aktivnosti, neuralne aktivnosti slušnog živca i odgovor moždanog debla na akustični podražaj koji odražava stanje perifernog slušnog sustava, slušnog moždanog debla i vestibulokohlearnog živca.

Otoakustična emisija je test koji procjenjuje kohlearni odgovor na buku koja se emitira kroz mikrofona u vanjskom slušnom kanalu, odražavajući status vanjskog slušnog sustava kao i vanjskih dlačica (61).

1.7. Ispitivanje ravnoteže

Vestibulometrija nam omogućuje da s najvećom preciznošću lokaliziramo bilo koju leziju u vestibularnom sustavu i također utvrdimo točan uzrok poremećaja ravnoteže.

Za početnu procjenu ravnoteže potrebno je učiniti HINTS test koji služi za procjenu pacijenata s akutnim vestibularnim sindromom, koji je karakteriziran akutnim početkom, višednevnom vrtoglavicom uz mučninu i povraćanje, nestabilnošću u hodu, nistagmusom i netolerancijom na pokrete glave. Ovaj klinički test sastoji se od tri dijela: *head impulse* testa kojim se ispituje VOR, karakterizacije spontanog nistagmusa i testa za vertikalnu divergenciju bulbusa. Svaka od tri komponente HINTS testa analizira se zasebno, a u slučaju da bilo koja od ispitivanih komponenti upućuje na vrtoglavicu središnjeg tipa potrebno je posegnuti za slikovnom dijagnostikom (62). HINTS test treba dopuniti ispitivanjem vestibulo-okularnog refleksa, držanja i hodanja bolesnika. Bolesnici s perifernim vrtoglavicama mogu hodati, ali se žale na nesigurnost pri hodanju.

Laboratorijski testovi koji se često koriste u procjeni ravnoteže su: VEMP, video *head impulse* test, kompjutorska dinamička posturografija, elektronistamografija i videonistamografija.

VEMP je test vestibularne funkcije koji se provodi stimulacijom jednog uha ponavljajućim pulsom ili klikom, a zatim mjerenjem površinskih elektromiografskih odgovora na odabranim mišićima mjeri električne aktivnosti mišića povezana sa svakim klikom ili pulsom (63). Razlikujemo cervikalni i okularni VEMP. Cervikalni VEMP ispituje aktivnost koja se bilježi u sternokleidomastoidnom mišiću i sakulo-količni refleks. Drugi je okularni VEMP, koji se obično bilježi ispod donjeg očnog kapka i ispituje utrikulo-okularni refleks (64).

Video *head impulse* test bilježi sakadične pokrete oka pri izvođenju klasičnog *head impulse* testa kamerom visoke rezolucije i brzine snimanja, sa akcelerometrom i žiroskopom. Test je osjetljiviji od kliničkog *head impulse* testa glave osobito u bolesnika s izoliranim prikrivenim sakadama (65).

Kompjutorska dinamička posturografija metoda je koja služi za procjenu senzornih i motoričkih komponenti ravnoteže. Procjenjuje se kako ispitanik održava ravnotežu u različitim uvjetima okoline u kojoj dolazi do promjene vizualnih i somatosenzoričkih podražaja (66).

Elektronistamografija zasniva se na mjerenju korneoretinalnog potencijala pomoću elektroda koje bilježe promjene u voltaži pri kretanjama oka.

Videonistamografija je metoda kojom se bilježe kretanje oka uporabom naočala s ugrađenom infracrvenom kamerom. Radi se o suvremenoj metodi laboratorijske evaluacije vestibularnog sustava, a sastoji se od serije testova za ispitivanje vestibularne funkcije na temelju snimanja i analiziranja nistagmusa. Pretraga lokalizira stranu i mjesto oštećenja, objektivizira i diferencira simptome, utvrđuje rezidualnu funkciju i određuje daljnje dijagnostičke i terapijske opcije (67).

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1. Ciljevi

1. Utvrditi specifičnosti audiovestibularnih simptoma u post-COVID bolesnika.
2. Ispitati postoji li razlika u audiovestibularnim simptomima post-COVID bolesnika među spolovima i dobnim skupinama.
3. Utvrditi glavne karakteristike i specifičnosti u nalazima tonske audiometrije i vestibulometrije u post-COVID bolesnika.

2.2. Hipoteze

1. Obostrani novonastali tinitus i obostrani postupni gubitak sluha su najčešći audiološki simptomi, a najčešći vestibularni simptom je novonastala vrtoglavica s mučninom i povraćanjem tipa BPPV-a i vestibularnog neuronitisa.
2. Nema značajne razlike u audiovestibularnim simptomima među spolovima i dobnim skupinama.
3. Glavne karakteristike i specifičnosti u tonskoj audiometriji su obostrani senzorneuralni gubitak sluha u visokim frekvencijama na 4 i 6 kHz kod bolesnika s postupnim gubitkom sluha i novonastalim obostranim tinitusom. U nalazima vestibulometrije najčešće nalazimo BPPV i vestibularni neuronitis kao uzroke vrtoglavica.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj studije

Predloženo istraživanje je retrospektivna studija u kojoj su korišteni i obrađivani podaci bolesnika iz protokola Zavoda za audiologiju pri Klinici za bolesti uha, nosa i grla s kirurgijom glave i vrata u razdoblju od 01.01.2021. godine do 01.01.2022. godine. Studiju je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC Split (Ur.br.: 2181-147/01/06/M.S.-22-02). Radi se o 136 ispitanika između 20 i 86 godina života koji su podijeljeni u 3 dobne skupine (20-40, 41-60, 61-86 godina), a koji su tri mjeseca nakon SARS-CoV-2 infekcije imali simptome gubitka sluha, tinitusa i vrtoglavice. Svima su se simptomi javili tijekom aktivne faze bolesti, a bili su prisutni i tri mjeseca od infekcije i imali su lakši oblik bolesti. Bolesnici su selektirani prema simptomima gubitka sluha- iznenadnog ili postupnog, jednostranog ili obostranog, tinitusa novonastalog ili egzacerbacije postojećeg, te vrtoglavice. Svim ispitanicima je nakon izlaska iz izolacije urađena tonska audiometrija, a onima sa vrtoglavicom urađena je vestibulometrija. Na osnovu kliničkih simptoma, nalaza tonske audiometrije i vestibulometrije te podjele ispitanika prema dobi i spolu, utvrdili smo specifičnosti audiovestibularnih simptoma u post-COVID bolesnika, ispitali postoji li razlika u audiovestibularnim simptomima post-COVID bolesnika među spolovima i dobnim skupinama te utvrdili glavne karakteristike i specifičnosti u nalazima tonske audiometrije i vestibulometrije u post-COVID bolesnika.

3.2. Ispitanici

Ispitanici su pacijenti između 20 i 86 godina koji su se javili u audiološku ambulantu nakon izolacije zbog SARS-CoV-2 virusa, a kojima su se za vrijeme aktivne faze bolesti javili simptomi iznenadnog ili postupnog gubitka sluha, tinitusa, novonastalnog ili pogoršanja postojećeg te vrtoglavice. Svim ispitanicima urađena je tonska audiometrija, a ovima s vrtoglavicom i vestibulometrija u Zavodu za audiologiju Klinike za bolesti uha, grla i nosa s kirurgijom glave i vrata u razdoblju između 01.01.2021 godine i 01.01.2022. godine. Svi su liječeni prema protokolu za gubitak sluha, tinitus i vrtoglavice kortikosteroidima i /ili betahistinima.

Kriteriji uključivanja: 136 ispitanika između 20 i 86 godina života koji su upućeni i javili su se u Zavod za audiologiju u vremenu od 01.01.2021. godine do 01.01. 2022. godine, a nakon izolacije zbog SARS-CoV-2 infekcije, sa simptomima gubitka sluha, tinitusom i vrtoglavicom koji su perzistirali duže od od 3 mjeseca. Svima su se simptomi javili tijekom aktivne faze bolesti i bili su prisutni i tri mjeseca nakon infekcije i imali su lakši oblik.

Kriteriji isključivanja: pacijenti mlađi od 20 godina i stariji od 86 godina, pacijenti s kroničnom akustičnom traumom, kroničnom upalom uha, prethodnom operacijom uha, otosklerozom, traumom glave, Menierovom bolešću i prethodnim vestibularnim poremećajima.

3.3. Materijali

Materijali istraživanja su nalazi tonske audiometrije i vestibulometrije iz registra Zavoda za audiologiju. U nalazima su i podatci o dobi i spolu bolesnika, anamnestički podatci o audiološkim i vestibularnim simptomima, otoskopskom nalazu te postavljenoj dijagnozi. Tonskom audiometrijom smo ispitali pragove čujnosti, jačinu oštećenja i vrstu naglušosti. Pretragama ravnoteže utvrdili smo vrstu vrtoglavice.

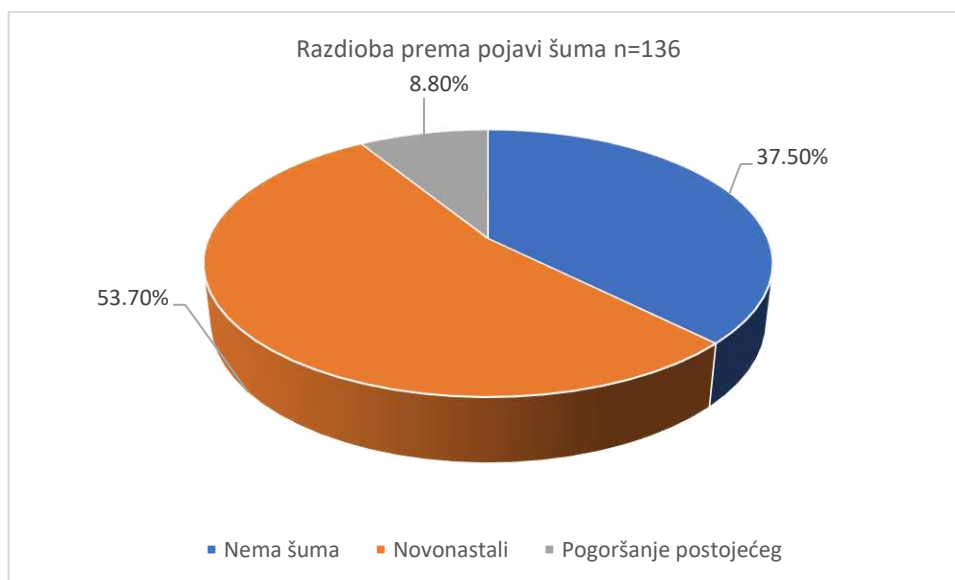
3.4. Statistička obrada

Podatci za istraživanje su uneseni u Excel tablicu. Obrađivani su u sklopu programa MedCalc (v20.110, MedCalc Software, Ostend, Belgija). Kvalitativne podatke smo prikazali kao apsolutne i relativne brojeve. Usporedbu kvalitativnih podataka napravili smo uz pomoć tablica kontigencije i hi kvadrat (χ^2) testa. Normalnosti razdiobe kvantitativnih podataka ispitali smo Kolmogorov-Smirnov testom. Naši kvantitativni podaci nisu slijedili normalnu distribuciju pa smo ih prikazali uz pomoć medijana (Q1-Q3; min-maks). Razliku kvantitativnih podataka između dviju skupina utvrdili smo pomoću Mann-Whitney U testa. Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti $P < 0,05$.

4. REZULTATI

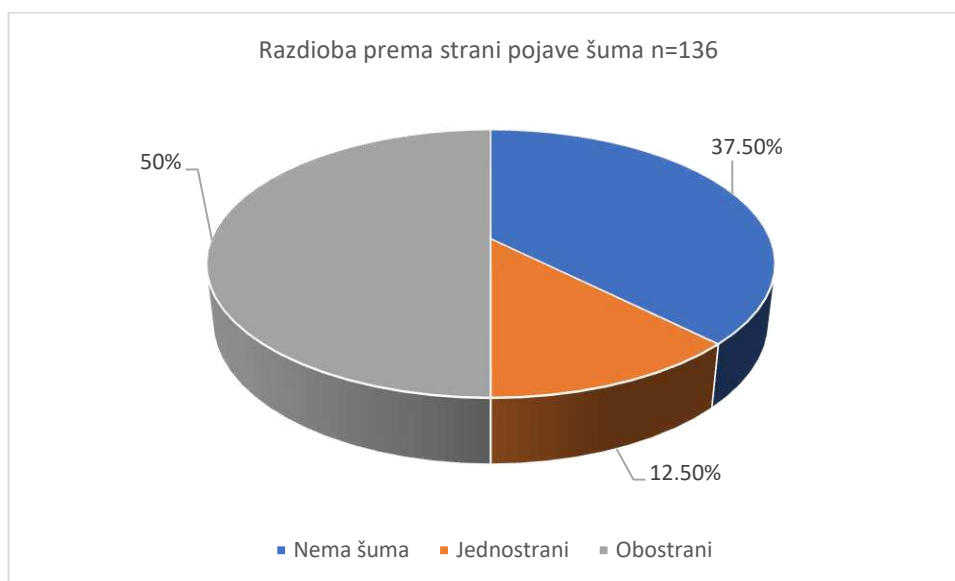
Istraživanjem je obuhvaćeno 136 ispitanika koji su preboljeli COVID-19 sa problemima sluha, šuma ili vrtoglavice i koji imaju simptome i 3 mjeseca nakon preboljenja. Ispitanici su liječeni u Klinici za bolesti uha, grla i nosa u Kliničkom bolničkom centru Split. Od ukupnog broja bilo je 62 (46%) muškaraca i 74 (54%) žena. Medijan životne dobi ispitanika iznosio je 49 godina (Q1-Q3: 39-59; min-maks: 20-86). Medijan životne dobi žena iznosi 48,5 godina (Q1-Q3: 36-62; min-maks: 20-86), a muškaraca 49 godina (Q1-Q3: 41-57; min-maks: 25-76). Muškarci i žene se nisu statistički značajno razlikovali prema životnoj dobi ($Z=0,116$; $P=0,908$).

Usporedbom razdiobe ispitanika prema šumu u odnosu na očekivanu uniformnu razdiobu (očekivana frekvencija iznosi 45,3 ispitanika ili 33,3%) dobili smo statistički značajnu razliku ($\chi^2=42$; $P<0,001$). Broj novonastalih šumova se pojavio u 73 (53,7%) ispitanika i veći je za 28 ispitanika u odnosu na očekivani broj ($n=45$). Na Slici 5 je prikazana razdioba ispitanika prema pojavi šuma.



Slika 5. Razdioba ispitanika prema pojavi šuma

Usporedbom ispitanika prema strani šuma u odnosu na očekivanu uniformnu razdiobu (očekivana frekvencija iznosi 45,3 ispitanika ili 33,3%) dobili smo statistički značajnu razliku ($\chi^2=29,7$; $P<0,001$). Broj obostranih šumova se pojavio u 68 (50%) ispitanika što je za 23 ispitanika više u odnosu na očekivani broj ($n=45$). Na Slici 6 je prikazana razdioba prema strani pojave šuma.



Slika 6. Razdioba prema strani pojave šuma

U Tablici 1 prikazani su rezultati istraživanja vrtoglavice.

Tablica 1. Broj (%) ispitanika prema vrtoglavici.

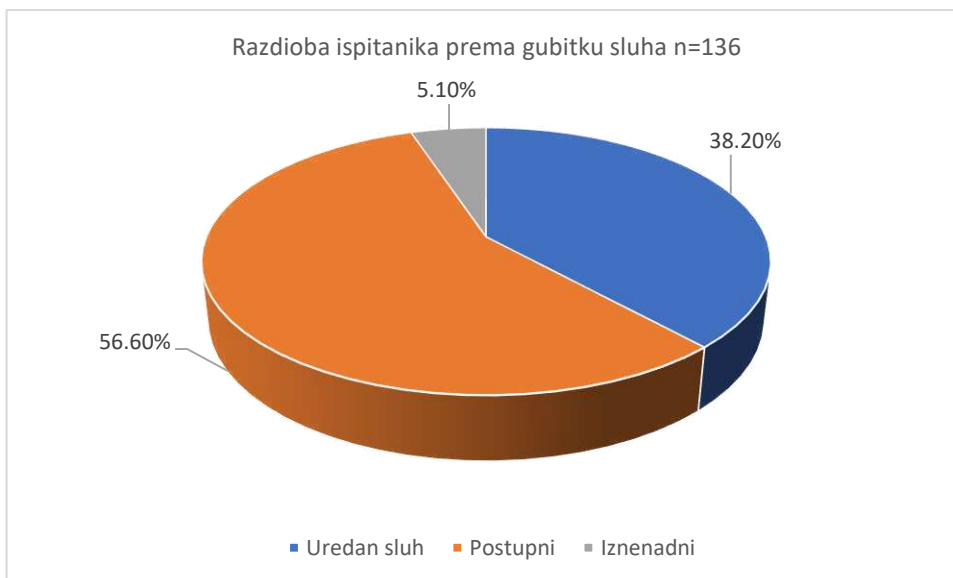
		Broj (%)	P*
Vrtoglavica			<0,001
	Nema	94 (69,1)	
	BPPV ^a	27 (19,9)	
	Vestibularni neuronitis	15 (11)	

* χ^2 test

^a BPPV- benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

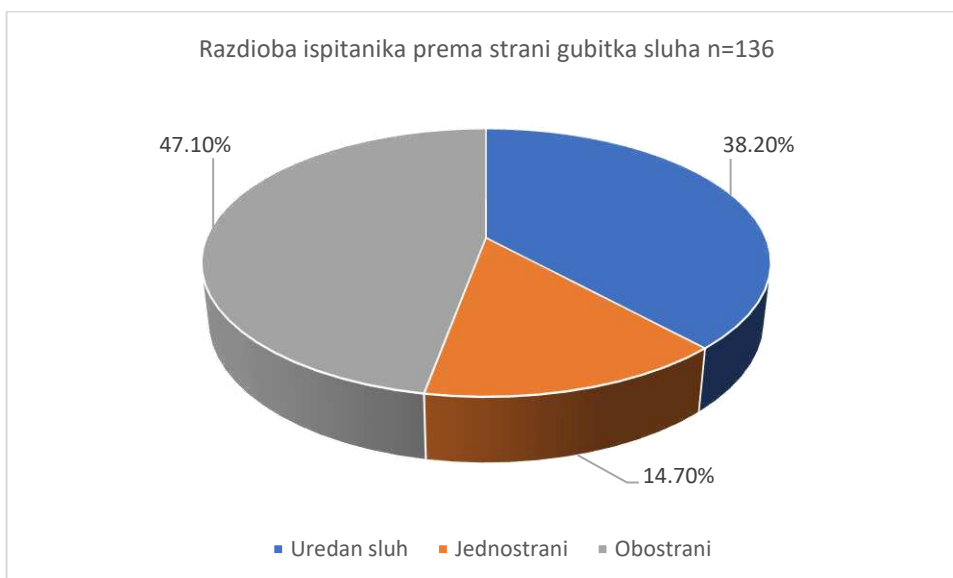
Najveći broj ispitanika u ovoj skupini bio je bez vrtoglavice ($\chi^2=80$; $P<0,001$). U skupini ispitanika koji su imali vrtoglavicu (BPPV i vestibularni neuronitis zajedno; $n=42$) češći je BPPV koji se pojavio u 27 ispitanika (64%).

Usporedbom razdiobe ispitanika prema gubitku sluha u odnosu na očekivanu uniformnu razdiobu (očekivana frekvencija iznosi 45,3 ispitanika ili 33,3%) dobili smo statistički značajnu razliku ($\chi^2=55,5$; $P<0,001$). Broj ispitanika s postupnim gubitkom sluha iznosio je 77 (56,6%) ispitanika i veći je za 32 ispitanika u odnosu na očekivani broj ($n=45$). Na Slici 7 je prikazana razdioba ispitanika prema gubitku sluha.



Slika 7. Razdioba ispitanika prema gubitku sluha

Usporedbom razdiobe ispitanika prema strani gubitka sluha u odnosu na očekivanu uniformnu razdiobu (očekivana frekvencija iznosi 45,3 ispitanika ili 33,3%) dobili smo statistički značajnu razliku ($\chi^2=22,8$; $P<0,001$). Broj ispitanika s obostranim gubitkom sluha iznosio je 64 (47,1%) ispitanika što je za 19 ispitanika više u odnosu na očekivani broj ($n=45$). Na Slici 8 je prikazana razdioba prema strani gubitka sluha.



Slika 8. Razdioba ispitanika prema strani gubitka sluha

U Tablici 2 prikazana je povezanost audiovestibularnih simptoma sa spolom post-COVID ispitanika.

Tablica 2. Broj (%) ispitanika prema audiovestibularnim simptomima u odnosu na spol

		Spol		P*
		Muškarci	Žene	
Šum	Nema	23 (37)	28 (38)	0,950
	Novonastali	33 (53)	40 (54)	
	Pogoršanje postojećeg	6 (10)	6 (8)	
Strana šuma	Nema šuma	23 (37)	28 (38)	0,990
	Jednostrani	8 (13)	9 (12)	
	Obostrani	31 (50)	37 (50)	
Vrtoglavica	Nema	47 (76)	47 (64)	0,070
	BPPV ^a	7 (11)	20 (27)	
	Vestibularni neuronitis	8 (13)	7 (9)	
Gubitak sluha	Uredan sluh	21 (34)	31 (42)	0,287
	Postupni	36 (58)	41 (55)	
	Iznenadni	5 (8)	2 (3)	
Strana gubitka sluha	Uredan sluh	21 (34)	31 (42)	0,585
	Jednostrani	9 (14)	11 (15)	
	Obostrani	32 (52)	32 (43)	

* χ^2 test^a BPPV- benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

Nismo dokazali statistički značajnu razliku razdiobe ispitanika prema šumu ($\chi^2=0,103$; $P=0,950$), strani pojave šuma ($\chi^2=0,020$; $P=0,990$), vrtoglavici ($\chi^2=5,3$; $P=0,070$), gubitku sluha ($\chi^2=2,5$; $P=0,287$) i prema strani gubitka sluha ($\chi^2=1,07$; $P=0,585$).

U Tablici 3 prikazana je povezanost audiovestibularnih simptoma sa dobi post-COVID ispitanika.

Tablica 3. Broj (%) ispitanika prema audiovestibularnim simptomima u odnosu na dobnu skupinu

		Dobne skupine (godina)			P*
		20-40	41-60	61-86	
Šum	Nema	6 (17)	31 (44)	14 (45)	<0,001
	Novonastali	29 (83)	35 (50)	9 (29)	
	Pogoršanje postojećeg	0	4 (6)	8 (26)	
Strana šuma	Nema šuma	6 (17,1)	31 (44)	14 (45,2)	0,023
	Jednostrani	4 (11,4)	11 (16)	2 (6,4)	
	Obostrani	25 (71,4)	28 (40)	15 (48,4)	
Vrtoglavica	Nema	29 (83)	38 (54)	27 (87)	0,003
	BPPV ^a	5 (14)	19 (27)	3 (10)	
	Vestibularni neuronitis	1 (3)	13 (19)	1 (3)	
Gubitak sluha	Uredan sluh	22 (63)	29 (41)	1 (3)	<0,001
	Postupni	13 (37)	39 (56)	25 (81)	
	Iznenadni	0	2 (3)	5 (16)	
Strana gubitka sluha	Uredan sluh	22 (63)	29 (41,4)	1 (3)	<0,001
	Jednostrani	2 (6)	12 (17,1)	6 (19)	
	Obostrani	11 (31)	29 (41,4)	24 (78)	

* χ^2 test

^a BPPV- benigni paroksizmalni pozicijski vertigo

Razdioba ispitanika prema pojavnosti šuma statistički se značajno razlikovala u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=28$; $P<0,001$). Udio ispitanika sa novonastalim šumom za 2,8 puta je veći u dobnoj skupini od 20-40 godina, nego u dobnoj skupini od 61-86 godina. Udio ispitanika bez šuma za 2,6 puta je veći u životnoj skupini od 61-86 godina, nego u životnoj skupini od 20-40 godina.

Razdioba ispitanika prema strani pojave šuma statistički se značajno razlikovala u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=11,4$; $P=0,023$). Udio ispitanika bez šuma za 2,6 puta je veći u životnoj skupini od 61-86 godina, nego u životnoj skupini od 20-40 godina. Udio ispitanika sa

obostranom pojavom šuma u skupini od 20-40 godina za 1,5 puta je veći nego u skupini od 61-86 godina.

Razdioba ispitanika prema pojavnosti gubitka sluha statistički se značajno razlikovala u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=30,9$; $P<0,001$). Udio ispitanika sa postupnim gubitkom sluha u skupini od 61-86 godina za 2,2 puta je veći nego u skupini od 20-40 godina. U skupini od 20-40 godina nije ni jedan ispitanik iznenadno izgubio sluh, a u skupini od 61-86 godina izgubilo je njih 5 (16%).

Razdioba ispitanika prema strani gubitka sluha statistički se značajno razlikovala u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=27$; $P<0,001$). Udio ispitanika sa jednostranim gubitkom sluha dobne skupine od 61-86 godina za 3 puta je veći nego u skupini od 20-40 godina. Udio ispitanika sa obostranim gubitkom sluha u skupini od 61-86 godina za 2,5 puta je veći nego u skupini od 20-40 godina.

Razdioba ispitanika prema pojavi vrtoglavice statistički se značajno razlikovala u odnosu na dobne skupine ($\chi^2=16,1$; $P=0,003$). Udio ispitanika sa BPPV-om za 1,9 puta je veći u dobnoj skupini od 41-60 godina nego u dobnoj skupini od 20-40 godina i za 2,7 puta je veći nego u dobnoj skupini od 61-86 godina. Udio vestibularnog neuronitisa u dobnoj skupini od 41-60 godina je za 6 puta je veći nego u dobnoj skupini od 20-40 godina i dobnoj skupini od 61-86 godina gdje samo imali samo jednog ispitanika s navedenim problemom.

U Tablici 4 prikazan je broj (%) ispitanika prema frekvencijama kod kojih je došlo do gubitka u skupini od 136 ispitanika.

Tablica 4. Broj (%) ispitanika prema frekvencijama kod kojih je došlo do gubitka sluha

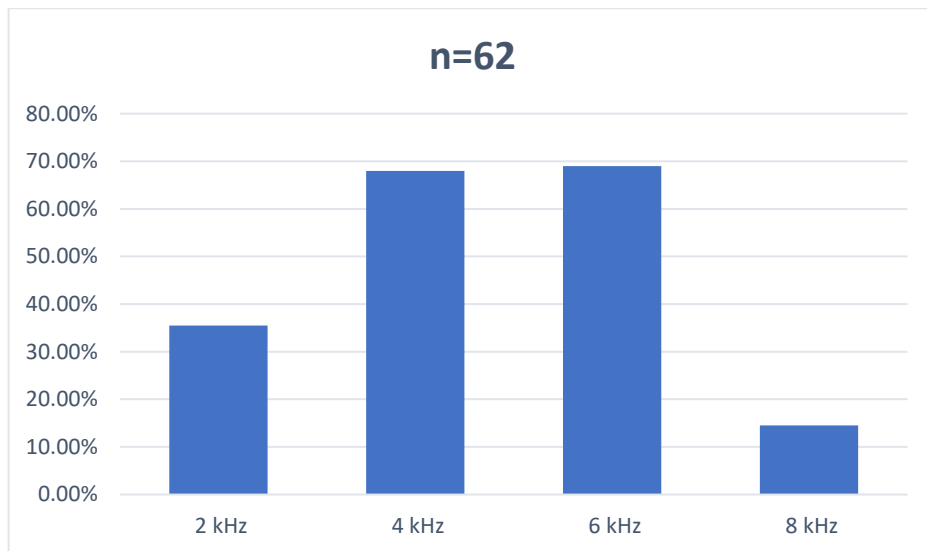
Frekvencije(kHz)	Broj(%)
Nema oštećenja	51 (37,5)
4	24 (17,6)
6	2 (1,5)
4, 6	23 (16,9)
6, 8	2 (1,5)
2, 4, 6	19 (14)
4, 6, 8	2 (1,5)
2, 4, 6, 8	1 (0,7)
Sve frekvencije	12 (8,8)

U Tablici 5 prikazana zastupljenost pojedinih frekvencija u skupini od 136 ispitanika.

Tablica 5. Broj (%) ispitanika prema pojedinim frekvencijama kod kojih je došlo do gubitka sluha

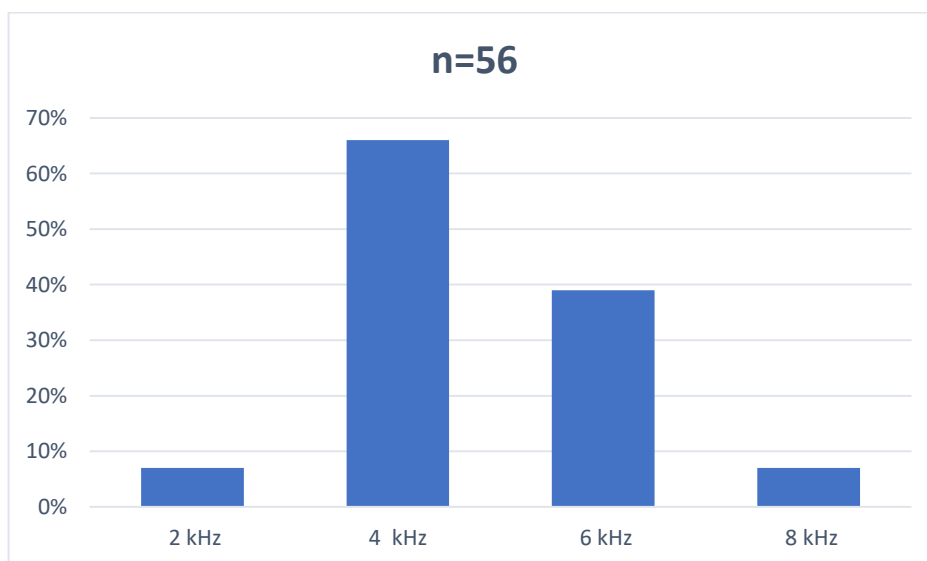
Frekvencija (kHz)	Broj (%)
2	32 (23,5)
4	81 (59,6)
6	61 (44,8)
8	17 (12,5)

Na slici 9 je prikaz udjela frekvencija (kHz) kod obostranog postupnog gubitka sluha (n=62).



Slika 9. Prikaz udjela frekvencija koje su zastupljene kod obostranog postupnog gubitka sluha

Na Slici 10 je prikaz udjela frekvencija (kHz) kod obostranog novonastalog tinitusa (n=56).



Slika 10. Prikaz udjela frekvencija koje su zastupljene kod obostranog novonastalog tinitusa

5. RASPRAVA

Post-COVID sindrom je novi sindrom koji je nastao u pandemiji SARS-CoV-2 virusa. Iako u ovoj infekciji prevladavaju dišni simptomi, počeli su se uočavati i drugi simptomi među kojima su i audiovestibularni. Radi se o slušnim i vestibularnim smetnjama koje su se pojavile za vrijeme aktivne faze bolesti, a koje perzistiraju i 3 mjeseca nakon same infekcije. U samom početku pandemije opisani su slučajevi iznenadnog gubitka sluha, a potom i postupnog gubitka sluha, pojave novonastalnog ili pogoršanja postojećeg šuma i vrtoglavice koje su bolesnicima značajno narušile oporavak od ove bolesti. Kako je pandemija napredovala, počeo je vladati veliki interes znanstvenika i kliničara za utjecaj COVID-a na unutrašnje uho te su se počeli objavljivati i radovi o audiovestibularnim simptomima koji su često perzistirali duže od tri mjeseca (68-70).

U ovom radu smo se trudili predstaviti i analizirati glavne karakteristike i specifičnosti audiovestibularnog post-COVID sindroma. Kako je od ranije poznato da je unutrašnje uho osjetljivo na virusnu infekciju, ne iznenađuje nas da je SARS-CoV-2 virus povezan s oštećenjem sluha, tinitusom i vrtoglavicom. Ovi simptomi mogu biti dugotrajni, uzrokovati značajan morbiditet i smanjenje kvalitete života (71). Vrlo je važno u samom početku povezati vrijeme nastanka gubitka ili pogoršanja sluha, pojavnosti ili pogoršanja šuma ili vrtoglavice i potvrđene infekcije SARS-CoV-2 putem PCR testa (72).

Prvi autor koji je objavio povezanost COVID-a i gubitka sluha je Sriwijitalai u travnju 2020. godine (4). Od tada se spominje sve više radova koji opisuju i povezuju audiovestibularne simptome s COVID-om. Autori prate bolesnike kroz duži vremenski period i uočavaju da ti simptomi vrlo često traju duže od tri mjeseca pa govorimo o audiovestibularnom post-COVID sindromu (56,73,74).

Najčešći post-COVID audiovestibularni simptom u ovoj studiji bio je šum. Značajno češći je novonastali šum u odnosu na pogoršanje postojećeg kao i obostrani šum u odnosu na jednostrani. Nismo našli značajne razlike karakteristika šuma u odnosu na spol, ali smo pronašli razlike u odnosu na dobne skupine. Udio ispitanika sa novonastalim šumom značajno je veći u najmlađoj dobnoj skupini u odnosu na najstariju dobnu skupinu. Također, obostrani je šum češći u najmlađoj dobnoj skupini u odnosu na najstariju. Ovakve rezultate možemo objasniti izolacijom i zatvaranjem, smanjenim kretanjima i strahom starije populacije od izlazaka iz kuće i odlazaka na pretrage. Nadalje, ljudi starije životne dobi često već imaju kronični šum s kojim su se navikli živjeti tako da simptome COVID-a nisu povezali s tim. Ujedno su bili usredotočeni na glavne simptome bolesti uz zabrinutost za vlastito zdravlje. Osobe mlađe životne dobi uglavnom do tada nisu bile izložene težim noksama koje bi mogle izazvati šum i najčešće nisu imale komorbiditete tako da su opazile novonastalo stanje i javile se u audiološku ambulantu.

Psihosocijalni okidači tinitusa koji su se pojavili u pandemiji poput izoliranosti, usamljenosti, nesanicice, depresije i anksioznosti mogu imati značajnu ulogu u nastajanju ovog simptoma (75). I drugi autori su našli značajno veći broj post-COVID obostranih šumova u mlađe populacije zbog straha od siromaštva, gubitka posla, emocionalnih smetnji i psiholoških poremećaja (76). U ispitanika iz grupe pogoršanog postojećeg šuma nije sasvim jasno da li je do tih promjena došlo zbog direktnog utjecaja virusa. I drugi čimbenici mogu igrati značajnu ulogu poput korištenja lijekova ili vitamina kako bi se poboljšao imunološki odgovor. U jednoj studiji Beukessa i suradnika upravo je takva grupa ispitanika imala pogoršanje postojećeg tinitusa (77). Poremećaji kohlearne funkcije uzrokovani različitim rizičnim čimbenicima poput duge izloženosti buci, ototoksičnim lijekovima, starenjem i genetskom predispozicijom zajedno s neuralnim alteracijama se razmatraju kao inicijalni izvori tinitusa u COVID-19 infekciji (78).

Nadalje, rezultati trenutačnih studija pokazuju da COVID-19 infekcija ima štetno djelovanje na vanjske slušne stanice dlačice u Cortijevom organu. Oštećenja ovih stanica su evidentirana putem otoakustične emisije. Oštećenje auditornog sustava povezanog s virusnom infekcijom je uglavnom intrakohlearno. Mehanizmi oštećenja perifernog auditornog sustava uključuju direktno virusno oštećenje u Cortijevom organu (46).

Približno trećina ispitanika doživjela je vrtoglavicu prilikom akutne faze bolesti, koja se ponavljala i tri mjeseca nakon infekcije. Najčešći uzroci vrtoglavice su BPPV i vestibularni neuronitis. Razdioba ispitanika prema pojavi vrtoglavice statistički se značajno razlikovala u odnosu na dobne skupine. Udio ispitanika sa BPPV-om i vestibularnim neuronitisom najveći je u dobnoj skupini od 41-60 godina, a BPPV je prevladavao u žena.

Smatramo da je BPPV u post-COVID bolesnika povezan s korištenjem ototoksičnih i vestibulotoksičnih lijekova, prolongiranim ležanjem u krevetu i direktnim virusnim oštećenjem perifernog vestibularnog sustava, a posebno otolitne membrane zbog citopatskog efekta virusa i inflamatornog odgovora, a citokinska oluja ili vaskularno zbivanje mogu dovesti do otkidanja otokonija iz svog ležišta zbog vazospazma u unutrašnjem uhu. S druge strane najveća incidencija u srednjoj životnoj dobi može se objasniti velikom zabrinutošću za egzistenciju, psihološkim faktorima, radom od kuće i dugim sjedenjem uz računalo, a mogućim i slabijim javljanjem starije populacije u bolnicu zbog zatvaranja ili zbog toga što je starija populacija možda od ranije imala vestibularnih smetnji pa se nije javljala u audiološku ambulantu (79,80).

BPPV inače ima dokazanu veću incidenciju u žena, a studija Maslova i suradnika u patofiziologiji ovog oblika vrtoglavice navodi cirkulacijski problem unutrašnjeg uha povezanog s mikrotrombozom i hiperkoagulacijom (45).

Vestibularni neuronitis uzrokovan COVID-om možemo objasniti prisutnošću ACE2 receptora u srednjem i unutrašnjem uhu. Upravo ti receptori mogu predstavljati ulazna vrata za ulazak virusa i leziju vestibularnog živca. Potencijalni mehanizam može biti i ishemija *vasa nervorum* i demijelinizacija uzrokovana inflamatornim procesom (81). Studija Liotte i suradnika pokazuje 29,7% slučajeva vrtoglavica za vrijeme pandemije općenito što približno odgovara našim rezultatima (30,8%) (82).

Naši rezultati vezani za gubitak sluha pokazuju da je najveći broj ispitanika imao obostrani postupni gubitak sluha. Nismo našli statistički značajnu razliku simptoma šuma, gubitka sluha, strane gubitka sluha i vrtoglavice u odnosu na spol, ali smo našli statistički značajne razlike u odnosu na dobne skupine.

Udio ispitanika sa postupnim gubitkom sluha u najstarijoj skupini je 2,2 puta češći nego u najmlađoj dobnoj skupini. Obostrani i jednostrani gubitak sluha značajno su češći kod najstarije dobne skupine u odnosu na najmlađu.

Najčešće zahvaćene frekvencije su 4 i 6 kHz, a potom 2 i 8 kHz što odgovara oštećenjima sluha zbog različitih akutnih noksi. Prema raspoloživoj literaturi, COVID-19 može dovesti do oštećenja vanjskih stanica s dlačicama, posebno onih u području za visoke frekvencije (83). Nekoliko hipoteza je predloženo o mehanizmu gubitka sluha, a radi se o hipoksiji, imunološki posredovanoj reakciji, koagulacijskim bolestima i direktnom virusnom invazijom unutrašnjeg uha, ali i kombinacija nekoliko mehanizama može biti uključena u etiopatogenezu (84).

Neuroinvazivna teorija virusa je potkrijepljena činjenicom da olfaktorni živac može predstavljati ulazni put u središnji živčani sustav jer oko 25% ovih pacijenata je imalo smanjen osjet ili gubitak osjeta mirisa i okusa, a poremećaji facijalnog živca su također opisani. Direktna uključenost živčanog sustava je prikazana na magnetskoj rezonanci mozga proširenjem kontrasta u sedmom i osmom kranijalnom živcu.

Mehanizam predložen za objašnjenje direktnog oštećenja povezanog s SARS-CoV2 infekcijom uključuje ACE2 receptor. To je povezujući faktor za SARS-CoV2 u humanim stanicama, potreban za interakciju s virusnim proteinima šiljka. Od početka i širenja pandemije, različiti autori su identificirali ACE2 receptore u drugim tkivima osim onih u respiratornom traktu gdje je njihova prisutnost dobro znana, a u svrhu objašnjenja ekstrapulmonalnih COVID-19 simptoma. ACE2 receptori su nađeni u Eustahijevoj tubi, srednjem uhu, i kohleji. Time se objašnjava osjetljivost tih tkiva na SARS-CoV-2 infekciju. Iznenađni gubitak sluha smo našli samo u sedam ispitanika u našem istraživanju. Tek mali broj studija je pokazalo nekoliko izoliranih slučajeva iznenadnog gubitka sluha tijekom pandemije, a broj je mali najvjerojatnije

zbog nošenja medicinskih zaštitih maski i socijalne izolacije, a ujedno se ovim mjerama spriječilo širenje i drugih virusa koji mogu uzrokovati iznenadni gubitak sluha.

Kako je poznato da je kohlearna opskrba krvlju terminalna s različitim varijantama, mikrovaksularni poremećaji povezani s infekcijom i upalom mogu uzrokovati iznenadni jednostrani gubitak sluha i ishemijsko oštećenje. Mikrohemoragije u moždanom parenhimu i labirintu su nađene i analizirane na magnetskoj rezonanci mozga kod dva pacijenta s gubitkom sluha (indikativno hemoragijsko oštećenje) (85).

Pravilna diferencijalna dijagnoza je potrebna u pristupu pacijentu s gubitkom sluha koji je vjerojatno povezan s COVID-om. Važno je povezati vrijeme nastanka gubitka sluha i potvrđene infekcije SARS-CoV-2 putem PCR testa, a potom redovito praćenje pacijenta kako bi stekli uvid u djelotvornost terapije i dužinu trajanja ovih simptoma. S obzirom da je dijagnoza u bolesnika s COVID-19 infekcijom uglavnom odgođena zbog izolacije i zatvaranja, često izostaju pravovremeni početak liječenja i terapijski učinak pa dolazi do kasnijeg djelomičnog ili potpunog oporavka. Dosadašnje studije su pokazale da tek oko 12% bolesnika ima potpuni oporavak. Daljnja istraživanja kroz duži vremenski period će pokazati hoće li kroz to vrijeme ipak doći do oporavka ili poboljšanja (86).

Ograničenja studije su mali broj ispitanika, kratko vrijeme praćenja pacijenata, pandemija koja je sama po sebi smanjila broj odlazaka u bolnicu i broj kontrolnih pregleda pa još uvijek ne znamo prevalenciju pojedinih audiovestibularnih simptoma. Također, nemamo ulazne parametre odnosno prethodna ispitivanja sluha ili ravnoteže. Nadalje, u studiju su uključene i osobe starije životne dobi koje vjerojatno od ranije imaju oštećenje unutrašnjeg uha, gubitak sluha i tinitus ili vertiginozne smetnje pa ne možemo s potpunom točnošću interpretirati rezultate.

6.ZAKLJUČCI

SARS-CoV-2 infekcija otkrila je nove kliničke manifestacije koje mogu trajati i duže od tri mjeseca. Iako smo otkrili povezanost između koronavirusa i gubitka sluha, šuma i vrtoglavica, još uvijek ne znamo kolika je prevalencija jer je fokus bio na životno ugrožavajućim stanjima, a poremećaji sluha i ravnoteže često nisu bili prepoznati kao simptomi bolesti ili su se ignorirali. Veća pozornost se počela obraćati tek kad je primijećeno dugo trajanje simptoma usprkos terapiji. Obostrani novonastali tinitus i obostrani postupni gubitak sluha su najčešći audiološki simptomi, a najčešći vestibularni simptomi su BPPV i vestibularni neuronitis. Nema značajne razlike u audiovestibularnim simptomima među spolovima, ali postoji među dobnim skupinama. Glavne karakteristike i specifičnosti u tonskoj audiometriji su obostrani senzoneuralni gubitak sluha u visokim frekvencijama na 4 i 6 kHz kod bolesnika s postupnim gubitkom sluha i novonastalim obostranim tinitusom. U nalazima vestibulometrije vestibularni neuronitis i BPPV su najčešći nalazi. Daljnja istraživanja s većim brojem pacijenata i kroz duži vremenski period su potrebna kako bi se bolje sagledao utjecaj virusa na audiovestibularni sustav, moguće komplikacije i oporavak.

7.LITERATURA

1. Sevim Z, Chong JH, Sankaranarayanan V i sur. COVID-19 and Multiorgan Response. *Curr Probl Cardiol.* 2020;45:100618.
2. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX i sur. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020;382:1708–20.
3. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS i sur. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med.* 2020;26:1017-32.
4. Sriwijitalai W, Wjwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: A note. *Am J Otolaryngol.* 2020;41:102473.
5. Gallus R, Melis A, Rizzo D, Piras A, De Luca LM, Tramaloni P i sur. Audiovestibular symptoms and sequelae in COVID-19 patients. *J Vestib Res.* 2021;31:381-7.
6. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026.
7. Human ear [Internet]. *Encyclopedia Britannica*; 2020 [citirano 10. siječnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/ear>
8. Transmission of sound waves through the outer and middle ear [Internet]. *Encyclopedia Britannica*; 2020 [citirano 15. siječnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/ear/Transmission-of-sound-waves-through-the-outer-and-middle-ear>
9. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D i sur. *Neuroscience* [Internet]. 2. izdanje. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001 [citirano 16. siječnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11076/>
10. Inner ear [Internet]. *Encyclopedia Britannica*; 2021 [citirano 25. siječnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/inner-ear>
11. Transmission of sound within the inner ear [Internet]. *Encyclopedia Britannica*; 2021 [citirano 30. siječnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/ear/Transmission-of-sound-within-the-inner-ear>
12. Cikojević D, Čolović Z, Dolić K, Drviš P, Grgec M, Ivkić M i sur. *Otorinolaringologija s kirurgijom glave i vrata*. 1. izdanje. Split: Redak; 2019. str. 45-55.

13. Guyton C, Hall JE. Medicinska fiziologija. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. str. 682.
14. Types of Hearing Loss [Internet]. WebMd LLC.; c1994-2022 [citirano 15. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.webmd.com/healthy-aging/types-hearing-loss>
15. Conductive Hearing Loss: Causes, Symptoms, And What You Can Do [Internet]. WebMd LLC.; c1994-2022 [citirano 17. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.webmd.com/connect-to-care/hearing-loss/causes-and-symptoms-of-conductive-hearing-loss>
16. Sensorineural hearing loss symptoms [Internet]. Healthline.; 2020 [citirano 18. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.healthline.com/health/sensorineural-hearing-loss#symptoms>
17. Korver AM, Smith RJ, Van Camp G, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz MA, Lustig LR i sur. Congenital hearing loss. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:16094.
18. Olusanya BO, Neumann KJ, Saunders JE. The global burden of disabling hearing impairment: a call to action. *Bull World Health Organ*. 2014;92:367-73.
19. Michels TC, Duffy MT, Rogers DJ. Hearing Loss in Adults: Differential Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100:98-108.
20. Ganesan P, Schmiedge J, Manchaiah V, Swapna S, Dhandayutham S, Kothandaraman PP. Ototoxicity: A Challenge in Diagnosis and Treatment. *J Audiol Otol*. 2018;22:59-68.
21. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. *Trends Hear*. 2014;18:2331216514541361.
22. Baumgartner B, Taylor RS. Peripheral Vertigo [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430797/>
23. Kim HJ, Park J, Kim JS. Update on benign paroxysmal positional vertigo. *J Neurol*. 2021;268:1995-2000.
24. Jeong SH, Kim HJ, Kim JS. Vestibular neuritis. *Semin Neurol*. 2013;33:185-94.
25. Wright T. Menière's disease. *BMJ Clin Evid*. 2015;2015:0505.

26. Thompson TL, Amedee R. Vertigo: a review of common peripheral and central vestibular disorders. *Ochsner J.* 2009;9:20-6.
27. Sarna B, Abouzari M, Merna C, Jamshidi S, Saber T, Djalilian HR. Perilymphatic Fistula: A Review of Classification, Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Front Neurol.* 2020;11:1046.
28. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol.* 2020;41:1100-15.
29. Coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Svjetska zdravstvena organizacija; [citirano 10. lipnja 2022.]. Dostupno na: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
30. Wang MY, Zhao R, Gao LJ, Gao XF, Wang DP, Cao JM. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:587269.
31. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet.* 1966;1:76-7.
32. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)[Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 23. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
33. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy.* 2020;11:3–7.
34. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Internet]. Svjetska zdravstvena organizacija; [citirano 1. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://covid19.who.int/>
35. Ochani R, Asad A, Yasmin F, Shaikh S, Khalid H, Batra S i sur. COVID-19 pandemic: from origins to outcomes. A comprehensive review of viral pathogenesis, clinical manifestations, diagnostic evaluation, and management. *Infez Med.* 2021;29:20-36.
36. da Rosa Mesquita R, Francelino Silva Junior LC, Santos Santana FM, Farias de Oliveira T, Campos Alcântara R, Monteiro Arnozo G i sur. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wien Klin Wochenschr.* 2021;133:377-82.
37. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA.* 2020;324:782-93.

38. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021;40:905-19.
39. Trougakos IP, Stamatelopoulos K, Terpos E, Tsitsilonis OE, Aivalioti E, Paraskevis D, i sur. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. *J Biomed Sci*. 2021;28:9.
40. Lamers MM, Haagmans BL. SARS-CoV-2 pathogenesis. *Nat Rev Microbiol*. 2022;20:270-84.
41. Jeong M, Ocwieja KE, Han D, Wackym PA, Zhang Y, Brown A i sur. Direct SARS-CoV-2 infection of the human inner ear may underlie COVID-19-associated audiovestibular dysfunction. *Commun Med (Lond)*. 2021;1:44.
42. Almufarrij I, Uus K, Munro KJ. Does coronavirus affect the audio-vestibular system? A rapid systematic review. *Int J Audiol*. 2020;59:487-91.
43. Kaliyappan K, Chen YC, Krishnan Muthaiah VP. Vestibular Cochlear Manifestations in COVID-19 Cases. *Front Neurol*. 2022;13:850337.
44. 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;60:935-45.
45. Maslovara S, Košec A. Post-COVID-19 Benign Paroxysmal Positional Vertigo. *Case Rep Med*. 2021;2021:9967555.
46. Chirakkal P, Al Hail AN, Zada N, Vijayakumar DS. COVID-19 and Tinnitus. *Ear Nose Throat J*. 2021;100:160S-2S.
47. Chodosh J, Weinstein BE, Blustein J. Face masks can be devastating for people with hearing loss. *BMJ*. 2020;370:m2683.
48. Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. *Lancet*. 2022;399:757-68.
49. Klančnik M, Ivanišević P, Kolja Poljak N, Drviš P. Audiovestibularni simptomi infekcije COVID-19. *Liječ Vjesn* 2021;143:470–2.

50. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021;199:113-9.
51. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition [Internet]. Svjetska zdravstvena organizacija;[citirano 2. srpnja 2022.]. Dostupno na: [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
52. .Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:737-54.
53. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:497.
54. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano Mi sur. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102947.
55. De Luca P, Di Stadio A, Colacurcio V, Marra P, Scarpa A, Ricciardiello F, Cassandro C, Camaioni A, Cassandro E. Long COVID, audiovestibular symptoms and persistent chemosensory dysfunction: a systematic review of the current evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022;42:S87-S93.
56. Arigapudi N, Suvvari TK, Murthy PS N. Auditory manifestations associated post-COVID-19: What we need to know? *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*. 2021;10:72-5.
57. Berg RE. Sound [Internet]. *Encyclopedia Britannica*; 2020 [citirano 1. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.britannica.com/science/sound-physics>
58. Audiometry [Internet]. *MedlinePlus, National Library of Medicine*. [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://medlineplus.gov/ency/article/003341.htm>
59. Bredfeldt RC. An introduction to tympanometry. *American family physician*. 1991;44:2113–8.
60. McGregor KD, Flamme GA, Tasko SM, Deiters KK, Ahroon WA, Themann CL, Murphy WJ. Acoustic reflexes are common but not pervasive: evidence using a diagnostic middle ear analyser. *Int J Audiol*. 2018;57:S42-S50.

61. Mahmood Z, Dogar MR, Waheed A, Ahmad AN, Anwar Z, Abbasi SZ, Anwar A, Hashmi AA. Screening Programs for Hearing Assessment in Newborns and Children. *Cureus*. 2020 Nov 1;12(11):e11284.
62. Quimby AE, Kwok ESH, Lelli D, Johns P, Tse D. Usage of the HINTS exam and neuroimaging in the assessment of peripheral vertigo in the emergency department. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;47:54.
63. Fife TD, Satya-Murti S, Burkard RF, Carey JP. Vestibular evoked myogenic potential testing: Payment policy review for clinicians and payers. *Neurol Clin Pract*. 2018;8:129-34.
64. Murofushi T. Clinical application of vestibular evoked myogenic potential (VEMP). *Auris Nasus Larynx*. 2016 Aug;43:367-76.
65. Alhabib SF, Saliba I. Video head impulse test: a review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017 Mar;274(3):1215-22.
66. Dizziness, Vertigo, and Imbalance Workup [Internet]. WebMd LLC.; c1994-2022 [citirano 15. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2149881-workup#c10>
67. Pietkiewicz P, Pepaś R, Sułkowski WJ, Zielińska-Bliźniewska H, Olszewski J. Electronystagmography versus videonystagmography in diagnosis of vertigo. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012 Mar;25:59-65.
68. Koumpa FS, Forde CT, Manjaly JG. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Reports CP*. 2020;13:e238419.
69. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022; jiac136. doi: 10.1093/infdis/jiac136.
70. Tran VT, Porcher R, Pane I, Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat Commun*. 2022;13:1812.
71. 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;49:184-95.
72. Jarrom D, Elston L, Washington J, et al. Effectiveness of tests to detect the presence of SARS-CoV-2 virus, and antibodies to SARS-CoV-2, to inform COVID-19 diagnosis: a rapid systematic review. *BMJ Evidence-Based Medicine*. 2022;27:33-45.

73. dos Santos Ferreira RJ, Barboza HN, de Lima e Silva Araújo AL, de Paiva SF, da Rosa MRD. Auditory and vestibular symptoms after COVID-19 infection: a preliminary Brazilian report. 2021. doi: 10.1590/1982-0216/20212368121.
74. Chao, CH., Young, YH. Evolution of incidence of audiovestibular disorders during the pandemic COVID-19 period. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279:3341–5.
75. Daher GS, Nassiri AM, Vanichkachorn G, Carlson ML, Neff BA, Driscoll CLW. New onset tinnitus in the absence of hearing changes following COVID-19 infection. *Am J Otolaryngol.* 2022;431:103208.
76. Beukes EW, Baguley DM, Jacquemin L, Lourenco MPCG, Allen PM, Onozuka J, Stockdale D, Kaldo V, Andersson G, Manchaiah V. Changes in Tinnitus Experiences During the COVID-19 Pandemic. *Front Public Health.* 2020;8:592878.
77. Beukes E, Ulep AJ, Eubank T, Manchaiah V. The Impact of COVID-19 and the Pandemic on Tinnitus: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021;10:2763.
78. Jafari Z, Kolb BE, Mohajerani MH. Age-related hearing loss and tinnitus, dementia risk, and auditory amplification outcomes. *Ageing Res Rev.* 2019;56:100963.
79. Motawea KR, Monib FA. New Onset Vertigo After COVID-19 Infection. A Case Report. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021:1-3. doi: 10.1007/s12070-021-02715-5.
80. Picciotti PM, Passali GC, Sergi B, De Corso E. Benign Paroxysmal Positional Vertigo (BPPV) in COVID-19. *Audiol Res.* 2021;11:418-22.
81. Mat Q, Noël A, Loiselet L, Tainmont S, Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Duterme JP. Vestibular Neuritis as Clinical Presentation of COVID-19. *Ear Nose Throat J.* 2021:145561321995021. doi: 10.1177/0145561321995021.
82. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, Korálnik IJ. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020;7:2221-30.
83. Öztürk B, Kavruk H, Aykul A. Audiological findings in individuals diagnosed with COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2022;43:103428.
84. Fancello V, Hatzopoulos S, Corazzi V, Bianchini C, Skarżyńska MB, Pelucchi S, Skarżyński PH, Ciorba A. SARS-CoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021;35:20587384211027373.

85. Meng X, Wang J, Sun J, Zhu K. COVID-19 and Sudden Sensorineural Hearing Loss: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2022;13:883749.
86. Fancello V, Fancello G, Hatzopoulos S, Bianchini, C, Stomeo F, Pelucchi, S, Ciorba A. Sensorineural Hearing Loss Post-COVID-19 Infection: An Update. *Audiol. Res.* 2022;12:307–15.

8.SAŽETAK

Ciljevi: Cilj ovog istraživanja bio je istražiti specifičnosti audiovestibularnih simptoma, razliku u audiovestibularnim simptomima među spolovima i dobnim skupinama i utvrditi glavne karakteristike i specifičnosti u nalazima tonske audiometrije i vestibulometrije u post-COVID bolesnika.

Materijali i metode: Radi se o retrospektivnoj studiji u kojoj su korišteni i obrađivani podatci bolesnika iz protokola Zavoda za audiologiju u razdoblju od 01.01.2021. godine do 01.01.2022. godine. Radi se o 136 ispitanika između 20 i 86 godina života koji su podijeljeni u 3 dobne skupine, a koji su tri mjeseca nakon SARS-CoV-2 infekcije imali simptome gubitka sluha, tinitusa i vrtoglavice. Svima su se simptomi javili tijekom aktivne faze bolesti, a bili su prisutni i tri mjeseca nakon infekcije. Svim ispitanicima urađena je tonska audiometrija, a onima s vrtoglavicom i vestibulometrija. Kriteriji isključivanja: pacijenti mlađi od 20 godina i stariji od 86 godina, pacijenti s kroničnom akustičnom traumom, kroničnom upalom uha, prethodnom operacijom uha, otosklerozom, traumom glave, Menierovom bolešću i prethodnim vestibularnim poremećajima.

Rezultati: U skupini od 136 ispitanika prema uniformnoj razdiobi najčešće se radilo o novonastalom ($\chi^2=42$; $P<0,001$) i obostranom ($\chi^2=29,7$; $P<0,001$) šumu. Prema uniformnoj razdiobi gubitka sluha najčešće se radilo o postupnom ($\chi^2=55,5$; $P<0,001$) i obostranom ($\chi^2=22,8$; $P<0,001$) gubitku sluha. Najveći broj ispitanika u ovoj skupini bio je bez vrtoglavice ($\chi^2=80$; $P<0,001$). U skupini ispitanika koji su imali vrtoglavicu (BPPV i vestibularni neuronitis zajedno; $n=42$) češći je BPPV koji se pojavio u 27 ispitanika (64%). Po dobi dokazali smo statistički značajnu razliku razdiobe prema šumu ($\chi^2=28$; $P<0,001$), strani pojave šuma ($\chi^2=11,4$; $P=0,023$), vrtoglavici ($\chi^2=16,1$; $P=0,003$), gubitku sluha ($\chi^2=30,9$; $P<0,001$) i prema strani gubitka sluha ($\chi^2=27$; $P<0,001$). Po spolu nismo dokazali statistički značajnu razliku razdiobe ispitanika prema šumu ($\chi^2=0,103$; $P=0,950$), strani pojave šuma ($\chi^2=0,020$; $P=0,990$), vrtoglavici ($\chi^2=5,3$; $P=0,070$), gubitku sluha ($\chi^2=2,5$; $P=0,287$) i prema strani gubitka sluha ($\chi^2=1,07$; $P=0,585$). U skupini ispitanika ($n=136$) najzastupljeniji je gubitak na frekvencijama od 4 kHz (17,6%) i 4 i 6 kHz zajedno (16,9%), a najzastupljenije pojedine frekvencije su 4 (59,6%) i 6 (44,8%) kHz. Kod postupnog obostranog gubitka sluha ($n=62$) i kod obostranog novonastalog tinitusa ($n=56$) najzastupljeniji je gubitak na frekvencijama od 4 i 6 kHz.

Zaključci: SARS-CoV-2 infekcija otkrila je nove kliničke manifestacije koje mogu trajati duže od tri mjeseca. Iako smo otkrili povezanost između koronavirusa i gubitka sluha, šuma i vrtoglavica, još uvijek ne znamo kolika je prevalencija jer je fokus bio na životno ugrožavajućim stanjima, a poremećaji sluha i ravnoteže često nisu bili prepoznati kao simptomi

bolesti ili su se ignorirali. Obostrani novonastali tinitus i obostrani postupni gubitak sluha su najčešći audiološki simptomi, a najčešći vestibularni simptomi su BPPV i vestibularni neuronitis. Nema značajne razlike u audiovestibularnim simptomima među spolovima, ali postoji među dobnim skupinama. Glavne karakteristike i specifičnosti u tonskoj audiometriji su obostrani senzoneuralni gubitak sluha u visokim frekvencijama na 4 i 6 kHz kod bolesnika s postupnim gubitkom sluha i novonastalim obostranim tinitusom. U nalazima vestibulometrije vestibularni neuronitis i BPPV su najčešći nalazi.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Specifics of audiovestibular symptoms and results from pure-tone audiometry and vestibulometry in post-COVID patients

Objectives: The aim of this study was to investigate the specificities of audiovestibular symptoms, the difference in audiovestibular symptoms between gender and age groups and to determine the main characteristics and specificities in the findings of pure-tone audiometry and vestibulometry in post-COVID patients.

Materials and methods: This is a retrospective study in which patient data was collected from the protocol of the Department of Audiology in the period from 01.01.2021. to 01.01.2022. There was a group of 136 subjects between the ages of 20 and 86 that was divided into 3 age groups, with symptoms of hearing loss, tinnitus and dizziness. All of them had symptoms during the active phase of the disease and those symptoms were still present three months after the infection. All subjects underwent pure-tone audiometry and those with vertigo underwent vestibulometry. Exclusion criteria: patients younger than 20 and older than 86, patients with chronic acoustic trauma, chronic otitis media, previous otosclerosis, ear surgery, head trauma, Meniere's disease and previous vestibular disorders.

Results: In the group of 136 subjects, according to the uniform distribution, most common was new-onset ($\chi^2=42$; $P<0.001$) and bilateral ($\chi^2=29.7$; $P<0.001$) tinnitus. According to the uniform distribution of hearing loss, the most common was gradual ($\chi^2=55.5$; $P<0.001$) and bilateral ($\chi^2=22.8$; $P<0.001$) hearing loss. The largest number of subjects in this group was without dizziness ($\chi^2=80$; $P<0.001$). In the group of subjects who had dizziness (BPPV and vestibular neuronitis together; $n=42$), BPPV was more common occurring in 27 subjects (64%). In the age group there was a statistically significant difference in the distribution according to tinnitus ($\chi^2=28$; $P<0.001$), the side of tinnitus occurrence ($\chi^2=11.4$; $P=0.023$), dizziness ($\chi^2=16.1$; $P=0.003$), hearing loss ($\chi^2=30.9$; $P<0.001$) and towards the side of hearing loss ($\chi^2=27$; $P<0.001$). In gender group we did not find a statistically significant difference in the distribution of subjects according to tinnitus ($\chi^2=0.103$; $P=0.950$), the side of tinnitus occurrence ($\chi^2=0.020$; $P=0.990$), dizziness ($\chi^2=5.3$; $P=0.070$), hearing loss ($\chi^2=2.5$; $P=0.287$) and towards the side of hearing loss ($\chi^2=1.07$; $P=0.585$). In the group of subjects ($n=136$) the most common frequency loss is at 4 kHz (17.6%) and at 4 and 6 kHz combined (16.9%), and the most common loss of individual frequencies is at 4 (59.6%) and 6 (44.8%) kHz. In subjects with gradual bilateral hearing loss ($n=62$) and bilateral new-onset tinnitus ($n=56$), the most common frequency loss is at 4 and 6 kHz.

Conclusions: SARS-CoV-2 infection has revealed new clinical manifestations that can last longer than three months. Although we discovered a connection between the coronavirus and hearing loss, tinnitus and dizziness, we still do not know the prevalence because the focus was on life-threatening conditions and hearing and balance disorders were often not recognized as symptoms of the disease or were ignored. Bilateral new-onset tinnitus and bilateral gradual hearing loss are the most common audiological symptoms and the most common vestibular symptoms are BPPV and vestibular neuronitis. There is no statistically significant difference in audiovestibular symptoms between gender groups, but there is between age groups. The main characteristics and specifics in pure-tone audiometry are bilateral sensorineural hearing loss in the high frequencies of 4 and 6 kHz in patients with gradual hearing loss and new-onset bilateral tinnitus. In vestibulometry findings, vestibular neuronitis and BPPV are the most common findings.

10. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Tina Tokić

Datum rođenja: 27. listopada 1997.

Mjesto rođenja: Split, Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Drage Ivaniševića 2, Dugi Rat

E-mail adresa: tina.tokic.11@hotmail.com

OBRAZOVANJE

2004. – 2012. Osnovna škola Jesenice, Oriž

2012. – 2016. I. gimnazija, Split

2016. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer medicina

ZNANJA I VJEŠTINE

Aktivno se služim engleskim i talijanskim jezikom.

OSTALE AKTIVNOSTI

Demonstratorica na Katedri za Kliničke vještine