DERLEME REVIEW

DOI: 10.24179/kbbbbc.2020-77087

COVID-19 ve Odyovestibüler Sistem

COVID-19 and Audiovestibular System

Fulya ÖZER[a], Cem ÖZER[a], Haluk YAVUZ[a]

[a]Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Adana, TÜRKİYE

ÖZET Çin'de Aralık 2019 tarihinde ortaya çıkan ve tüm dünyada kısa sürede etkisini gösteren koronavitüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] olarak bilinen CoV ailesinin yeni tanımlanan üyesinin neden olduğu bir hastalıktır. Şu ana kadar 216 ülkede 6 milyondan fazla kişiyi etkisi altına alan COVID-19 hastalığının sık görülen bulguları; kuru öksürük, ateş, boğaz ağrısı ve nefes darlığıdır. Son zamanlarda ani gelişen anosmi de klinik olarak tanımlanmıştır. SARS-CoV-2'nin nörotropik bir virüs olduğu bilinmesine rağmen; odyoloji alanında COVID-19'un işitme ve dengeye etkisi hâlen merak edilen, ancak henüz yeterince incelenememiş bir alan olarak karşımızda durmaktadır. Bu derleme, COVID-19 hastalarında odyovestibüler değerlendirme yapan çalışmaların sonuçlarını verip, COVID-19 hastalığında odyovestibüler sistemde olabilecek etkilenmenin olası patofizyolojik mekanizmalarını tartışmak ve bu alanda yapılacak çalışmalara fikir verebilmek amacıyla yazılmıştır.

Anahtar Kelimeler: COVID-19; işitme azlığı; vertigo; odyoloji

ABSTRACT The coronavirus diseases-2019 (COVID-19) infection, which emerged in the People's Republic of China in December 2019 and has an effect all over the world in a short time, is a disease caused by the newly defined member of the coronavirus family known as severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2). More than 6 million people in 216 countries worldwide have been affected from this virus. The common findings of COVID-19 are dry cough, fever, sore throat, and shortness of breath. Sudden developing anosmia has been also described recently. Although SARS-CoV-2 is known to be a neurotropic virus; in the field of audiology, the effect of COVID-19 disease on hearing and balance is still an area of curiosity that has not been studied yet. This review was written to give the results of the studies that performed the audio vestibular evaluation in COVID-19 patients, to discuss the possible pathophysiological mechanisms of the impairment of audiovestibular system in COVID-19 and to give an idea for the studies to be conducted in this area.

Keywords: COVID-19; hearing loss; vertigo; audiology

Koronavirüs [coronavirus (CoV)], soğuk algınlığından pnömoni, solunum yetmezliği ve ölüm olmak üzere çok daha şiddetli alt solunum yolu hastalıklarına kadar geniş bir klinik spektruma neden olabilen tek zincirli bir RNA virüstür.[1] Dünya Sağlık Örgütü, bu salgını Çin'de Aralık 2019 tarihinde ortaya çıktığı için yeni koronavirüs hastalığı-2019 [novel coronavirus disease-2019 (COVID-19)] olarak tanımlamıştır. Bu hastalığa neden olan virüsün referans adı ise, Dünya Sağlık Örgütü tarafından şiddetli akut solunum sendromu-koronavirüs-2 [severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2)] olarak belirlenmiştir.[2] Tüm dünyada 2 Haziran 2020 tarihi itibarıyla toplam 6.194.533 vaka tespit edilen bu pandemik hastalıkta en sık görülen bulgular; ateş, kuru öksürük ve yorgunluk olarak bildirilmiştir.[3] Anoreksi, nefes darlığı, balgam ve miyalji vakaların %25'inden fazlasında bildirilmekle beraber, bulantı ve ishal çok daha az görülmektedir.[4] Ayrıca daha az görülmekle beraber, boğaz ağrısı, rinore, burun tıkanıklığı, tonsillerde hiperemi, servikal lenfadenit, hiposmi/anosmi ve tat bozuklukları ile baş dönmesi/dengesizlik, kulak burun boğaz uzmanının COVID-19 hastalarını incelerken karşılaşabileceği belirtilerdir.[5]

Solunum sistemi CoV üzerine 40 yıl süren araştırmalar, bu virüslerin nörolojik hastalık semptomları olmasa bile sinir sistemine girme ve kalıcı beyin en-

Correspondence: Fulya ÖZER
Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi,
Kulak Burun Boğaz Hastalıkları ABD, Adana, TÜRKİYE/TURKEY
E-mail: fdeveci06@hotmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery.

Received: 03 Jun 2020 ***Received in revised form:*** 07 Jun 2020 ***Accepted:*** 10 Jun 2020 ***Available online:*** 15 Jun 2020

1307-7384 / Copyright © 2020 Turkey Association of Society of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

feksiyonu oluşturma kapasitelerini göstermiştir.[6] Son yayınlar, COVID-19'da santral sinir sistemi, periferik sinir sistemi ve kasları içeren nörolojik belirtilerin olduğunu bildirmektedir.[7]

Yayımlanan vaka serileri, nörolojik bulguları bildirilen SARS-CoV-2 virüsünün, sinir sistemi üzerinde dolaylı virüs kaynaklı ikincil etkisinin yanı sıra doğrudan nörotropik etkisinin de olduğunu düşündürmektedir.[6,7] Virüsün bu etkisinin, hem periferik hem de santral kokleovestibüler yollarda nasıl bir etki gösterdiği, küresel pandemi sürecinde çok da iyi anlaşılamayan bir konudur.

COVID-19'DA İŞİTME VE DENGE KAYBI

COVID-19'un Çin'den sonra görüldüğü ikinci ülke olan Tayvan'dan bildirilen bir olgu sunumunda Sriwijitalai ve ark., şikâyetleri arasında yeni gelişen işitme kaybı olan bir COVID-19 hastasını bildirmişlerdir.[8] Bu olgu, literatürde COVID-19 ile birlikte ilk bildirilen işitme kaybı olgusu olmuştur. Otuz dokuz yaşındaki kadın hastada, ventilasyon destek tedavisi ile COVID-19 kliniği yaklaşık 2 haftada iyileşmiş, ancak gelişen işitme kaybı düzelmemiştir. Mısır'da Mustafa isimli araştırmacı, asemptomatik ancak Cov-PCR testi pozitif 20 hastanın, CoV-polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction (PCR)] pozitif 20 hastanın, saf ses odyometri ve geçici uyarılmış otoakustik emisyon [transient evoked otoacustic emissions (TEOAE)] sonuçlarını kontrol grubu ile karşılaştırdığında, COVID-19 hastalarında 4, 6, 8 kHz'de işitme eşiklerini anlamlı olarak daha yüksek, TEOAE eşiklerini ise anlamlı olarak daha düşük tespit etmiştir.[9]

Literatürde, baş dönmesi/dengesizlik şikâyeti tarif eden bir hastayı serilerinde sunan Cui ve ark., sürekli yüksek akım oksijen tedavisi uygulayarak solunum sistemi bulgularını tedavi ettikleri bu hastada, betahistidini tedavilerine eklediklerini bildirmişlerdir.[10] Bu 3 çalışma dışında, nörolojik semptom bildiren COVID-19 hasta serisi veya olgu sunumu çalışmasına literatürde rastlanamamıştır. Ancak, beyin sapı ve korteks tutulumu nedeni ile nörolojik bulguları olan COVID-19 yayınlarının meta-analizini yapan Román ve ark., COVID-19 hastalarında menenjit, nöbet, ensefalopati öyküsünden Guillain-Barré sendromu ve polinöropatiye kadar geniş bir nörolojik hastalık çeşidi olduğunu tespit etmişlerdir.[6]

KORONAVİRÜS AİLESİNİN NÖROTROPİK ÖZELLİKLERİ

CoV'ların akciğerlerden dolaşım sistemine geçerek hematojen yolla veya nazal epitelyumdaki olfaktör ve trigeminal sinir uçlarından aksonal taşıma ve transnöral yayılma yoluyla beyne ulaşabileceğine dair deneysel hayvan çalışmaları bulunmaktadır.[11] Virüsler ayrıca sinir sistemine normalde kan-beyin bariyerinden yoksun olan dorsal kök ganglionu gibi çevresel organlardan da erişebilirler.[12]

Farelerde enfekte hipokampal hücreler, SARS-CoV-1 enfeksiyonundan birkaç gün sonra santral sinir sisteminde izole edilmiştir. İnsanlarda SARS-CoV-1, beyin-omurilik sıvısı (BOS)nda ve otopsi nöronlarında bulunmuştur. Başka bir çeşit CoV olan domuz hemaglutinin ensefalomiyelit virüsünün, periferik sinirlerden trigeminal ve vagal duyu çekirdeği yoluyla beyin sapına geçtiği gösterilmiştir. Soğuk algınlığından sorumlu bir CoV olan ve insan mikroglialarını enfekte ederek kalıcı hastalığa yol açan "human CoV (HCoV)-OC43, hastaların BOS ve beyin dokularında gösterilmiştir.[13,14] Farelerde, CoV'un olfaktör bulbustan geçerek santral sinir sistemine ulaştığı gösterilmiştir.[11]

Akut etkilerinin yanı sıra CoV ailesi enfeksiyonlarının potansiyel sekelleri incelendiğinde, özellikle genetik yatkınlığı olanlarda multipl skleroz (MS) hastalığına yol açabildiği saptanmıştır.[12] Postmortem çalışmalarda, MS hastalarının beyninde HCoV-OC43 virüsü RNA oranı kontrollere kıyasla (%36'ya karşı %14) nispeten yaygın olarak tespit edilmiştir.[15] MS'te görülen demiyelinizasyon, oligodendrositlerin ölümü, yoğun bağışıklık tepkisi veya enfekte sinir hücrelerinden inflamatuar moleküllerin salınmasından kaynaklanabilir.[16] Yeni SARS-CoV-2'nin nöroinvaziv özelliğinin beyin fonksiyonlarında ne yaptığı ve bu durumun nasıl takip edilebileceği henüz bilinmemektedir. Bu nedenle Ogier ve ark., COVID-19'un santral sinir sisteminde geç dönem etkilerinin, önceki CoV'larda ve diğer nörotropik virüslerde olduğu gibi noninvaziv olması nedeni ile işitsel beyin sapı yanıtlarıyla takip edilmesini önermektedirler.[16]

ODYOVESTİBÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİSİ OLAN NÖROTROPİK VİRÜSLER

Odyovestibüler sistem üzerine etkisi en iyi bilinen virüslerden biri varisella zoster virüs olarak adlandırılan, genikulate ganglionda yerleşerek reaktive olan virüstür. Yol açtığı herpes zoster otikus veya Ramsay-Hunt hastalığında, fasiyal paralizinin yanı sıra odyovestibüler bulgular da sıklıkla gözlenir.[17] Hastalarda, daha çok retrokoklear tutuluma bağlı hafif-orta derece ve yüksek frekanslarda belirgin sensörinöral işitme kaybı ile vestibüler sinirin süperior, inferior veya her ikisinin de tutulumuna bağlı olarak değişen derecelerde vestibüler semptomlar gözlenebilir.[17-19]

Esas olarak T CD4+ lenfositlerini etkileyerek fırsatçı enfeksiyonlara yol açan insan immün yetmezlik virüsü [human immunodeficiency virüsü (HIV)], doğrudan etkisi veya fırsatçı enfeksiyon nedeni ile işitsel santral sinir sisteminde yaygın ve ilerleyici etkiler yaratarak işitme kaybına neden olabilir.[20] Ayrıca bu virüsün tedavisinde sıklıkla kullanılan antiretroviral ajanların ototoksik etkisi de işitme kaybının derecesini artırabilmektedir.[20,21]

Konjenital olarak geçirilen viral enfeksiyonlar olan rubella, sitomegalovirüs gibi ve kazanılmış olarak geçirilen kızamık ve kabakulak virüsleri gibi işitme kaybının sıklıkla görüldüğü nörotropik virüsler de vardır.[22]

COVID-19'DA OLASI ODYOVESTİBÜLER SİSTEM ETKİSİNİN PATOFİZYOLOJİSİ

COVID-19 hastalarında, CoV-2 virüsünün solunum yolundan nöral sisteme geçişinin olası mekanizmaları için CoV-1 virüsü ile yapılan çalışmalar yol göstermektedir. Bunlardan birincisi, "sitokin fırtınası" da denilen, virüse karşı gelişen inflamatuar süreç ile beraber masif sitokin açığa çıkması nedeni ile santral sinir sisteminde oluşan etkilenmedir.[23] Ancak bu durum, daha çok ağır ve aktif hastalarda belirgindir ve çoğunlukla ölümle sonuçlanabilir.[16,23]

CoV ailesi ile ilgili yapılan çalışmalar sayesinde, CoV-2 virüsünün de hücreye girmek için "angiotensin converting enzyme-2 (ACE-2)" kullandığı belirlenmiştir.[16] Bu enzim sadece akciğer hücrelerinde değil, aynı zamanda endotel hücreleri, enterositler, böbrek hücreleri, hepatositler, düz kaslar, sinir hücreleri ve dolayısıyla santral ve periferik sinir sistemi de dâhil vücuttaki her organda bulunmaktadır.[24] Akciğerdeki epitel hücreleri kan dolaşımına geçen CoV-2 virüsü, endotel hücreleri enfekte ederek, kan-beyin bariyerini aşarak sinir sistemine geçebilir.[16,24]

Herpes simpleks, CoV-1, HCoV-OC43 gibi diğer nörotropik virüslerde olduğu gibi, CoV-2 virüsü için de sinir sistemine ulaşma yollarından birinin, burun epitelinde oluşan inflamasyonla olfaktör reseptörlerde direkt invazyon yaparak, olfaktör epitel aksonları boyunca sinir sistemine transnöronal geçiş olduğu bilinmektedir.[24]

Beyinde ve medulla oblongatada bol miktarda ACE-2 vardır.[16,25] Bu durumda temporal lobda da bu enzimin olduğu düşünülürse hem beyin sapında hem de işitme korteksinde CoV-2 virüsünün, santral işitme yollarını kolaylıkla etkileyebileceği düşünülebilir.[6,25] Özellikle sistolik pH düşükse, ACE-2'deki artışla beraber viral yükte bir artış ortaya çıkar ve işitme merkezinde aşırı sitokin artışı ile hasar meydana gelebilir.[25]

Ancak Mustafa'nın yaptığı çalışmadaki vakalar CoV-PCR pozitif olmasına rağmen COVID-19 bulguları göstermeyen, dolayısıyla virüs yükünün az olacağı tahmin edilen hastalardan oluşmaktadır. Böyle olmasına rağmen hastalarda işitmenin, özellikle yüksek frekanslarda etkilendiği gösterilmiş ve TEOAE eşiklerinde belirgin düşme tespit edilmiştir.[9] Dolayısıyla viral yükün fazla olduğu durumlarda aşırı sitokin artışı ile oluşan hasar ve temporal lob ve beyin sapında ACE-2 enzimine bağlanarak hücreye geçişin işitmenin etkilenmesinde tek faktör olmadığı bu çalışma ile gösterilmiştir. Araştırmacı, CoV-2'nin tıpkı diğer nörotropik virüsler gibi Corti organında ve tüylü hücrelerde viral hasar yaptığını otoakustik emisyon sonuçlarındaki etkilenme ile gösterildiğini iddia etmektedir.[9] Ancak bu çalışmanın, literatürde tek çalışma olması, hasta sayısının 20 ile sınırlı olması ve işitsel beyin sapı yanıtlarının bakılmaması çalışmayı tartışmalı hâle getirmektedir.

COVID-19 TEDAVİSİNDE KULLANILAN KİNİN VE MAKROLİDLERİN OTOTOKSİK ETKİSİ

Kinin, anti malaryal bir ilaç olarak yıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde COVID-19 tedavisinde özellikle ülkemizde tercih edilmektedir. Kinin

kullanımına bağlı literatürde reversibl işitme kaybı ve tinnitus vakaları bildirilmiştir.[26] Ralli ve ark., hayvanlarda yaptıkları çalışmada, reversibl tinnitus ve işitme kaybı yapan bir başka ajan olan salisilat ile kinini karşılaştırdıklarında; işitsel beyin sapı yanıtlarının her ikisinde de bir etkilenme olmamıştır. Ancak, otoakustik emisyon yanıtlarında oluşan etkilenme, salisilat kullanımından 24 saat sonra tam olarak düzelirken, kinin kullanımından 24 saat sonra dahi etkilenmenin kısmi de olsa devam ettiği gözlenmiştir.[27] Bir başka çalışmada ise kininin yüksek frekans işitme kaybı yaptığı ve bu durumun ilaç kesildikten sonra düzeldiği tespit edilmiştir.[28]

Makrolid grubu antibiyotiklerle yapılan işitme çalışmaları, literatürde az sayıdadır ve güvenirliliği düşük düzeydedir. Makrolid antibiyotiklerinin yan etkilerini inceleyen bir sistemik derlemede, plasebo kontrollü olarak yapılan ancak düşük kanıt düzeyine sahip, örneklem sayısı düşük ve güven aralığı geniş 4 çalışmada çoğunlukla reversibl işitme kaybının gözlendiği tespit edilmiştir.[29]

GELECEKTE YAPILACAK ÇALIŞMALAR İÇİN ÖNERİLER VE SONUÇ

COVID-19, ülkemizde de tüm dünyada olduğu gibi etkisini belirgin olarak göstermektedir. Nörotropik olduğu bilinen bu virüsün, hastalarda erken ve geç dönemde odyovestibüler sisteme nasıl bir etki yaptığı araştırılmaya değer bir konudur. Hastaların saf ses odyometri, otoakustik emisyonun yanı sıra işitsel beyin sapı yanıtları ve hatta işitsel kortikal uyarılmış yanıtlarla takibinin yapılması, klinik olarak işitme sisteminde hangi seviyelerde etkilenme olduğunu bize gösterebilir. Yine, vestibüler sistemin hem "video head impulse" test gibi yüksek frekans hem de kalorik test gibi alçak frekans testlerle takibi, hastalarda görülen baş dönmesi nedeninin vestibüler kaynaklı olup olmadığını ve etkilenme varsa da hangi aşamada etkilendiğini açıklayabilir. COVID-19 tedavisinde kullanılan kinin ve makrolid grubu antibiyotiklerin, geçici de olsa ototoksik etkisi nedeni ile bu konuda yapılacak kontrol grubu olan çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikârdır. Odyovestibüler etkinin patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması için tıpkı Orta Doğu solunum sendromu ve SARS-1 hastalıklarında olduğu gibi virüsle ilgili deneysel hayvan çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; dünyanın karşı karşıya kaldığı ve henüz tam bir tedavisi olmadığı için etkisinin uzun süreceği, bu nedenle de pek çok araştırmanın konusu olacağı tahmin edilen COVID-19, odyoloji bilim dünyası için de gizemini korumaktadır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: *Fulya Özer, Cem Özer, Haluk Yavuz;* ***Tasarım:*** *Fulya Özer, Cem Özer;* ***Denetleme/Danışmanlık:*** *Haluk Yavuz;* ***Veri Toplama ve/veya İşleme:*** *Fulya Özer, Cem Özer;* ***Analiz ve/veya Yorum:*** *Fulya Özer, Cem Özer, Haluk Yavuz;* ***Kaynak Taraması:*** *Fulya Özer, Haluk Yavuz;* ***Makalenin Yazımı:*** *Fulya Özer;* ***Eleştirel İnceleme:*** *Haluk Yavuz;* ***Kaynaklar ve Fon Sağlama:*** *Cem Özer;* ***Malzemeler:*** *Fulya Özer, Cem Özer.*

KAYNAKLAR

1. Batra PS, LoSavio PS, Michaelides E, Revenaugh PC, Tajudeen BA, Al-khudari S, et al. Management of the clinical and academic mission in an urban otolaryngology department during the COVID-19 global crisis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020; 194599820929613. [Crossref] [PubMed] [PMC]
2. World Health Organization. WHO characterizes COVID-19 as a pandemic. Published March 11, 2020. [Link]
3. [Link]
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. [Crossref] [PubMed]
5. Krajewska J, Krajewski W, Zub K, Zatoński T. COVID-19 in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. Eur Arch Oto Rhino Laryngol. 2020;277(7):1885-97. [Crossref] [PubMed] [PMC]
6. Román GC, Spencer PS, Reis J, Buguet A, Faris MEA, Katrak SM, et al; WFN Environmental Neurology Specialty Group. The neurology of COVID-19 revisited: a proposal from the Environmental Neurology Specialty Group of the World Federation of Neurology to implement international neurological registries. J Neurol Sci. 2020;414:116884. [Crossref] [PubMed] [PMC]
7. Niazkar HR, Zibaee B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. Neurol Sci. 2020;1-5. [Crossref] [PubMed] [PMC]
8. Sriwijitalai W. Wiwanitkit V. Hearing loss and COVID-19: a note. Am J Otolaryngol. 2020;41(3):102473. [Crossref] [PubMed] [PMC]
9. Mustafa MWM. Audiological profile of asymptomatic Covid-19 PCR-positive cases. Am J Otolaryngol. 2020;41(3):102483. [Crossref] [PubMed] [PMC]
10. Cui C, Yao Q, Zhang D, Zhao Y, Zhang K, Nisenbaum E, et al. Approaching otolaryngology patients during the COVID-19 pandemic. Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;194599820926144. [Crossref] [PubMed] [PMC]
11. Natoli S, Oliveira V, Calabresi P, Maia LF, Pisani A. Does SARS-CoV-2 invade the brain? Translational lessons from animal models. Eur J Neurol. 2020;10.1111/ene.14277. [Crossref] [PubMed] [PMC]
12. Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? Viruses. 2019;12(1): 14. [Crossref] [PubMed] [PMC]
13. Morfopoulou S, Brown JR, Davies EG, Anderson G, Virasami A, Qasim W, et al. Human coronavirus OC43 associated with fatal encephalitis. N Engl J Med. 2016;375(5):497-8. [Crossref] [PubMed]
14. Bonavia A, Arbour N, Yong VW, Talbot PJ. Infection of primary cultures of human neural cells by human coronaviruses 229E and OC43. J Virol. 1997;71(1):800-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
15. Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. J Virol. 2000;74(19):8913-21. [Crossref] [PubMed] [PMC]
16. Ogier M, Andéol G, Sagui E, Bo GD. How to detect and track chronic neurologic sequelae of COVID-19? Use of auditory brainstem responses and neuroimaging for long-term patient follow-up. Brain Behav Immun Health. 2020;5:100081. [Crossref] [PubMed] [PMC]
17. Kim J, Jung J, Moon IS, Lee HK, Lee WS. Statistical analysis of pure tone audiometry and caloric test in herpes zoster oticus. Clin Exp Otorhinolaryngol. 2008;1(1):15-9. [Crossref] [PubMed] [PMC]
18. Kim CH, Choi H, Shin JE. Characteristics of hearing loss in patients with herpes zoster oticus. Medicine (Baltimore). 2016;95(46):e5438. [Crossref] [PubMed] [PMC]
19. Iragui VJ. Auditory dysfunction in Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986;49(7):824-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
20. Matas CG, Samelli AG, Angrisani RG, Magliaro FCL, Segurado AC. Brainstem auditory evoked potential in HIV-positive adults. Med Sci Monit. 2015;21:3172-8. [Crossref] [PubMed] [PMC]
21. Matas CG, Angrisani RG, Magliaro FCL, Segurado AAC. Audiological manifestations in HIV-positive adults. Clinics (Sao Paulo). 2014;69(7):469-75. [Crossref] [PubMed]
22. Cohen BE, Durstenfeld A, Roehm PC. Viral causes of hearing loss: a review for hearing health professionals. Trends Hear. 2014;18: 2331216514541361. [Crossref] [PubMed] [PMC]
23. Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. J Neurol. 2020;267(6):1573-6. [Crossref] [PubMed] [PMC]
24. Iroegbu JD, Ifenatuoha CW. Ijomone OM. Potential neurological impact of coronaviruses: implications for the novel SARS-CoV-2. Neurol Sci. 2020;41(6):1329-37. [Crossref] [PubMed] [PMC]
25. Cure E, Cure MC. Comment on “Hearing loss and COVID-19: a note”. Am J Otolaryngol. 2020;41(4):102513. [Crossref] [PubMed] [PMC]
26. Rybak LP. Drug ototoxicity. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1986;26:79-99. [Crossref] [PubMed]
27. Ralli M, Lobarinas E, Fetoni AR, Stolzberg D, Paludetti G, Salvi R. Comparison of salicylate- and quinine-induced tinnitus in rats: development, time course, and evaluation of audiologic correlates. Otol Neurotol. 2010;31(5): 823-31. [Crossref] [PubMed] [PMC]
28. Jastreboff PJ, Brennan JF, Sasaki CT. Quinine-induced tinnitus in rats. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991;117(10):1162-6. [Crossref] [PubMed]
29. Hansen MP, Scott AM, McCullough A, Thorning S, Aronson JK, Beller EM, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):CD011825. [Crossref] [PubMed] [PMC]