

TELAAH PUSTAKA

EFEK COVID-19 TERHADAP LARING  
(THE EFFECT OF COVID-19 ON LARYNX)

Hiro Salomo Mangape<sup>1</sup>, Sharon Kolose Sihotang<sup>2</sup>, Ardo Sanjaya<sup>3</sup>, Julia Windi Gunadi<sup>4</sup>,  
Christian Edwin<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Departemen THT-BKL, Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

<sup>2</sup> Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

<sup>3</sup> Departemen Anatomi Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

<sup>4</sup> Departemen Fisiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

<sup>5</sup> Departemen Mikrobiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Kristen Maranatha, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

E-mail Korespondensi : [klose.sharon@gmail.com](mailto:klose.sharon@gmail.com)

**ABSTRAK**

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* merupakan virus yang memiliki selubung *single stranded Ribonucleic Acid (ss-RNA)* yang menjadi penyebab penyakit *Corona Virus Disease 2019 (COVID-19)*. Laring merupakan perbatasan saluran pernapasan dan saluran pencernaan sehingga mudah terkena infeksi COVID-19. Gangguan pada laring juga dapat terjadi akibat tindakan intubasi atau trakeostomi pada kasus COVID-19 derajat berat. Tujuan tinjauan pustaka ini adalah mempelajari mekanisme terjadinya infeksi COVID-19 pada laring baik infeksi secara langsung maupun akibat tindakan intubasi atau trakeostomi. Pencarian dilakukan melalui PubMed dan *google scholar* dengan kata kunci “COVID-19”, “laring”, “intubasi”, dan “komplikasi pada laring”. Hasil tinjauan Pustaka menunjukkan bahwa laring memiliki reseptor terhadap *trans-membrane protease serine 2 (TMPRSS2)* dan *angiotensin converting enzyme 2 (ACE2)*. Infeksi laring terjadi ketika ACE2 berikatan pada permukaan luminal epitel saluran napas sehingga dapat menyebabkan gejala edema laring, sesak napas, stridor, dan disfonia. Penatalaksanaan pada kasus laring disesuaikan dengan etiologi dan manifestasi yang dihasilkan. Kesimpulan yang dapat diambil adalah kasus COVID-19 memang jarang bermanifestasi pada laring, namun komplikasi pada laring dan setelah penggunaan post-intubasi sangat mungkin terjadi. Oleh karena itu, komplikasi COVID-19 terhadap laring tetap harus dipantau.

**Kata kunci** : ACE2, COVID-19, laring, TMPRSS2

**ABSTRACT**

*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* is a virus that has a *single stranded Ribonucleic Acid (ss-RNA)* envelope which causes *Corona Virus Disease 2019*

(COVID-19). The larynx is the border between the respiratory tract and the digestive tract, making it easily susceptible to COVID-19 infection. Disorders of the larynx can also occur due to intubation or tracheostomy in severe cases of COVID-19. This literature review aims to study the mechanism of COVID-19 infection in the larynx, either directly or as a result of intubation or tracheostomy. The search was carried out via PubMed and Google Scholar with the keywords "COVID-19", "larynx", "intubation", and "complications in the larynx". The results of the literature review show that the larynx has receptors for trans-membrane protease serine 2 (TMPRSS2) and Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Laryngeal infections occur when ACE2 binds to the luminal surface of the airway epithelium, which can cause symptoms of laryngeal edema, shortness of breath, stridor, and dysphonia. Management of laryngeal cases is adjusted to the etiology and resulting manifestations. The conclusion that can be drawn is that COVID-19 cases rarely manifest in the larynx, but complications in the larynx and after post-intubation use are very likely to occur. Therefore, complications of COVID-19 on the larynx must still be monitored.

Keywords: ACE2, COVID-19, larynx, TMPRSS2

## PENDAHULUAN

Coronavirus adalah virus *single-strand, positive-sense* genom RNA (*Ribonucleic Acid*) yang memiliki selubung dengan ukuran 26 hingga 32 kilobase, termasuk genom terbesar yang diketahui untuk virus RNA. Infeksi *coronavirus* pada manusia biasanya memengaruhi saluran pernapasan bagian atas dan saluran gastrointestinal.<sup>1</sup> Infeksi ini sering menyebabkan penyakit ringan yang dapat sembuh sendiri, seperti flu biasa, tetapi manifestasi yang lebih parah yaitu terjadinya *multiple organ failure* (gagal hati akut, gagal ginjal akut, abnormalitas hematologis dan neurologis).<sup>2</sup>

Kasus infeksi COVID-19 secara global ditemukan pada 660 juta orang dengan 6,6 juta kematian yang pernah dilaporkan. Eropa melaporkan 41,3% kasus, Amerika 29,4% kasus, Pasifik Barat

(15,9%), Asia Tenggara (9,3%), sisanya di Mediteranean Timur dan Afrika. Hingga saat ini, reinfeksi COVID-19 masih terjadi di seluruh dunia, dengan kejadian tertinggi di Afrika.<sup>3</sup>

Virus COVID-19, SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), memiliki glikoprotein S yang berfungsi untuk berikatan dengan reseptor ACE-2 (*Angiotensin-converting Enzyme 2*) pada permukaan inang agar dapat masuk ke dalam sel.<sup>1</sup> TMPRSS-2 (*Transmembrane Serine Protease 2*) merupakan protein permukaan sel sebagai reseptor untuk berikatan dengan ACE-2 yang diperlukan untuk masuknya virus COVID-19. Titik masuk utama untuk infeksi COVID-19 adalah TMPRSS2 dan ACE-2 yang diekspresikan pada sel epitel bersilia di dalam rongga hidung dan saluran udara

bronkial.<sup>4,5</sup> Epitel saluran napas sering menjadi jaringan pertama yang ditemui oleh patogen intraluminal, dan virus COVID-19 memulai infeksi pada lokasi tersebut.<sup>6</sup>

Laring merupakan bagian dari saluran napas. Laring merupakan tulang rawan yang terdiri dari beberapa ligamen dan otot, yang dapat mengerakkan dan menstabilkan laring. Kerangka laring terdiri dari kartilago tiroid, kartilago krikoid, epiglotis dan tiga kartilago berpasangan (kartilago aritenoid, kartilago kornikulata, kartilago kuneiformis).<sup>7</sup> Secara fisiologis, laring berfungsi sebagai organ penting yang mengatur respon imun di saluran napas karena letaknya pada persimpangan antara traktus gastrointestinal dan respiratori sehingga mudah terpapar patogen dan iritan.<sup>8</sup> Namun demikian, komposisi dan fungsi spesifik laring masih belum diketahui. Jaringan limfoid, sel dendritik, sel T, dan makrofag secara histologis ditemukan pada jaringan laring fetal.<sup>9</sup>

Arsitektur imunologis laring terletak pada epitel laring. Sel epitel laring yang dilapisi oleh mukus menjadi barrier fisik terhadap gangguan dari lumen. Mukosa laring terdiri dari dua lapisan yaitu lapisan kaya CD1d (*cluster of differentiation 1*) dan lapisan kaya MHC (*major histocompatibility complex*) kelas 1. Thibeault et al berpendapat bahwa apabila ada proses tertentu yang dapat menghancurkan adhesi antar sel sehingga

antigen masuk ke lapisan yang lebih dalam, menyebabkan proses kronik dimana keseluruhan proses ini diatur oleh sel dendritik.<sup>8</sup>

Selain epitel laring dan sel dendritik, sel lain seperti makrofag, limfosit T, B, sel NK (*natural killer*), jaringan limfoid, dan flora normal ditemukan pada laring namun mekanisme imunologis yang ditimbulkan masih belum dimengerti sepenuhnya. Sel NK mengontrol infeksi bakteri serta sitotoksitas melawan sel tumor tertentu. Perkembangan arsitektur imunologis mukosa laring dipengaruhi oleh komposisi flora normal yang selanjutnya akan memengaruhi rekrutmen leukosit ke mukosa. Laring merupakan persimpangan antara saluran napas bawah yang steril, didominasi oleh IgG dan saluran napas atas yang kaya bakteri, didominasi oleh IgA.<sup>8</sup> Oleh karena itu, laring menjadi salah satu organ yang penting pada pertahanan tubuh melawan infeksi COVID-19.

Menurut penelitian yang dilakukan Naunheim pada tahun 2020, dari 20 pasien, 18 pasien (90%) terkonfirmasi positif COVID-19 dengan uji PCR. Pasien datang dengan keluhan sesak napas (75%), demam (60%), batuk (55%), beberapa gejala tambahan juga dirasakan akibat gangguan laring, seperti sakit tenggorokan, disfagia, disfonia, stridor, dan supraglottitis.<sup>10</sup> Penelitian lain pada 118 pasien

menunjukkan bahwa gejala tersering adalah disfonia (69,5%) yang diikuti oleh dispnea (39,8%). Sebanyak 58,9% memerlukan intubasi orotrakeal yang menyebabkan MTD (*muscular tension dysphonia*) dan stenosis trakeal subglotis. Pada 41,1% kasus lainnya ditemukan laryngitis iritatif yang paling sering terjadi.<sup>11</sup> Insidensi gejala laring memang tidak sebanyak gejala demam, sesak napas, dan batuk pada pasien COVID-19, tetapi gejala laring pada pasien COVID-19 perlu diketahui agar dapat mengidentifikasi dan mendiagnosis COVID-19 secara lebih tepat.<sup>12</sup> Gejala laring juga lebih sering ditemukan pada pasien COVID-19 derajat berat yang memerlukan trakeostomi selama perawatan di rumah sakit.<sup>13,14</sup>

Penelitian mengenai insidensi, gejala, serta mekanisme terjadinya infeksi COVID-19 terhadap laring masih terbatas, sehingga penulis tertarik untuk menggali lebih dalam mengenai hal tersebut. Oleh karena itu, studi pustaka ini dilakukan untuk mencari tahu bagaimana efek COVID-19 terhadap laring.

## **BAHAN DAN METODE**

Penelitian pencarian artikel ini melalui *PubMed* dan *google scholar* dengan mencari kata kunci seperti “COVID-19”, “laring”, “intubasi”, “komplikasi pada laring”. Terdapat kriteria inklusi dan kriteria eksklusi dalam pencarian artikel.

Kriteria inklusi yang diambil dalam pencarian seperti “COVID-19” dan “laring”; “COVID-19” dan “intubasi”; “COVID-19” dan “komplikasi pada laring”. Kriteria Eksklusi pada pencarian artikel seperti “*Croup*” dan “*Pediatric*”. Pada pencarian artikel, didapatkan 20 total artikel sebagai bahan untuk pembuatan *review article*. Artikel yang diambil dibatasi kurun waktu sepuluh tahun terakhir.

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

Penyakit pernapasan yaitu COVID-19 baru ditemukan di Tiongkok pada akhir tahun 2019. Tanggal 30 Januari 2020, Organisasi Kesehatan Dunia/*World Health Organisation* (WHO) menyatakan keprihatinan internasional tentang penyebaran virus di seluruh dunia, yang berarti bahwa hingga saat itu penyakit tersebut diperlakukan sebagai epidemi dan belum mencapai pandemi. WHO dan Cina kemudian melakukan sekuensing genetik dan mengkonfirmasi penyebaran virus tersebut pada manusia, namun WHO belum menyatakan penyebaran virus sebagai pandemi hingga 11 Maret 2020. Penyakit ini masih belum diketahui dan menyebar tanpa menerima nama resmi, sementara berbagai nama digunakan untuk menyebut penyakit baru tersebut. Namun, akhirnya pada tanggal 11 Februari 2020, WHO mengenalkan nama penyakit tersebut sebagai COVID-19.<sup>15</sup>

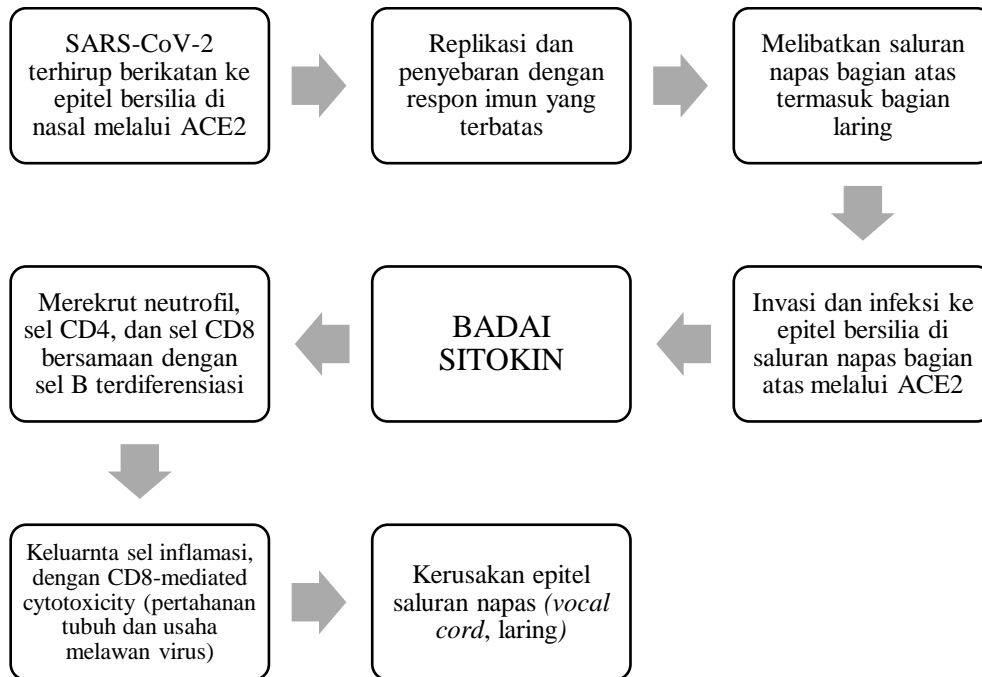
Pada tanggal 10 November 2022, dari 630.601.291 pasien COVID-19, 6.583.588 pasien meninggal dunia, yang mengakibatkan tingginya prevalensi kematian akibat COVID-19 di seluruh dunia. Badai sitokin yang terjadi akibat infeksi COVID-19 dapat menyebabkan komplikasi yang membawa pada kematian akibat *multiorgan failure*.<sup>2</sup>

Virus RNA ini memiliki struktur protein S yang menonjol dari selubung dengan menggunakan ACE-2 dan TMPRSS-2 untuk masuknya sel inang. Kemudian terdapat nukleokapsid dan kompleks RdRp (*RNA-dependent-RNA polymerase*) untuk replikasi genom dan transkripsi gennya.<sup>16</sup>

SARS-CoV-2 memulai infeksi pada bagian epitel respirasi atau epitel mukosiliar berlapis semu dengan sel-sel bersilia dan diselingi dengan sel goblet termasuk pada bagian laring.<sup>17</sup> Epitel ini merupakan jaringan pertama yang ditemui oleh patogen intraluminal, dan SARS-CoV-2 memulai infeksi pada epitel saluran napas bersilia manusia.<sup>18</sup>

SARS-CoV-2 menggunakan ACE-2 dan TMPRSS-2 sebagai pintu memasuki tubuh manusia. TMPRSS-2 merupakan suatu protease serin yang berfungsi untuk memotong protein *spike*, sehingga memicu fusi membran dan masuknya virus ke dalam sitoplasma<sup>19</sup>, sedangkan ACE-2 akan berikatan pada epitel respirasi bagian laring yang memiliki reseptor ACE-2 pada permukaan luminal epitel saluran napas dan secara khusus terlokalisasi pada membran apikal sel epitel saluran napas bersilia.<sup>18</sup>

Setelah pelepasan RNA virus ke dalam sitoplasma pada sel-sel epitel laring, terjadi translasi di ribosom, ssRNA akan menghasilkan RNA polimerase. RNA polimerase akan melakukan transkripsi dan replikasi untuk membuat komponen struktural virus. Retikulum Endoplasma kasar akan mentransfer struktur virus ke badan golgi untuk pembentukan virus baru. Setelah itu, akan terjadi proses eksositosis melalui vesikel sekretori dan mengeluarkan badai sitokin yang akan melibatkan gejala inflamasi pada laring.<sup>20</sup> Patogenesis dari COVID-19 bisa dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Patogenesis COVID-19.<sup>20</sup>

COVID-19 dapat menyerang bagian laring, walaupun tidak sebanyak bagian pernapasan, yang menyebabkan gejala sesak napas, batuk, hingga penyakit kardiovaskular, gagal hepar akut, gagal ginjal akut, serta gangguan neurologis.<sup>2</sup> Menurut penelitian Naunheim pada tahun 2020, keluhan pada laring yang disebabkan oleh COVID-19, antara lain terkait dengan perubahan suara (60%), gangguan pernapasan (35%), gangguan menelan (30%), sensasi globus (10%), dan nyeri tenggorokan (10%).<sup>10</sup> Bahkan, 24 pasien pasca COVID-19 masih mengalami gejala sisa yang berhubungan dengan laring, seperti masalah suara, saluran napas, dan gangguan menelan yang signifikan. Komplikasi tersebut tidak hanya dialami oleh pasien yang membutuhkan intubasi

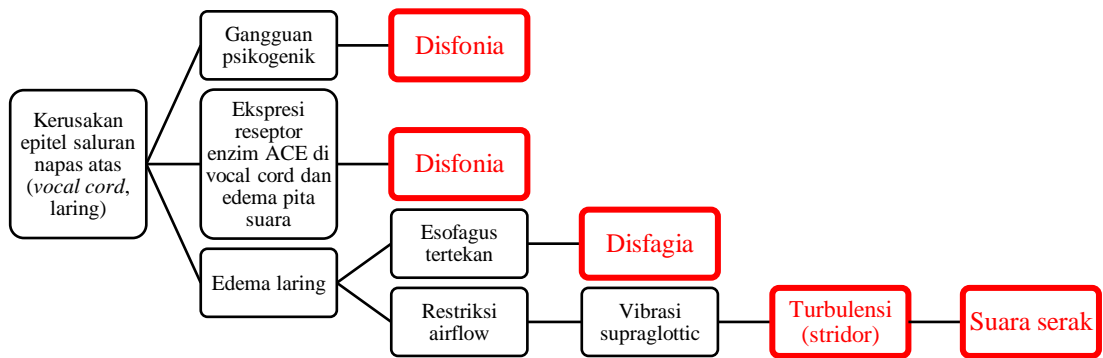
ataupun trakeostomi, namun juga dialami oleh pasien yang tidak membutuhkan intubasi maupun trakeostomi. Komplikasi berupa gangguan gerak lipatan vocal, cedera glotis dini, stenosis subglotis/trakea, dan stenosis glotis posterior ditemukan pada pasien yang memerlukan intubasi endotrakeal, sedangkan pada pasien yang tidak memerlukan intubasi ditemukan disfonia akibat ketegangan otot.<sup>10</sup>

Kerusakan epitel saluran napas atas (*vocal cord*, laring) akan menyebabkan gangguan psikogenik dan peningkatan ekspresi reseptor enzim ACE di *vocal cord* dan edema pita suara yang selanjutnya menimbulkan gejala disfonia. Kerusakan epitel saluran napas juga menyebabkan terjadinya edema laring yang akan membuat esofagus tertekan sehingga terjadi

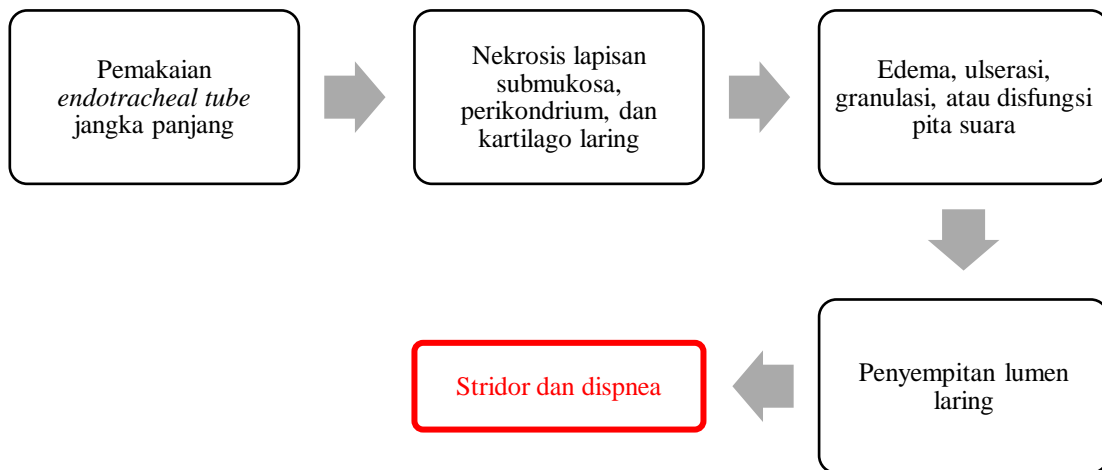
disfagia, dan *restraksi airflow* yang menyebabkan vibrasi suprafloolik dan akhirnya menimbulkan bunyi stridor dan suara serak. Mekanisme yang mengakibatkan gejala pada laring akibat infeksi COVID-19 dapat dilihat pada Gambar 2.

Gejala COVID-19 pada laring juga dapat disebabkan oleh pemakaian *endotracheal tube* jangka lama yang

umumnya terjadi pada kasus COVID-19 gejala berat. Nekrosis lapisan submucosa, perikondrium, dan kartilago laring dapat menyebabkan edema, ulserasi, granulasi, atau disfungsi pita suara yang selanjutnya menyebabkan penyempitan lumen laring, sehingga terdengarlah bunyi stridor dan timbul gejala sesak napas. Mekanisme tersebut dapat dilihat pada Gambar 3.



**Gambar 2** Mekanisme terjadinya gejala pada laring akibat infeksi COVID-19.<sup>21</sup>



**Gambar 3** Mekanisme terjadinya gangguan pada laring setelah intubasi atau Post Trakeostomi.<sup>22</sup>

Gangguan keseimbangan mental emosional dan psikososial jangka panjang, yang disebabkan oleh kecemasan, stres, depresi, pengalaman traumatis, atau gangguan dalam kontak sosial, juga menjadi faktor risiko penting untuk terjadinya gangguan kualitas suara dengan latar belakang psikogenik. Pandemi COVID-19 juga memengaruhi kondisi psikologis seseorang, baik berupa trauma maupun pencetus terjadinya gangguan somatisasi.<sup>21–24</sup>

Penatalaksanaan gangguan laring pada COVID-19 meliputi terapi medikamentosa dan non medikamentosa. Terapi medikamentosa dilakukan dengan pemberian steroid, bronkodilator, penghambat pompa proton, dan antibiotik, yang merupakan terapi untuk gangguan pada laring.<sup>14</sup> Edema pada laring dapat menyebabkan sesak napas, stridor, dan suara serak dimana hal tersebut dapat diatasi dengan penggunaan steroid inhalasi maupun sistemik, serta *racemic epinephrine*.<sup>25–29</sup> Selain itu, terapi non medikamentosa juga bisa dilakukan, meliputi rehabilitasi pernapasan, terapi invasif, dan terapi menelan. Terapi invasif yang dapat dilakukan antara lain, endoskopi stenosis glotis posterior atau subglotis untuk melebarkan laring, trakeostomi, dan reseksi *cricotracheal* bisa dilakukan jika ada indikasi yang sesuai. Terapi menelan juga diindikasikan pada sebagian besar

pasien COVID-19, untuk menentukan tingkat diet disfagia yang memadai, postur tubuh pasien, dan manuver menelan.<sup>1425–29</sup>

## **KESIMPULAN**

Kasus infeksi COVID-19 yang melibatkan laring secara tunggal jarang ditemukan. Namun, lebih dari 50% kasus menunjukkan gejala-gejala yang berkaitan dengan gangguan pada laring. Laring memiliki reseptor terhadap TMPRSS2 dan ACE2. Infeksi COVID-19 pada laring terjadi ketika ACE2 berikatan pada permukaan luminal epitel saluran napas sehingga dapat menyebabkan gejala edema laring, sesak napas, stridor, dan disfonia. Gangguan laring lebih banyak ditemukan pada pasien-pasien yang dilakukan intubasi endotrakeal, berupa gangguan gerak lipatan vokal, cedera glotis, stenosis subglotis/trakea, dan stenosis glotis posterior. Disfonia juga banyak ditemukan sebagai salah satu gejala sisa setelah infeksi COVID-19. Oleh karena itu, komplikasi penyakit laring dari COVID-19 tetap harus diperhatikan dan perlu ditindaklanjuti dengan baik agar tidak memperparah kondisi pasien.

## **KONFLIK KEPENTINGAN**

Penulisan artikel ini tidak terdapat konflik kepentingan.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**



Penulis mengucapkan terima kasih kepada Universitas Kristen Maranatha yang telah menyediakan dukungan finansial dan non finansial dalam penulisan artikel ini.

#### **DAFTAR PUSTAKA**

1. Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al. COVID-19: A Global Challenge with Old History, Epidemiology and Progress So Far. *Molecules*. 2020 Dec;26(1).
2. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. Vol. 51, *Journal of Molecular Histology*. Springer Science and Business Media B.V.; 2020. p. 613–28.
3. Ukwishaka J, Ndayishimiye Y, Destine E, Danwang C, Kirakoya-Samadoulougou F. Global prevalence of coronavirus disease 2019 reinfection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023 Dec 1;23(1).
4. Jackson CB, Farzan M, Chen B, Choe H. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2022;23(1):3–20.
5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8.
6. Mulay A, Konda B, Garcia GJ, Yao C, Beil S, Villalba JM, et al. SARS-CoV-2 infection of primary human lung epithelium for COVID-19 modeling and drug discovery. *Cell Rep*. 2021 May;35(5):109055.
7. Suárez-Quintanilla J, Fernández Cabrera A, Sharma S. Anatomy, Head and Neck: Larynx. In *Treasure Island (FL)*; 2023.
8. Thibeault SL, Rees L, Pazmany L, Birchall MA. At the crossroads: Mucosal immunology of the larynx. Vol. 2, *Mucosal Immunology*. 2009. p. 122–8.
9. Jetté M. Toward an Understanding of the Pathophysiology of Chronic Laryngitis. *Perspect ASHA Spec Interest Groups*. 2016 Mar 31;1(3):14–25.
10. Naunheim MR, Zhou AS, Puka E, Franco RAJ, Carroll TL, Teng SE, et al. Laryngeal complications of COVID-19. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2020 Dec;5(6):1117–24.
11. Sánchez-Burbano NA, Valderrama-Penagos JX, Serrano-García NJ, Morales-Rubio LJ, Hernández-Alarcón VJ, Bernal-Trujillo GL. Laryngeal manifestations of COVID-

19. Acta de Otorrinolaringología CCC. 2023;51(2):107–15.
12. El-Anwar MW, Elzayat S, Fouad YA. ENT manifestation in COVID-19 patients. *Auris Nasus Larynx*. 2020 Aug;47(4):559–64.
13. Alejandra Falduti C, Eugenia M. A Study on the Prevalence of Laryngeal Injuries and Dysphagia in Critically Ill Tracheostomized Patients due to COVID-19. *Revista Americana de Medicina Respiratoria* [Internet]. 2022;22. Available from: <https://doi.org/10.56538/ZGLX3121>.
14. Neevel AJ, Smith JD, Morrison RJ, Hogikyan ND, Kupfer RA, Stein AP. Postacute COVID-19 Laryngeal Injury and Dysfunction. *OTO Open*. 2021;5(3):2473974X211041040.
15. Dong H, Zhou M, Che D, Zhang H, Bodom A. Analysis of COVID-19 Name Varieties in Chinese Mass and Social Media. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep;18(18).
16. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. *PLoS Pathog*. 2020 Aug;16(8):e1008762.
17. Martines RB, Ritter JM, Matkovic E, Gary J, Bollweg BC, Bullock H, et al. Pathology and Pathogenesis of SARS-CoV-2 Associated with Fatal Coronavirus Disease, United States. *Emerg Infect Dis*. 2020 Sep;26(9):2005–15.
18. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol*. 2005 Dec;79(24):15511–24.
19. Guo W, Porter LM, Crozier TW, Coates M, Jha A, McKie M, et al. Topical TMPRSS2 inhibition prevents SARS-CoV-2 infection in differentiated human airway cultures. *Life Sci Alliance*. 2022 Apr;5(4).
20. Bergmann CC, Silverman RH. COVID-19: Coronavirus replication, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Cleve Clin J Med*. 2020 Jun;87(6):321–7.
21. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. *Postgrad Med J*. 2021;97(1147):312–20.
22. AK AK, Cascella M. Post Intubation Laryngeal Edema. In *Treasure Island (FL)*; 2023.
23. Buselli R, Corsi M, Necciari G, Pistolesi P, Baldanzi S, Chiumiento M, et al. Sudden and persistent

- dysphonia within the framework of COVID-19: The case report of a nurse. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100160.
24. Ayari S, Aubertin G, Girschig H, Van Den Abbeele T, Mondain M. Pathophysiology and diagnostic approach to laryngomalacia in infants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2012;129(5):257–63.
25. Asaoka M, Chubachi S, Yamada Y, Fukunaga K. A rare case of COVID-19 infection with laryngeal involvement. *BMJ Case Rep*. 2021 Jun;14(6).
26. Voisin N, Tringali S, Fieux M. Laryngeal dyspnoea and COVID-19. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2021 Oct;138(5):415–6.
27. McGrath BA, Wallace S, Goswamy J. Laryngeal oedema associated with COVID-19 complicating airway management. Vol. 75, *Anaesthesia*. England; 2020. p. 972.
28. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues. *Cell*. 2020 May;181(5):1016-1035.e19.
29. Shrestha S, Shin Y, Sostin O V, Pinkhasova P, Chronakos J. Upper Airway Complications in COVID-19: A Case Series. Vol. 15, *Cureus*. United States; 2023. p. e37163.