lek. dent. Juliusz Rafałowicz

Zmiany patologiczne zlokalizowane w jamie ustnej, po przebytej infekcji SARS-CoV-2

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Leopold Wagner

Zakład Propedeutyki i Profilaktyki Stomatologicznej

Wydział Lekarsko Dentystyczny

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2026 r.

Słowa kluczowe:

Covid-19, SARS-CoV-2, Post-COVID-19 w obrębie błony śluzowej, języka i ślinianek, suchość jamy ustnej, zmiany pęcherzykowe; owrzodzenia, nawracające owrzodzenia, przebarwienia, zapalenie błony śluzowej, enantema, zanikowe zapalenie warg, kandydoza, zmiany aftopodobne, zmiana pigmentacji błony śluzowej, zmiany krwotoczne, rumień, krwawienia samoistne, powiększone brodawki grzybowate, depapilacja, język truskawkowy i geograficzny, zmiany naczyniowe i opryszczkowe, obrzęk, nadżerki, zmiany guzkowe i martwicze, ektazja, zapalenia gruczołów ślinowych, zespół Sjogrena, nowotwory oraz leczenie.

Keywords:

COVID-19, SARS-CoV-2, Post-COVID-19 manifestations in the oral mucosa, tongue, and salivary glands, dry mouth, vesicular lesions, ulcers, recurrent ulcers, discoloration, mucositis, enanthema, atrophic cheilitis, candidiasis, aphthous-like lesions, changes in mucosal pigmentation, hemorrhagic lesions, erythema, spontaneous bleeding, enlarged fungiform papillae, depapillation, strawberry tongue, geographic tongue, vascular and herpetic lesions, edema, erosions, nodular and necrotic lesions, ectasia, sialadenitis, Sjogren's syndrome, neoplasms, treatment.

Składam szczególne podziękowania
Panu Promotorowi dr hab. n. med. Leopoldowi Wagner
za nieocenioną pomoc i wsparcie w przygotowaniu pracy.
Pracę doktorską dedykuję moim Rodzicom i Siostrze.

Wykaz publikacji stanowiących pracę doktorską;

WARSZAWSKI
UNIWERSYTET
MEDYCZNY

BIBLIOTEKA UCZELNIANA

Nr referencyjny
BIBG/Punktacja/348/2026/KK

Warszawa, 02.07.2026

Sz. Pan
Lek. stom. Juliusz Rafałowicz
Zakład Propedeutyki
i Profilaktyki Stomatologicznej

ANALIZA BIBLIOMETRYCZNA CAŁOKSZTAŁTU DOROBKU PUBLIKACYJNEGO
PANA JULIUSZA RAFAŁOWICZA,
W POSTĘPOWANIU O NADANIE STOPNIA NAUKOWEGO DOKTORA

LP	OPIS	IF	MNiSW	NAJWYŻSZY KWARTYL*
I. Artykuły opublikowane w czasopismach naukowych lub w recenzowanych materiałach z konferencji międzynarodowych ujętych w aktualnym wykazie MNiSW [1].				
1	Rafałowicz B, Wagner L, Rafałowicz J. Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases. European Journal of Dentistry. 2022;16(2):458-463. *Rodzaj pracy: opis przypadku*	-	100	-
2	Rafałowicz J, Wagner L, Rafałowicz B. Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study. Dental and Medical Problems. 2025;62(4):619-626. *Rodzaj pracy: praca oryginalna*	4,300	70	Q1
3	Rafałowicz J, Wagner L, Rafałowicz B. The effect of infection SARS-COV-2 on the condition of the salivary glands – A retrospective study. Open Dentistry Journal. 2025;19:1-9. *Rodzaj pracy: praca oryginalna*	0,900	70	Q4
	Łącznie:	5,200	240	-
II. Artykuły opublikowane przed 1.01.2019 r. w czasopismach ujętych w wykazie czasopism MNiSW z dnia 25.01.2017 r., o ile czasopismo uzyskało co najmniej 10 pkt.				
	Łącznie:	-	-	-
III. Pozostałe artykuły.				
	Łącznie:	-	-	-
	Łącznie (cz. I-III):	5,200	240	-

ul. Żwirki i Wigury 63
02-091 Warszawa
biblioteka.wum.edu.pl

tel.: 22 116 60 11
biblioteka@wum.edu.pl

Spis treści

1. Spis Tabel 7
2. Wykaz stosowanych skrótów 8
3. Streszczenie w języku polskim 9
4. Streszczenie w języku angielskim 15
5. Wstęp 21
6. Cel pracy 29
7. Kopie opublikowanych prac 40
   a. Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases 40
   b. Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study 46
   c. The Effect of Infection SARS-COV-2 on the Condition of the Salivary Glands - A Retrospective Study 53
8. Podsumowanie i wnioski 62
9. Piśmiennictwo 65
10. Opinia Komisji Bioetycznej 74
11. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji określające indywidualny wkład każdego z nich w ich powstanie 76

1. Spis tabel.

1. Tabela I. Lista badań medycznych pacjentów objętych programem badawczym.

2. Wykaz stosowanych skrótów:

- ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) - enzym konwertujący angiotensynę 2
- CARE (CAse REport guidelines) - wytyczne dotyczące opisu przypadków
- CODS (Clinical Oral Dryness Score) - kliniczna skala oceny suchości jamy ustnej
- COVID-19 (coronavirus disease 2019) - choroba spowodowana przez wirusa SARS-CoV-2
- CRP (C-reactive protein) - białko C-reaktywne
- DNA (deoxyribonucleic acid) - kwas deoksyrybonukleinowy
- LC (long covid) - długi covid / zespół stan pokowidowy
- NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia
- OPG/OPT ortopantomogram
- PCS (Post-COVID-19 syndrome) - zespół pokowidowy
- POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc
- RNA (Ribonucleic Acid) - kwas rybonukleinowy
- RTG - zdjęcie radiologiczne
- RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) - reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkryptazą
- SAGER (Sex and Gender Equity in Research) - wytyczne dotyczące równości płciowej w badaniach naukowych
- SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) - koronawirus ciężkiego ostrego zespołu oddechowego
- STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) - wytyczne dotyczące raportowania badań obserwacyjnych w epidemiologii
- TK - tomografia komputerowa
- TMPRSS2 (transmembrane serine protease 2) - przezbłonowa proteaza serynowa 2
- TNF (Tumor necrosisn factor) - czynnik martwicy nowotworów
- USG - ultrasonografia
- VAS (Visual Analogue Scale) - Wizualna skala analogowa
- WHO (World Health Organization) - Światowa Organizacja Zdrowia

3. Streszczenie w języku polskim

Wprowadzenie

Tematem dysertacji są „Zmiany patologiczne zlokalizowane w jamie ustnej, po przebytej infekcji SARS-CoV-2" (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), obejmujące błonę śluzową jamy ustnej, język i duże gruczoły ślinowe, w grupie pacjentów, w wieku 20-40 lat. Aktualnie wiemy, że u pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2 może rozwinąć się tzw. LC (long covid), który jest schorzeniem wielonarządowym. Manifestacja post COVID w jamie ustnej obejmuje zmiany patologiczne zlokalizowane na czerwieni wargowej, błonie śluzowej, podniebieniu twardym i miękkim, języku, dnie jamy ustnej, w małych i dużych gruczołach ślinowych.

Przeprowadzone w ramach pracy doktorskiej trzy spójne badania miały na celu uzupełnić lukę w wiedzy dotyczącą rodzaju, częstości występowania, obrazu klinicznego oraz czasu utrzymywania się zmian patologicznych w obrębie jamy ustnej, języka i gruczołów ślinowych u pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2. Zaś ich szczegółowy opis został przedstawiony w trzech opublikowanych artykułach. W początkowym okresie pandemii, ze względu na dominujący obraz ostrej infekcji układu oddechowego, uwaga badaczy skupiała się przede wszystkim na objawach ogólnoustrojowych COVID-19 (coronavirus disease 2019). W kolejnych latach jama ustna zaczęła zyskiwać coraz większe znaczenie jako potencjalne miejsce wnikania, replikacji oraz rezerwuar wirusa SARS-CoV-2. To właśnie te obserwacje stały się inspiracją do podjęcia badań nad zmianami patologicznymi występującymi w obrębie jamy ustnej po przebytej infekcji COVID-19. Zgodnie z rekomendacją WHO (World Health Organization) - objawami ustnymi COVID-19 są utrata smaku i kserostomia, w niniejszej pracy skoncentrowano się głównie na zmianach zlokalizowanych na błonie śluzowej jamy ustnej, języku i w dużych gruczołach ślinowych.

Cel

Celem przeprowadzonego cyklu badań retrospektywnych była identyfikacja oraz ocena częstości występowania różnorodnych zmian patologicznych w obrębie jamy ustnej u pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2, oraz czas ich utrzymywania się w zależności od zastosowanej terapii lub bez leczenia.

Badanie obejmowało następujące cele szczegółowe:

1. Zidentyfikowanie zmian patologicznych po przebytej infekcji.
2. Ocena patologii języka po przebytej infekcji ich charakterystyka kliniczna, dynamika oraz wpływ zastosowanej terapii lub jej braku na czas utrzymywania się.
3. Identyfikacja patologii ślinianek - ocena wpływu użytej terapii na regresję zmian w porównaniu do przypadków bez zastosowanego leczenia.

Metody

Przeanalizowano dokumentację medyczną 1256 pacjentów leczonych w Stomatologii Rafałowicz, w okresie od stycznia 2020 r do grudnia 2023 r., którzy przebyli infekcję SARS-CoV-2, potwierdzoną testem RT-PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją). Na jej podstawie przeprowadzono cykl badań retrospektywnych oceniających częstość występowania zmian patologicznych w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, języka i ślinianek. Przedstawiono proste metody terapeutyczne i zalecenia w zakresie wzmożonej higieny jamy ustnej, które skróciły czas powrotu do zdrowia.

Wybierając dokumentację do realizacji poszczególnych celów badania, kierowano się identyfikacją zmian oraz kryteriami włączenia i wyłączenia, z uwzględnieniem wytycznych równości płci, zawartych w SAGER (Sex and Gender Equity in Research), zgodnie z wytycznymi STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) oraz wykorzystano listę kontrolną CARE (CARE checklist).

Dokumentację przeszukano używając następujących haseł: „SARS-CoV-2”, „RT- PCR”, „zespół post-COVID-19”, „suchość jamy ustnej”, „zmiany pęcherzykowe”, „nawracające owrzodzenia”, „przebarwienia”, „zapalenie błony śluzowej”, „enantema”, „zanikowe zapalenie warg”, „kandydoza”, „zmiany aftopodobne”, „krosty”, „zmiana pigmentacji błony śluzowej”, „zapalenie warg”, „leukoplakia”, „zmiany krwotoczne”, „rumień”, „krwawienia samoistne”, „powiększone brodawki grzybowate”, „depapilacja”, „język truskawkowy i geograficzny”, „zmiany naczyniowe i opryszczkowe”, „obrzęk”, „owrzodzenia”, „nadżerki”, „zmiany guzkowe i martwicze”, „ektazja”, „zapalenia gruczołów ślinowych”, „zespół Sjogrena”, „nowotwory” oraz „leczenie”.

W pierwszej części badania do identyfikacji zmian patologicznych w jamie ustnej, wykorzystano dokumentację medyczną 640 kobiet i 616 mężczyzn. Określono ich

częstość oraz przedstawiono metody terapeutyczne zastosowane w warunkach gabinetu stomatologicznego.

W części drugiej poddano analizie dokumentację 254 kobiet i 172 mężczyzn, u których rozpoznano zmiany na języku.

Do trzeciej części badania wyselekcjonowano dokumentację 86 kobiet i 52 mężczyzn, u których zidentyfikowano patologie w obrębie gruczołów ślinowych.

Analizując dokumentację medyczną zwracano szczególną uwagę na obecność zmian na błonie śluzowej, języku i gruczołach ślinowych oraz zastosowane leczenie. Okresowe badania kontrolne pozwoliły określić zmienność i czas trwania zmian, w zależności od terapii lub jej braku.

Wyniki

Przeprowadzone badanie obserwacyjne retrospektywne 1256 pacjentów dowodzi, iż LC w jamie ustnej dotyczy 68% pacjentów.

Częstość występowania zmian:

- na błonie śluzowej od 12,5% zanikowe zapalenia warg do 60% zaburzenie wydzielania śliny.
- na języku od 3,75% przy zmianach martwiczych do 94,36% powiększenie brodawek grzybowatych.
- w śliniankach 3,62% zmiany nowotworowe do 43,47% przy kserostomii.

Zidentyfikowano następujące objawy PCS (Post-COVID-19 syndrome) w jamie ustnej: kserostomię, zmiany pęcherzykowe, nawracające owrzodzenia, przebarwienia, zapalenie błony śluzowej, enantemę, zanikowe zapalenie warg, grzybicę, zmiany aftopodobne, depapilacje języka, zmiany pigmentacji błony śluzowej, zapalenie warg, zmiany krwotoczne, obrzęk, rumień i krwawienia samoistne. U 32% stwierdzono zmiany zabarwienia, owrzodzenia i zmiany krwotoczne zlokalizowane w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, w 29,69% grzybicę języka, w 25,79% zmiany aftopodobne, a w 12,5% zanikowe zapalenie warg, 60% zgłosiło zaburzenia wydzielania śliny, które u 6,68%, utrzymywało się do 4 miesięcy, po ustąpienia objawów ogólnoustrojowych. Zmiany aftopodobne i małe owrzodzenia, po zastosowaniu biostymulacji laserowej uległy wygojeniu po 4-5 zabiegach. Najdłużej utrzymywała się zmiana aftopodobna, zlokalizowana na podniebieniu twardym, przez 192 dni od ustąpienia fazy ostrej COVID-19. Zmiany grzybicopodobne ustąpiły po 10 dniach używania miejscowego Nystatyny. W przypadku pacjentów z zaburzeniem wydzielania śliny zastosowano przez 14 dni

preparaty pobudzające wydzielanie śliny, co pozwoliło na uzyskanie poprawy. 25 % pacjentów obciążonych zmianami krwotocznymi i koinfekcjami grzybiczymi skierowano na leczenie specjalistyczne.

Zaobserwowano u 36% samoistne ustąpienie zmian patologicznych po 3 tygodniach obserwacji i zaleceń wzmożonego reżimu higienicznego. Wdrożona terapia ogólna i miejscowa oraz wzmożona higiena jamy ustnej, skróciły czas trwania PCS o 50%. W przeprowadzonym badaniu retrospektywnym zidentyfikowano 13 patologii zlokalizowanych na języku: powiększenie brodawek grzybowatych (u 189 kobiet i 213 mężczyzn), język truskawkowy (u 143 kobiet i 65 mężczyzn), i geograficzny (u 65 kobiet i 124 mężczyzn), ogniska depapilacji (u 143 kobiet i 65 mężczyzn), zmiany naczyniowe (u 102 kobiet i 46 mężczyzn), aftowe (u 84 kobiet i 58 mężczyzn), guzkowe (u 3 kobiet i 19 mężczyzn), martwicze (u 9 kobiet i 5 mężczyzn) i opryszczkowe (u 20 kobiet i 49 mężczyzn,), kandydozę (u 89 kobiet i 38 mężczyzn), obrzęk (u 30 kobiet i 52 mężczyzn), owrzodzenia (u 38 kobiet i 30 mężczyzn) i nadżerki (u 32 kobiet i 16 mężczyzn), u 2 pacjentów zdiagnozowano zmiany nowotworowe. Najdłużej utrzymywał się język geograficzny do 1080 dni, najkrócej erozje do 21 dni. Zmiany leczone utrzymywały się średnio od 5 do 180 dni, a nieleczone od 7 do 1080 dni.

W obrębie gruczołów ślinowych stwierdzono występowanie kserostomii (u 47 kobiet i 13 mężczyzn), ektazji (u 29 kobiet i 12 mężczyzn), stanów zapalnych gruczołów ślinowych (u 8 kobiet i 6 mężczyzny), nawracającego zapalenia ślinianek (u 6 kobiet i 3 mężczyzny), zespołu Sjogrena (u 8 kobiet i 1 mężczyzny) oraz nowotworów (u 3 kobiet i 2 mężczyzn). Istotność statystyczna $\alpha < 0,05$ była w przypadku suchości jamy ustnej, ektazji i zapalenia ślinianek. Kserostomia wystąpiła u 42 pacjentów, 3-4 dni przed pojawieniem się ogólnych objawów zakażenia SARS-CoV-2, u 18 pacjentów zaobserwowano ją około 3 miesięcy po wystąpieniu objawów ogólnoustrojowych. U 37 chorych stwierdzono łagodną suchość jamy ustnej (VAS (Visual Analogue Scale) = 1-3), u 17 umiarkowaną (VAS = 4-7), a u 6 ciężką (VAS = 8-10). U 7 pacjentów kserostomia utrzymywała się okresowo przez okres do 36 miesięcy. Czas utrzymywania się po terapii podstawowej wynosił od 7 do 14 dni. U 24 pacjentów poddanych jedynie obserwacji, utrzymywała się od 14 do 1080 dni. Zaburzenie wydzielania śliny w grupie młodych pacjentów powodowało upośledzenie przyjmowania pokarmów i mowy, co wpłynęło na dysfunkcję stanu zdrowia psychicznego. Ektazja przewodów ślinowych dotyczyła 53,65% ślinianek przyusznych, 31,7% ślinianek podjęzykowych i 14,63% ślinianek podżuchwowych. Po leczeniu obrzęk

utrzymywał się od 5 do 14 dni, a przypadku tylko obserwacji od 7 do 1080 dni. U 18,84% pacjentów obrzęk ślinianek ustąpił samoistnie w ciągu 7 dni. Zapalenie ślinianek po leczeniu utrzymywało się od 7 do 28 dni, a bez leczenia od 10 do 360 dni. Nawracające zapalenie ślinianek utrzymywało się od 28 do 120 dni po terapii i od 180 do 1080 dni bez leczenia. Jednostronne zmiany w obrębie ślinianek stwierdzono w 27,53% przypadków. Nowotwór ślinianki stwierdzono u 5 pacjentów, których skierowano na leczenie onkologiczne.

Przeprowadzona analiza dokumentacji medycznej pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2 wskazuje, iż każdy przypadek charakteryzuje się indywidualnym przebiegiem oraz odmiennymi objawami ogólnymi i miejscowymi. Zidentyfikowane zmiany patologiczne w jamie ustnej po przebytej infekcji SARS-CoV-2 częściej występowały u kobiet, zlokalizowane jednostronnie, od 3 do 5 zmian jednocześnie, w 20% miały charakter nawracający. Zastosowane terapie w ramach rozpoznanych schorzeń przyniosły skrócenie czasu choroby o 50%, co ma istotne znaczenie zdrowia psychicznego pacjenta. Przypadki metaplazji nowotworowej w grupie młodych pacjentów, wskazują na konieczność dalszych badań w tym zakresie oraz zwrócenie szczególnej uwagi na wnikliwe badanie wewnątrzustne wszystkich pacjentów po przebytej infekcji.

Wnioski

Przeprowadzone badania retrospektywne, opisujące objawy kliniczne PCS w jamie ustnej i wczesne metody terapeutyczne, wskazują na złożoność tego zjawiska. Każdy przypadek charakteryzuje się odmiennymi objawami ogólnoustrojowymi jak i miejscowymi, zlokalizowanymi w jamie ustnej. W przypadku pacjentów z utrzymującymi się lub nawracającymi objawami PCS w jamie ustnej, należy zwrócić uwagę personelu medycznego na wdrożenie kompleksowej diagnostyki i podjęcia szybkiej interwencji terapeutycznej, w celu zapobiegania powikłaniom.

1. Jeśli obserwuje się zmiany o zróżnicowanym nasileniu lub charakterze to pacjenta należy skierować do ośrodka specjalistycznego. Takie postępowanie umożliwia właściwe różnicowanie patologii oraz identyfikację przypadków wymagających interwencji ukierunkowanej.
2. Podejrzenie metaplazji nowotworowej wymaga szybkiego skierowania pacjenta na leczenie onkologiczne. Wcześnie rozpoznane i leczone zmiany onkologiczne dają pacjentom szansę na skuteczną terapię.

3. Wystąpienie powikłań nowotworowych wskazuje na konieczność przeprowadzenia wnikliwego badania wewnątrzustnego wszystkich pacjentów podających w wywiadzie przebytą infekcję SARS-CoV-2.
4. Ponieważ objawy PCS w jamie ustnej utrzymują się przez długi czas wskazane byłoby przeprowadzenie długoterminowych badań prospektywnych, uwzględniających możliwy wpływ szczepień i terapii stosowanych w leczeniu COVID-19 na częstość, nasilenie i utrzymywanie się patologii.
5. Przeprowadzone badanie retrospektywne, które w istotnym stopniu wypełnia istniejącą lukę w wiedzy, powinno zostać w przyszłości uzupełnione o dalsze badania. Rozszerzenie zakresu badań pozwoli na pełniejsze zrozumienie obserwowanych zjawisk oraz zwiększy wiarygodność formułowanych wniosków.

Konkluzja

Przeprowadzone badanie retrospektywne poszerza wiedzę na temat PCS w jamie ustnej. Przedstawione proste metody terapeutyczne i zalecenia higieniczne, skracają czas choroby, często prowadząc do samoistnego ustąpienia objawów. W przypadku, gdy pacjent wymaga leczenia specjalistycznego podjęcie wczesnego leczenia zmniejsza ryzyko powikłań. Niezbędne są dalsze badania w celu wypracowania strategii diagnostycznych i terapeutycznych w PCS zlokalizowanym w jamie ustnej. Badanie wymaga kontynuacji, ponieważ nowe warianty koronawirusa przynoszą nowe objawy w jamie ustnej. Przeprowadzone badanie retrospektywne, w istotnym stopniu wypełnia istniejącą lukę w wiedzy, w tym obszarze.

Wchodzący w skład niniejszej rozprawy przegląd piśmiennictwa wykazał, że zmiany patologiczne zlokalizowane w jamie ustnej są częstym objawem post COVID.

4. Streszczenie w języku angielskim

Introduction

The topic of this dissertation is "Pathological changes located in the oral cavity after SARS-CoV-2 infection", involving the oral mucosa, tongue, and major salivary glands in a group of patients aged 20-40. It is currently known that patients who have recovered from SARS-CoV-2 infection may develop long COVID, which is a multisystem disorder. Post-COVID manifestations in the oral cavity include pathological changes located on the vermilion border, mucosa, hard and soft palate, tongue, floor of the mouth, and minor and major salivary glands.

The three interrelated studies conducted as part of this doctoral dissertation aimed to fill the knowledge gap regarding the type, incidence, clinical presentation, and duration of pathological changes within the oral cavity, tongue, and salivary glands in patients after SARS-CoV-2 infection. A detailed description of these findings is presented in three published articles. During the initial period of the pandemic, due to the predominant clinical presentation of acute respiratory infection, researchers focused primarily on the systemic symptoms of COVID-19. In subsequent years, the oral cavity gained increasing recognition as a potential site of entry, replication, and a reservoir for the SARS-CoV-2 virus. These observations inspired research into the pathological changes occurring in the oral cavity following COVID-19 infection.

Although the WHO identifies taste loss and xerostomia as oral symptoms of COVID- 19, this dissertation focuses primarily on lesions located on the oral mucosa, tongue, and major salivary glands.

Objective

The aim of this retrospective series of studies was to identify and assess the prevalence and duration of various oral pathological changes in patients after SARS- CoV-2 infection, depending on the treatment administered or the absence of treatment.

The study included the following specific objectives:

1. To identify pathological lesions following the infection.
2. To assess tongue pathology following the infection, including its clinical characteristics, dynamics, and the impact of treatment or lack thereof on its duration.
3. To identify salivary gland pathology and assess the impact of the administered therapy on lesion regression compared to untreated cases.

Methods

The medical records of 1,256 patients treated at Rafałowicz Stomatologia between January 2020 and December 2023, who had a SARS-CoV-2 infection confirmed by RT-PCR testing, were analyzed. Based on these records, a series of retrospective studies were conducted to assess the prevalence of pathological lesions in the oral mucosa, tongue, and salivary glands. Simple therapeutic methods and recommendations for enhanced oral hygiene that shortened recovery time were presented.

The selection of records for each study objective was guided by lesion identification and specific inclusion and exclusion criteria, taking into account the SAGER (Sex and Gender Equity in Research) guidelines, in accordance with the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) statement, and utilizing the CARE checklist.

The records were searched using the following terms: "SARS-CoV-2", "RT-PCR", "post-COVID-19 syndrome", "dry mouth", "vesicular lesions", "recurrent ulcers", "discoloration", "mucositis", "enanthema", "atrophic cheilitis", "candidiasis", "aphthous lesions", "pustules", "changes in mucosal pigmentation", "cheilitis", "leukoplakia", "hemorrhagic lesions", "erythema", "spontaneous bleeding", "enlarged fungiform papillae", "depapillation", "strawberry tongue", "geographic tongue", "vascular lesions", "herpetic lesions", "edema", "ulcers", "erosions", "nodular lesions", "necrotic lesions", "ectasia", "sialadenitis", "Sjogren's syndrome", "neoplasms", and "treatment".

In the first part of the study, medical records of 640 women and 616 men were used to identify pathological changes in the oral cavity. Their prevalence was determined, and the therapeutic methods applied in a dental office setting were presented.

The second part of the study analyzed the records of 254 women and 172 men diagnosed with tongue lesions.

The third part of the study selected the records of 86 women and 52 men diagnosed with salivary gland pathologies.

During the analysis of the medical records, particular attention was paid to the presence of lesions on the mucosa, tongue, and salivary glands, as well as the treatment administered. Periodic follow-up examinations allowed for the determination of the clinical variability and duration of the lesions, depending on the treatment administered or the absence thereof.

Results

A retrospective observational study of 1,256 patients demonstrates that oral Long COVID affects 68% of patients.

The prevalence of lesions was as follows:

- Oral mucosa: ranging from 12.5% for atrophic cheilitis to 60.0% for salivary dysfunction.
- Tongue: ranging from 3.75% for necrotic lesions to 94.36% for enlarged fungiform papillae.
- Salivary glands: ranging from 3.62% for neoplastic lesions to 43.47% for xerostomia.

The following oral PCS manifestations were identified: xerostomia, vesicular lesions, recurrent ulcers, discoloration, mucositis, enanthema, atrophic cheilitis, candidiasis, aphthous-like lesions, tongue depapillation, changes in mucosal pigmentation, cheilitis, hemorrhagic lesions, edema, erythema, and spontaneous bleeding. Mucosal discoloration, ulcerations, and hemorrhagic lesions were observed in 32.0% of patients, tongue candidiasis in 29.69%, aphthous-like lesions in 25.79%, and atrophic cheilitis in 12.5%. Salivary disorders were reported by 60.0% of patients; in 6.68% of these cases, the dysfunction persisted for up to 4 months after the resolution of systemic symptoms.

Aphthous lesions and minor ulcers healed after 4-5 sessions of laser biostimulation. The longest-persisting lesion was an aphthous ulcer located on the hard palate, which lasted for 192 days after the acute phase of COVID-19 subsided. Fungal-like lesions resolved after 10 days of topical Nystatin therapy. In patients with salivary dysfunction, sialagogues were administered for 14 days, resulting in clinical improvement. Twenty-five percent of patients presenting with hemorrhagic lesions and fungal co-infections were referred for specialist treatment. Spontaneous resolution of pathological lesions was observed in 36.0% of patients after 3 weeks of monitoring combined with an enhanced oral hygiene regimen. Overall, the implementation of systemic and local therapies, alongside rigorous oral hygiene, reduced the duration of PCS symptoms by 50%.

The retrospective analysis identified 13 distinct tongue pathologies: enlarged fungiform papillae (189 women, 213 men), strawberry tongue (143 women, 65 men), geographic tongue (65 women, 124 men), depapillation foci (143 women, 65 men), vascular lesions (102 women, 46 men), aphthous lesions (84 women, 58 men), nodular lesions (3 women, 19 men), necrotic lesions (9 women, 5 men), herpetic lesions

(20 women, 49 men), candidiasis (89 women, 38 men), edema (30 women, 52 men), ulcers (38 women, 30 men), and erosions (32 women, 16 men); additionally, neoplastic lesions were diagnosed in 2 patients. Geographic tongue exhibited the longest duration (up to 1,080 days), while erosions had the shortest (up to 21 days). Treated lesions persisted on average from 5 to 180 days, whereas untreated lesions lasted from 7 to 1,080 days.

In the salivary glands, xerostomia (47 women, 13 men), ectasia (29 women, 12 men), sialadenitis, Sialadenitis (8 women, 6 man), Recurrent Sialadenitis (6 women, 3 man), Sjogren's syndrome (8 women, 1 man), and neoplasms (3 women, 2 men) were observed. Statistical significance ($\alpha < 0.05$) was found for dry mouth, ectasia, and sialadenitis. Xerostomia occurred in 42 patients 3-4 days before the onset of systemic symptoms of SARS-CoV-2 infection, whereas in 18 patients, it manifested approximately 3 months after the onset of systemic symptoms. Mild dry mouth was reported by 37 patients (VAS = 1-3), moderate by 17 (VAS = 4-7), and severe by 6 (VAS = 8-10). In 7 patients, xerostomia persisted intermittently for up to 36 months. The duration of symptoms following primary therapy ranged from 7 to 14 days, while in 24 patients undergoing observation only, it lasted from 14 to 1,080 days.

Salivary dysfunction in this young patient cohort caused impairment in food intake and speech, which negatively impacted their mental health status. Salivary duct ectasia affected 53.65% of the parotid glands, 31.7% of the sublingual glands, and 14.63% of the submandibular glands. Following treatment, swelling persisted for 5 to 14 days, compared to 7 to 1,080 days in the observation-only group. In 18.84% of patients, salivary gland swelling resolved spontaneously within 7 days. Sialadenitis lasted for 7 to 28 days after treatment and 10 to 360 days without treatment. Recurrent sialadenitis persisted for 28 to 120 days post-therapy and 180 to 1,080 days without treatment. Unilateral salivary gland lesions were found in 27.53% of cases. Salivary gland neoplasms were diagnosed in 5 patients, all of whom were referred for oncological treatment.

The analysis of medical records of patients after SARS-CoV-2 infection indicates that each case is characterized by an individual course with distinct systemic and local symptoms. The identified oral lesions following SARS-CoV-2 infection were more prevalent in women, unilaterally localized, presenting with 3 to 5 lesions simultaneously, and recurrent in 20.0% of cases. The therapies implemented for the diagnosed conditions resulted in a 50% reduction in disease duration, which is of significant importance for the

patients' mental health. Cases of neoplastic metaplasia in the young patient group highlight the necessity for further research in this field and emphasize the need for a thorough intraoral examination of all patients following the infection.

Conclusions

Retrospective studies describing the clinical manifestations of oral PCS and early therapeutic approaches indicate the high complexity of this phenomenon. Each case is characterized by distinct systemic and local symptoms located within the oral cavity. For patients presenting with persistent or recurrent symptoms of oral PCS, medical personnel must implement comprehensive diagnostics and initiate prompt therapeutic intervention to prevent potential complications.

1. If lesions of varying severity or nature are observed, the patient should be referred to a specialist center. This approach allows for the proper differentiation of the pathology and the identification of cases requiring targeted intervention.
2. Suspected neoplastic metaplasia requires prompt referral for oncological management. Early diagnosis and treatment of neoplastic lesions offer patients the best chance for successful therapy.
3. The occurrence of neoplastic complications highlights the necessity for a thorough intraoral examination of all patients with a history of SARS-CoV-2 infection.
4. Because oral PCS symptoms can persist for a long time, long-term prospective studies are advisable to evaluate the potential impact of vaccinations and COVID-19 therapies on the prevalence, severity, and persistence of these pathologies.
5. This retrospective study, which significantly addresses the existing knowledge gap, should be supplemented with further research in the future. Expanding the scope of future studies will allow for a more comprehensive understanding of the observed phenomena and increase the validity of the conclusions drawn.

Summary

This retrospective study expands the current knowledge of oral PCS. The simple therapeutic approaches and hygiene recommendations presented herein shorten disease duration, frequently leading to the spontaneous resolution of symptoms. In cases where patients require specialized care, timely intervention significantly reduces the risk of complications. Further research remains essential to establish comprehensive diagnostic and therapeutic strategies for oral PCS. Continued investigation is warranted, particularly

as emerging coronavirus variants may give rise to novel oral manifestations. This retrospective study substantially addresses the existing knowledge gap in this field. Furthermore, the literature review included in this dissertation demonstrates that pathological lesions located within the oral cavity represent a common manifestation of post-COVID syndrome.

5. Wstęp

COVID-19 jest nową chorobą zakaźną, która w krótkim czasie rozprzestrzeniła się na Ziemi pozbawiając życia miliony istnień ludzkich. W początkowym okresie pandemii, ze względu na ostrą infekcję układu oddechowego skupiano się na objawach ogólnoustrojowych. W dostępnej literaturze pojawiały się opisy pojedynczych objawów zlokalizowanych w jamie ustnej. Implikacje kliniczne infekcji koronawirusowej w jamie ustnej są znaczące. Po przebytej fazie ostrej infekcji SARS-CoV-2 może rozwinąć się zespół choroby post koronawirusowej (post-COVID-19) (PCS) lub long Covid, który jest schorzeniem wielonarządowym. Według aktualnej definicji WHO zespół pokowidowy występuje u osób z potwierdzonym lub prawdopodobnym zakażeniem SARS-CoV-2, po 3 miesiącach od momentu zachorowania na COVID-19, u których objawy utrzymują się przynajmniej przez 2 kolejne miesiące lub dłużej. Najczęściej ujawnia się co najmniej jedna dolegliwość w okresie trzech miesięcy od wykrycia zakażenia lub jego podejrzenia. Musi ona utrzymywać się przez co najmniej dwa miesiące i nie można jej wyjaśnić inną chorobą [1].

Objawy mogą się pojawić już w trakcie ostrej postaci COVID-19, a potem nadal się utrzymywać lub pojawiają się dopiero po wyzdrowieniu. Zmiany w jamie ustnej dotyczą warg, błony śluzowej, podniebienia twardego i miękkiego, języka, dna jamy ustnej, małych i dużych gruczołów ślinowych.

Cykl 3 publikacji stanowiących dysertację, pozwolił m.in. ocenić częstość występowania zmian patologicznych na błonie śluzowej jamy ustnej, języku i gruczołach ślinowych, u pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2. Wybór tematu badania został zainspirowany obserwacją pacjentów z potwierdzonym testem RT-PCR COVID-19, u których wystąpiły różnorodne patologie w jamie ustnej, mające charakter nawracający. Obserwacja pacjentów będących pod opieką kliniki od wielu lat, pozwoliła na porównanie stanu jamy ustnej po infekcji, ze stanem wcześniejszym. Pierwsze warianty koronawirusa przyniosły różnorodne zmiany w tym: zaburzenie wydzielania śliny, zmiany pigmentacji błony śluzowej(przebarwienia), owrzodzenia, zmiany aftopodobne, zmiany krwotoczne, grzybicę języka czy zanikowe zapalenie warg. Mnogość objawów obserwowana w jamie ustnej, w pierwszym okresie pandemii, skłoniła do przeprowadzenia badań retrospektywnych. Zgodnie z sugestią WHO, że tylko utrata smaku i kserostomia są objawami ustnymi PCS, zwrócono szczególną uwagę na zmiany zlokalizowane na języku i w śliniankach. Przedstawione badania wypełniają lukę

badawczą i przyczyniają się do kumulatywnego i przejrzystego przedstawienia PCS w obszarze twarzoczaszki.

Wprowadzenie

Zgodnie z definicją WHO, Covid -19, jest nową jednostką chorobową wywołaną przez koronawirusa SARS-CoV-2 [2]. Patogen ten wywiera wpływ na wszystkie narządy i układy organizmu, w tym jamę ustną, a kolejne jego warianty przynoszą różnorakie objawy. Wraz z pierwszymi zachorowaniami w Wuhan, przeprowadzono wiele badań, które opisują tę jednostkę chorobową [3-6]. Początkowo skupiono się na ostrych objawach dotyczących układu oddechowego. Szybko okazało się, że jest to schorzenie wieloukładowe. Zmiany patologiczne w jamie ustnej występują przed pojawieniem się objawów COVID-19 [7-11], w fazie ostrej, jak również w PCS [12-19]. Stwierdzono, że u 10-15% osób dorosłych po przebytej infekcji SARS-CoV-2 rozwija się tzw. long covid, stan, w którym w ciągu 3 miesięcy od zakażenia pojawia się przynajmniej jedna dolegliwość związana z infekcją koronawirusem [20].

Wirus SARS-CoV-2

Wirus SARS-CoV-2 został po raz pierwszy wyizolowany, u trzech osób z rozpoznanym zapaleniem płuc, w grudniu 2019 w Chinach [21,22]. Jest wirusem osłonkowym, którego genom stanowi jednoniciowe RNA (Ribonucleic Acid) o dodatniej polarności złożone z 29 903 nukleotydów. Cechą charakterystyczną tego wirusa jest „korona", zbudowana z wystającej na powierzchni glikoproteiny S, która tworzy „wypustki/kolce", rozpoznające receptory na powierzchni komórki gospodarza, ułatwiające jego wnikanie do wnętrza. Uważa się, że ma pochodzenie odzwierzęce [23-26]. Genom koronawirusowy (RNA) koduje cztery główne białka strukturalne: kolec (S) (nazywany też białkiem szczytowym), białko nukleokapsydowe (N), białko błonowe (M), białko otoczki (E). Białko S odpowiada za wejście SARS-CoV-2 do komórki docelowej. Składa się z krótkiego ogona wewnątrzkomórkowego, kotwicy transbłonowej i dużej ektodomeny złożonej z podjednostki S1 wiążącej receptor i podjednostki S2 łączącej się z błoną. Receptorem, za pośrednictwem którego SARS-CoV-2 wnika do komórek, jest enzym konwertujący angiotensynę 2 ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2). Po interakcji białka SARS-CoV S z receptorem ACE2 na powierzchni komórki gospodarza wirus ulega endocytozie - wnika do wnętrza komórki. Alternatywną drogą wnikania SARS-CoV-2 do komórki jest fuzja otoczki wirusowej z błoną

komórkową. Rozcięcie białka S między podjednostkami S1 i S2 przeprowadzają proteazy komórek gospodarza. SARS-CoV, który rozpoczyna swój cykl życiowy od połączenia wirionu, poprzez białko S, z receptorem ACE2 na komórce docelowej następnie wirion jest pobierany przez endocytozę. Białko SARS-CoV S zmienia konformację w celu ułatwienia fuzji błony endosomalnej i uwolnienia genomu RNA do komórki docelowej. Po transkrypcji i translacji wirusowe białka strukturalne i niestrukturalne oraz genomowy RNA są łączone w wiriony, które są następnie transportowane przez pęcherzyki i uwalniane z komórki docelowej. Aby SARS-CoV mógł dostać się do komórki gospodarza, jego białko S musi zostać przecięte przez proteazy komórkowe (katepsyna L i TMPRSS2(transmembrane serine protease 2)), aby błony wirusowa i komórkowa mogły się połączyć. Istnieje wiele szlaków, którymi SARS-CoV-2 może przedostać się do komórek ludzkich, obejmują one receptory ACE-2, TMPRSS2 i furynę. Białko kolca jest kluczowym mediatorem infekcji wirusowej, odgrywa istotną rolę w stabilizacji i aktywacji genu p53, wpływa na homeostazę komórkową, szlaki nowotworowe i odpowiedź na leki przeciwnowotworowe. Obecnie uważa się, że białko kolca może zakłócać działanie genu p53, co prowadzi do upośledzenia mechanizmów obronnych komórek m.in. naprawy DNA (deoxyribonucleic acid) czy apoptozy. Wirus SARS-CoV-2 osłabia funkcję przeciwnowotworową białka p53, co ma istotne znaczenie dla pacjentów onkologicznych [27].

Okres wylęgania wirusa wynosi do 14 dni (mediana 5-6 dni).

Wirus rozprzestrzenia się w sposób bezpośredni i pośredni. Tryb bezpośredni obejmuje: przenoszenie za pomocą aerozoli powstałych w wyniku zabiegów chirurgicznych i dentystycznych, w postaci jąder kropelek oddechowych, przez płyny ustrojowe i wydzieliny (ślina, łzy, kał, mocz, nasienie) oraz z matki na dziecko. Pośrednia transmisja może nastąpić za pośrednictwem ognisk lub powierzchni (np. mebli i armatury) znajdujących się w bezpośrednim otoczeniu zakażonego pacjenta oraz przedmiotów używanych na zakażonej osobie (np. stetoskopu lub termometru) [28,29].

Koronawirusy wykazują tropizm do komórek nabłonkowych wyścielających drogi oddechowe oraz układ pokarmowy. W jamie ustnej receptory ACE2 są zlokalizowane głównie na grzbietowej powierzchni języka, błonie śluzowej oraz w gruczołach ślinowych [23,30].

Objawy infekcji SARS-CoV-2 w obrębie jamy ustnej

Na początku pandemii przyjęto, że zaburzenia węchu i smaku są jedynymi typowymi objawami COVID-19 w jamie ustnej [31-33]. Pierwsze doniesienia wskazujące na związek ich występowania z zakażeniem SARS-CoV-2 pojawiły się w marcu 2020 roku. Początkowo dotyczyły 70% pacjentów, następnie 40% przy wariancie delta i 17% w przypadku omikronu [34]. Przyczyna i przebieg tych zaburzeń, u chorych na COVID-19, nadal stanowi przedmiot badań. Wówczas sądzono, że są one spowodowane obrzękiem nabłonka wyścielającego drogi oddechowe. Większość pacjentów (91%) zgłaszało zmiany smaku przed wystąpieniem innych objawów [35]. Pierwsze warianty wirusa powodowały patognomoniczne objawy: utratę smaku [31-33], kserostomię [36-39] i powiększenie ślinianek przyusznych [10]. Początkowo opisywano również zapalenie ślinianek przyusznych [40-42]. Napływające informacje z różnych ośrodków na całym świecie wskazywały na szerokie spektrum objawów infekcji SARS-CoV-2 w jamie ustnej. Najczęściej występowały: zaburzenia smaku (u 50% pacjentów), owrzodzenia, nadżerki, pęcherze, wybroczyny, obrzęk i złuszczanie błony śluzowej, samoistne krwawienia, przerost języka, zanik brodawek języka, język geograficzny, suchość jamy ustnej, reaktywacja innych zakażeń wirusowych, grzybica języka, afty, zapalenie warg, zapalenie ślinianek, zapalenia naczyń, zmiany rumieniowe, zapalenie dziąseł czy zaostrzenie chorób autoimmunologicznych [7-20,40-47].Stwierdzono, że nasilenie objawów zależy od czasu ekspozycji, wieku i płci pacjenta oraz chorób współistniejących.

W piśmiennictwie opisano także przypadki kandydozy jamie ustnej u pacjentów z COVID-19, ale nadal nie wiemy, czy jest to wynik bezpośredniego działania wirusa, czy skutek pogorszenia ogólnego stanu zdrowia, zwiększającego prawdopodobieństwo wystąpienia infekcji oportunistycznych (pojawienie się kserostomii czy zastosowanie antybiotykoterapii [36-39,46,47]. Niektórzy autorzy uważają, że ostre kandydozy są zmianami wtórnymi, związanymi ze stosowaniem immunosupresji bądź polipragmazją [10]. W przypadku pacjentów z podejrzeniem koinfekcji grzybiczej należy pobrać wymaz z jamy ustnej i wykonać badanie mykologiczne, które precyzyjnie identyfikuje patogen i pozwala dobrać odpowiedni lek. W przypadku stwierdzenia infekcji grzybiczych stosuje się np. flukonazol (dożylnie), nystatynę (doustnie) czy wybrane płyny do płukania ust, takie jak 0,12% dichloroglikonian sodu chlorheksydyna lub 1% nadtlenek wodoru [7,8].

Przeprowadzona na grupie 47910 pacjentów metaanaliza, wskazała, że u powyżej 50% osób wystąpiły objawy long covid - w tym u 23% stwierdzono zaburzenia smaku.

Według uzyskanych danych 1 na 7 pacjentów, po 12 tygodniach od przebycia fazy ostrej Covid-19, nadal doświadczał objawów chorobowych [48].

W piśmiennictwie światowym wymienia się kserostomię jako objaw poprzedzający infekcję oraz występujący w fazie ostrej i przewlekłej. Występuje ona od 32 do 56,3% przypadków. Objawy utrzymują się do 15 dni. Dochodzi do bezpośredniego niszczenia przez wirus SARS-CoV-2 komórek ACE2 dodatnich w pęcherzykach i przewodach wyprowadzających małych oraz dużych gruczołów ślinowych. Zapalenie ślinianek, hipocynkemia czy neuropatia obwodowego unerwienia sensorycznego i autonomicznego dużych gruczołów ślinowych wymieniane są jako przyczyny kserostomii związanej z SARS-CoV-2 [11,36-39].

Na początku pandemii przedstawiono doniesienia z USA o przypadkach makroglosji u leżących na boku zaintubowanych pacjentów. Uważano, że jest ona spowodowana zmianami naczyniowymi [49-51]. Analiza histologiczna i immunohistochemiczna ujawniła zanik mięśni języka z naciekającymi makrofagami, co sugeruje mechanizmy naprawcze w rekonwalescencji [52].

Opisano także przebarwienia dziąseł po infekcji SARS-CoV-2, które częściej dotyczyły osób o ciemnej karnacji skóry. Reakcja hiperpigmentacji dziąsła u bezobjawowego pacjenta z COVID-19 może stanowić kliniczne potwierdzenie hipotezy o antyoksydacyjnym działaniu endogennie wytwarzanej melatoniny, która indukuje produkcję enzymów antyoksydacyjnych, reguluje procesy apoptozy komórkowej oraz stymuluje funkcjonowanie układu odpornościowego [53,54].

Inne symptomy w jamie ustnej jak pęcherzyca, liszaj płaski, pemfigoid i zespół Sjögrena można wytłumaczyć nasileniem się odpowiedzi immunologicznej w stosunku do obecnych zmian chorobowych [55,56].

Obserwowane objawy po przebytej infekcji koronawirusowej, mogą być efektem koinfekcji z innymi wirusami [7,8]. Błona śluzowa jamy ustnej jest podatna na zakażenia bakteriami, grzybami i wirusami [57, 58]. Niektórzy badacze uważają, że objawy w jamie ustnej są spowodowane obniżoną odpornością w trakcie leczenia COVID-19 [59]. U niektórych pacjentów osłabiony układ odpornościowy powoduje reaktywację wirusów latentnych [60]. Przyczyny uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej są więc złożone. Również czynniki nie wirusowe: ograniczenia życia społecznego, stres, lęk o przeżycie, ograniczony dostęp do opieki stomatologicznej, zaniedbania higieny jamy ustnej, mogą prowadzić do uszkodzeń błony śluzowej jamy ustnej [61].

Duża koncentracja receptorów ACE2 na powierzchni języka predysponuje do wystąpienia zróżnicowanych zmian patologicznych. Pierwsze warianty koronawirusa dawały obraz języka truskawkowego, z powiększeniem brodawek grzybowatych. Największą różnorodność objawów zlokalizowanych na języku zaobserwowano wraz z pojawieniem się wariantu omikron. Wystąpił miejscowy zanik brodawek nitkowych - ogniska depapilacji, zmiany przerostowe czy różne formy zaostrzenia objawów języka geograficznego [62-64].

Obecność wybroczyn na poziomie skóry i błony śluzowej jamy ustnej może być związana z problemami trombocytopenii z powodu zakażenia SARS-CoV-2 [65].

Wykazano również silną korelację między objawami w jamie ustnej, a samym przebiegiem COVID-19. Zmienione chorobowo dziąsła są źródłem cytokin prozapalnych, takich jak: interferon gamma, interleukiny, prostaglandyna E2 oraz TNF (Tumor necrosis factor), które mogą wyzwolić ostrą reakcję układu odpornościowego i stopniowo wyniszczać tkanki dziąseł. Te same białka mogą przedostawać się do krwi, wywołując skutki ogólnoustrojowe, a także podnosić poziom CRP (C-reactive protein), co wskazuje na toczący się w organizmie stan zapalny. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono wyższe CRP u pacjentów, którzy zmarli na skutek infekcji koronawirusem. Stąd niepokojący wniosek: stany patologiczne dziąseł mogą mieć wpływ na przebieg choroby, a nawet śmiertelność pacjentów przechodzących COVID-19 [66].

U pacjentów z zapaleniem przyzębia zakażonych COVID-19 występuje nasilony stan zapalny dziąseł i krwawienie. Zapalenie przyzębia może zwiększać biomarkery COVID-19 powiązane z ciężkością infekcji wirusowej. Zaś COVID-19 może zwiększać biomarkery zapalenia przyzębia związane ze zwiększonym krwawieniem z dziąsła i utratą przyczepu łącznotkankowego. Reaktywacja wirusów opryszczki i zakażenie COVID-19 uwalniają podobne cytokiny, które mogą mieć addytywny wpływ na ciężkość choroby zapalenia przyzębia i COVID-19. Zatem terapia periodontologiczna oraz dbanie o zdrowie jamy ustnej mogą zmniejszyć powikłania, zachorowalność i śmiertelność z powodu COVID-19 [66].

Wykazano również, że zaburzenie równowagi mikrobiomu jamy ustnej ma związek z zaostrzonym przebiegiem COVID-19 [67].

Wg. prof. Gherlone E. 80% ozdrowieńców doznało uszkodzenia jamy ustnej:38% powiększenie gruczołów ślinowych, 25% suchość w jamie ustnej,18% osłabienie wydolności żucia, owrzodzenia, problemy z odczuwaniem smaku i zapachu oraz

asymetrię twarzy. Zmiany patologiczne zlokalizowane w jamie ustnej utrzymują się 60 dni po wystąpieniu choroby, 87,1% pacjentów nadal doświadcza co najmniej jednego objawu, a 55% trzech lub więcej objawów [68].

Na podstawie badania przeprowadzonego przez D. Patel i wsp. stwierdzono, że 78% pacjentów zgłasza 1 lub więcej objawów w jamie ustnej po LC, a 47,1% objawy trwające dłużej niż 3 miesiące [69].

Nadal istnieje spór co do objawów infekcji SARS-CoV-2 w obrębie jamy ustnej. Pojawienie się zmian w jamie ustnej zależy od zaawansowania infekcji wirusem SARCoV-2 oraz chorób współistniejących. Samo leczenie infekcji może wyzwalać infekcje oportunistyczne oraz być powodem wystąpienia, niepożądanych reakcji alergicznych na leki. Triada objawów kserostomia, dysfunkcja smaku oraz zmiany w błonie śluzowej jamy ustnej są częstymi objawami u pacjentów z COVID-19. Niemniej jednak przedstawione rzadkie objawy, zwiastujące często poważne choroby ogólnoustrojowe, jak zespół Gooda, powinny być znane personelowi medycznemu [70]. Dlatego też zakres objawów COVID-19 w jamie ustnej jest nadal ważny [10].

Kolejne warianty koronawirusa przyniosły nowe objawy. Najnowszy Stratus i Nimbus charakteryzują tzw. „żyletki w gardle" (Razor blade throat) - ostry, piekący ból gardła, porównywany do uczucia przełykania żyletek lub brzytwy, „COVID-owy język" z depapilacją (utratę brodawek językowych), gładkie, czerwone plamy otoczone nieregularną białą obwódką i tzw. „palące" węzły chłonne. W jamie ustnej zaobserwowano także zmiany przypominające pęcherze, które mogą pękać, tworząc bolesne nadżerki, pieczenie i ból w jamie ustnej (Burning mouth syndrome) oraz niewyjaśnione, przewlekłe pieczenie języka lub dziąseł, które może utrzymywać się jako objaw long COVID, martwicze zapalenie dziąseł/przyzębia, unilateralne (jednostronne) zmiany aftowe na podniebieniu twardym, język truskawkowy oraz suchość jamy ustnej (Xerostomia) z jednoczesną halitozą [71,72].

Czynniki ryzyka takie jak: hospitalizacja, limfocytopenia, inwazyjna lub nieinwazyjna wentylacja, stosowanie kortykosteroidów i antybiotyków o szerokim spektrum działania, wiek, choroby współistniejące czy stan obniżonej odporności predysponują do zmian w jamie ustnej. Mogą one także być efektem zaostrzenia występujących wcześniej chorób ogólnoustrojowych jako koinfekcje i wtórne objawy z wieloma aspektami klinicznymi. Główne nawet krótkotrwałe objawy infekcji jak utrata smaku czy kserostomia mogą znacznie obniżyć komfort życia pacjenta i wpłynąć na stan jego zdrowia psychicznego [61].

Zaobserwowano, że ustąpienie fazy ostrej COVID-19 nie jest tożsame z wyzdrowieniem. Metaanaliza badań przeprowadzonych do 2022 r wskazuje, iż 43% pacjentów doświadcza szerokiego spektrum objawów i powikłań ze strony wielu narządów i układów, w tym jamy ustnej. WHO wymienia ponad 200 objawów LC [73]. Objawy long covid w jamie ustnej utrzymują się przez wiele miesięcy, a nawet lat, od przebytej infekcji. Często nie dają dolegliwości bólowych [74].

Podstawą dotychczas opisywanych zmian patologicznych w obszarze jamy ustnej były badania kazuistyczne, a nie metaanalizy.

Na podstawie przeprowadzonej analizy piśmiennictwa można stwierdzić, że nowa jednostka chorobowa COVID-19 jest schorzeniem ogólnoustrojowym, z dużą komponentą objawów klinicznych zlokalizowanych w jamie ustnej.

Wyniki badań naukowych są nadal przedmiotem dyskusji i konieczne są dalsze badania pacjentów, z rozpoznanym PCS w jamie ustnej.

6. Cel pracy

Zasadniczym celem przeprowadzonego cyklu badań retrospektywnych była identyfikacja oraz ocena częstości występowania różnorodnych zmian patologicznych w obrębie jamy ustnej u pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2. W badaniach uwzględniono także analizę ich potencjalnych uwarunkowań klinicznych, w tym zależności między występowaniem objawów, a przebiegiem choroby, zastosowanym leczeniem, czasem, jaki upłynął od zakażenia oraz czy miały charakter przejściowy lub prowadziły do trwałych następstw wymagających długoterminowej opieki stomatologicznej. Istotnym elementem było również określenie, czy zmiany te mogą stanowić bezpośredni efekt działania wirusa, następstwo zaburzeń immunologicznych, powikłań ogólnoustrojowych lub zastosowanej terapii.

Cele szczegółowe:

1. Identyfikacja różnorodnych zmian w jamie ustnej występujących po przebyciu Covid-19 ze szczegółową charakterystyką 6 wybranych patologii.
2. Analiza różnych zmian patologicznych zlokalizowanych na powierzchni języka u pacjentów po przebytym zakażeniu wirusem SARS-CoV-2, z uwzględnieniem ich charakterystyki klinicznej, dynamiki, czasu zanikania oraz wpływu zastosowanej terapii na tempo ustępowania zmian w porównaniu do przypadków, w których nie wdrożono żadnego leczenia.
3. Identyfikacja 6 najczęściej występujących zmian patologicznych zlokalizowanych w obrębie ślinianek u pacjentów po przebytym zakażeniu Covid-19. W badaniu zaplanowano m.in. określenie rodzaju i częstości tych zaburzeń oraz występowania różnych objawów (obrzęk, bolesność, zaburzenia wydzielania śliny i zmiany strukturalne widoczne w badaniach obrazowych). Jednym z celów szczegółowych była także ocena wpływu użytej terapii na regresję zmian w porównaniu do przypadków bez zastosowanego leczenia.

Materiał i metody

Praca powstała na podstawie analizy dokumentacji medycznej 1256 pacjentów leczonych w klinice Stomatologii Rafałowicz od stycznia 2020 do 2023 roku, którzy przebyli potwierdzoną testem RT-PCR infekcję SARS-CoV-2. Wybierając dokumentację do realizacji poszczególnych celów badania kierowano się identyfikacją zmian oraz kryteriami włączenia i wyłączenia. Pacjenci musieli być wcześniej zdrowi, bez stwierdzonych zmian w jamie ustnej alergii i uzależnień. Kryteriami wykluczenia były

choroby współistniejące, ciąża, uzależnienia i stosowanie stymulantów. Zgodnie z wytycznymi zawartymi w SAGER (Sex and Gender Equity in Research) w badaniu uwzględniono równość płci.

Badania retrospektywne zaplanowano i przeprowadzono po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (oświadczenia Komisji nr:AKBE/318/2023 i AKBE/151/2024). Badanie retrospektywne obserwacyjne przeprowadzono zgodnie z wytycznymi STROBE. W trzeciej części badania minimalną wielkość próby obliczono za pomocą kalkulatora Raosoft, która wyniosła 135 osób z 5% marginesem błędu i 95% poziomem ufności. Moc próby dla prawdopodobieństwa błędu II rodzaju obliczono za pomocą aplikacji G*Power 3,1, która wyniosła 0,8532830. W przypadku pierwszej części badania dodatkowo wykorzystano listę kontrolną CARE. Wszyscy pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udostępnienie dokumentacji medycznej do badań. Każdemu pacjentowi przypisano losowy numer identyfikacyjny, rozróżniający mężczyzn i kobiety, który nie był powiązany z jego istniejącymi danymi medycznymi. Dokumentacja została skopiowana na dysk zewnętrzny SSD i zabezpieczona za pomocą szyfrowania AES 256 w oprogramowaniu VeraCrypt (https://veracrypt.io/en/Home.html). Po przeprowadzonej analizie dane zostały usunięte z dysku SSD.

Wybierając przypadki dokumentację przeszukano używając następujących haseł: „SARS-CoV-2”; „RT-PCR” (reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją), „zespół post-COVID-19”; „suchość jamy ustnej”, „zmiany pęcherzykowe”„ nawracające owrzodzenia”, „przebarwienia”, „zapalenie błony śluzowej”, „enantema”, „zanikowe zapalenie warg”, „kandydoza”, „zmiany aftopodobne”, „krosty”, „zmiana pigmentacji błony śluzowej”, „zapalenie warg”, „leukoplakia”, „zmiany krwotoczne”, „rumień”, „krwawienia samoistne”, „powiększone brodawki grzybowate”, „depapilacja”, „język truskawkowy i geograficzny”, „zmiany naczyniowe i opryszczkowe”, „obrzęk”, „owrzodzenia”, „nadżerki”, „zmiany guzkowe i martwicze”, „ektazja”, „zapalenia gruczołów ślinowych”, „zespół Sjogrena”, „nowotwory” oraz „leczenie”.

W pierwszej części badania wykorzystano dokumentację medyczną 1256 pacjentów (w tym 640 kobiet i 616 mężczyzn) do identyfikacji zmian PCS w jamie ustnej, oceny ich częstości oraz przedstawienia metod terapeutycznych, możliwych do zastosowania w warunkach gabinetu stomatologicznego.

W części drugiej poddano analizie dokumentację 426 osób (w tym 254 kobiety i 172 mężczyzn), którzy mieli łagodną postać SARS-Cov-2 utrzymującą się do 7 dni i zmiany na języku.

Do trzeciej części badania wyselekcjonowano dokumentację 138 osób (w tym 86 kobiet i 52 mężczyzn) w wieku 20-40 lat po przebyciu łagodnego zakażenia COVID-19, u których występowały różne patologie w obrębie gruczołów ślinowych.

Podczas wizyt, pacjenci w zależności od zidentyfikowanej patologii byli poddawani następującym badaniom (lista kontrolna została przedstawiona w Tabeli I).

Tabela I. Lista badań medycznych pacjentów objętych programem badawczym

Badanie medyczne	Częstotliwość	Zakres oceny
Badanie podmiotowe i przedmiotowe	Pierwsza wizyta, następnie po 1 i 2 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. W pierwszym roku obserwacji co miesiąc, w kolejnych latach co 2 miesiące lub w przypadku wystąpienia problemu.	Stan jamy ustnej, data wystąpienia pierwszych i kolejnych objawów, powikłania, aktualne dolegliwości, choroby ogólnoustrojowe, przyjmowane leki oraz nałogi.
Badania laboratoryjne	Pierwsza wizyta, następnie co 6 miesięcy.	W przypadku odchyleń od normy - skierowanie do specjalisty.
RTG klatki piersiowej lub tomografia komputerowa (TK)	Pierwsza wizyta, następnie co 12 miesięcy.	U pacjentów palących tytoń oraz chorych na POChP.
OPG/OPT (ortopantomografia)	Pierwsza wizyta, następnie co 6 miesięcy.	Ocena stanu układu stomatognatycznego.
USG	W przypadku trzymywania się obrzęku ślinianek przez 4 tygodnie.	W przypadku odchyleń od normy - skierowanie do specjalisty.
CODS (Clinical Oral Dryness Score)	Podczas pierwszej wizyty oraz po 2 tygodniach.	Ocena nasilenia suchości jamy ustnej według skali Challacombe.

Skróty: POChP - przewlekła obturacyjna choroba płuc; OPG/OPT - ortopantomografia; USG - ultrasonografia; CODS - Clinical Oral Dryness Score (kliniczna skala oceny suchości jamy ustnej).

Szczególną uwagę zwracano na obecność zmian na błonie śluzowej, języku i gruczołach ślinowych. Okresowe badania kontrolne pozwoliły określić zmienność i czas trwania zmian, w zależności od terapii lub jej braku.

W przypadku zaburzeń wydzielania śliny, stopień nasilenia suchości oceniano w skali Challacombe'a od 0 do 10, test był powtarzany po 2 tygodniach.

Okresowe badania kontrolne przeprowadzano początkowo co tydzień, następnie co 2 tygodnie, w pierwszym roku co miesiąc, w drugim i kolejnych co dwa miesiące oraz w przypadku zgłoszenia się pacjenta z problemem stomatologicznym.

Wszystkim pacjentom zalecono wzmożoną higienę jamy ustnej, płukanie 3 razy dziennie przez 14 dni 0,2% roztworem chlorheksydyny lub płynem Alfa Implant (ATOS, Warszawa, Polska), który zawiera wyciągi z szałwii, rumianku, arniki, kory dębu, siemienia lnianego, ksylitol i chlorheksydynę oraz czyszczenie grzbietowej powierzchni języka dwa razy dziennie.

Pacjentom z rozpoznaną kserostomią zalecano stosowanie tabletek stymulujących wydzielanie śliny SST (Sinclair Pharmaceuticals), Kserostemin (sztuczna ślina) (AfloFarm), płukanie jamy ustnej trzy razy dziennie przez 14 dni oraz zwiększone picie wody z cytryną w ciągu dnia, żucie gumy bezcukrowej lub spożywanie kwaśnych pokarmów. Informowano o konieczności unikania picia alkoholu czy zażywania produktów zawierających kofeinę.

U 104 pacjentów z rozpoznanymi zmianami w gruczołach ślinowych, zastosowano lek przeciwwirusowy Heviran 800mg (Polpharma) 3x dziennie, antybiotyk Clindamycin MIP 600 (MIP Pharma) 2x dziennie, Fomukal (Vipharm S.A.) i fotobiomodulację (PBMT) pięć zabiegów co trzy dni oraz delikatne masaże gruczołu. Wszyscy pacjenci mieli zaleconą wzmożoną higienę oraz stosowanie preparatów stymulujących wydzielanie śliny. Jeżeli obrzęk ślinianek utrzymywał się dłużej niż 4 tygodnie, pacjenta kierowano na badania laboratoryjne i USG ślinianek lub na oddział laryngologii czy onkologii.

W przypadku owrzodzeń, nadżerek i zmian aftowych zalecono terapię laserową (5 zabiegów co 3 dni) z zastosowaniem lasera półprzewodnikowego SMART (Lasotronix, Piaseczno, Polska).

W leczeniu zmian grzybiczych miejscowo stosowano Nystatynę (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Warszawa, Polska) w stężeniu 100 000 IU/ml (2-3 razy dziennie) do ustąpienia objawów i przez 48 godzin po ich ustąpieniu.

U pacjentów z rozpoznanym zapaleniem warg zalecono maść z witaminami A+E+F (Gorvita). W przypadku, gdy leczenie podstawowe i zabiegi higieniczne, nie przynosiły oczekiwanego efektu terapeutycznego, pacjentów kierowano do Uniwersyteckiego Centrum Stomatologii lub innych jednostek specjalistycznych.

Pacjenci, którzy nie wyrazili zgody na leczenie, poddani byli obserwacji przez minimum 4 tygodnie.

Analiza statystyczna

W analizie statystycznej danych wykorzystano następujące funkcje statystyki opisowej aplikacji MS Excel 365 (Microsoft Corporation , Redmond, USA): całkowitą liczbę pacjentów (N), liczbę trafnych obserwacji występowania różnych patologii w obrębie jamy ustnej podzieloną ze względu na płeć (n), wartość minimalną i maksymalną, średnią arytmetyczną (μ), medianę (Me) i odchylenie standardowe (SD). Dodatkowo obliczono odsetek pacjentów dotkniętych zmianami oraz czas trwania objawów w odniesieniu do terapii lub jej braku. W badaniu przyjęto próg istotności $\alpha = 0,05$ i wartość $p < 0,05$.

Omówienie publikacji

Pierwsza część badania została opisana w artykule: Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases. Według udostępnionej dokumentacji medycznej do połowy 2021 roku w klinice stomatologicznej udzielono 1256 konsultacji osobom zakażonym SARS-CoV-2. W artykule szczegółowo opisano 6 przypadków występowania patologii w jamie ustnej: zmiany aftopodobne, zmiany krwotoczne na podniebieniu i zapalenie warg, zmiany barwnikowe błony śluzowej, wygładzenie języka i suchość w jamie ustnej, naczyniak na podniebieniu, zmiany naczyniowe na podniebieniu z samoistnym krwawieniem oraz grzybicę języka, rozległe zmiany na podniebieniu, samoistne krwawienie i zapalenie warg.

Opisane w artykule różnorodne zmiany patologiczne miały charakter nawrotowy i często były zlokalizowane po jednej stronie. Zastosowane zabiegi higieniczne, terapia podstawowa czy biomodulacja laserowa dały wymierne efekty w postaci skrócenia czasu leczenia i zmniejszenia skutków ubocznych.

Druga część badań dotycząca występowania patologii języka została opisana w publikacji: Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection. A retrospective study. Badaniem objęto dokumentację pacjentów w wieku 20-40 rż., u których przed infekcją nie stwierdzono patologii języka i innych schorzeń jamy ustnej.

Mając na uwadze, że utrata smaku była patognomonicznym objawem pierwszych wariantów koronawirusa, stwierdzenie patologii języka jest istotne kliniczne. Język jest głównym miejscem lokalizacji receptorów smaku i odbioru bodźców smakowych. Na powierzchni języka zaobserwowano 13 różnych zmian patologicznych, które utrzymywały się do 36 miesięcy. W początkowym okresie pandemii, pierwsze warianty koronawirusa dawały obraz języka truskawkowego z powiększeniem brodawek grzybowatych. Wariant Omikron prowadził do zaniku brodawek nitkowych - depapilacji, zmian przerostowych czy rożnych form języka geograficznego. Stwierdzono obecność licznych żółtawych zmian oraz bolesnych, niekrwawiących owrzodzeń zlokalizowanych na powierzchni grzbietowej i bocznej języka. U 15% pacjentów owrzodzenia rozwijały się na powierzchni brzusznej. Zmiany naczyniowe czy przerostowe o typie guzowatym oraz infekcje grzybicze doprowadziły do metaplazji nowotworowej.

Trzecia część badania opisana w artykule The effect of infection SAR-CoV-2 on the condition of the salivary glands - A retrospective study., została poświęcona określeniu wpływu infekcji Covid-19 na stan dużych gruczołów ślinowych. Wykryte zmiany miały charakter nawrotowy i utrzymywały się długoczasowo, a stwierdzone przypadki metaplazji nowotworowej w grupie młodych pacjentów, wskazują na konieczność dalszych badań w tym zakresie.

Wymienione badania retrospektywne pozwoliły na szczegółową ocenę zmienności oraz czasu trwania patologii występujących w jamie ustnej w przypadku infekcji COVID-19. Dotyczy to zarówno przypadków poddanych terapii jak i bez wdrożonego leczenia. W niektórych złożonych przypadkach pacjenci musieli być kierowani na leczenie specjalistyczne. Badania miały również na celu określenie, czy obserwowane zaburzenia miały charakter przejściowy, czy też prowadziły do długotrwałych następstw wymagających monitorowania lub interwencji specjalistycznej.

Otrzymane dane stanowią też kolejny krok do lepszego zrozumienia wpływu COVID 19 na zdrowie jamy ustnej, funkcjonowanie ślinianek czy pojawienie się różnorodnych zmian na języku oraz mogą się przyczynić do opracowania bardziej efektywnego postępowania klinicznego.

Wyniki

Na podstawie analizy dokumentacji medycznej pacjentów po przebytej infekcji SARS-CoV-2 stwierdzono, że każdy przypadek charakteryzuje się indywidualnym przebiegiem oraz odmiennymi objawami ogólnymi i miejscowymi. Objawy PCS wystąpiły u 68% pacjentów obejmując: kserostomię, zmiany pęcherzykowe, nawracające owrzodzenia, przebarwienia, zapalenie błony śluzowej, enantemę, zanikowe zapalenie warg, grzybicę, zmiany aftopodobne, depapilacje języka, zmiany pigmentacji błony śluzowej, zapalenie warg, zmiany krwotoczne, obrzęk, rumień i krwawienia samoistne. W 32% stwierdzono zmiany zabarwienia, owrzodzenia i zmiany krwotoczne zlokalizowane w obrębie błony śluzowej jamy ustnej, w 29,69% wystąpiły zmiany typu grzybiczego zlokalizowane na języku, w 25,79% jednostronne (częściej lewostronne) zmiany aftopodobne na podniebieniu twardym, a w 12,5% wystąpiło zanikowe zapalenie warg. Około 60% pacjentów zgłosiło, że w początkowym okresie infekcji miało zaburzenia wydzielania śliny, które u 6,68%, przedłużyło się do 4 miesięcy po ustąpienia objawów ogólnoustrojowych.

Zmiany aftopodobne i małe owrzodzenia, które poddano laseroterapii uległy wygojeniu po 4-5 zabiegach. W skrajnym przypadku zmiana aftopodobna, zlokalizowana na podniebieniu utrzymywała się przez 6 miesięcy. U mężczyzny lat 43, zaobserwowano zmianę patologiczną aftopodobną, zlokalizowaną na podniebieniu twardym utrzymującą się przez 192 dni od ustąpienia fazy ostrej COVID-19.

Zmiany grzybicopodobne ustąpiły po 10 dniach używania Nystatyny-granulat do sporządzenia zawiesiny doustnej i stosowania w jamie ustnej 100000j.m/ml, 4 razy na dobę.

U pacjentów z zaburzeniem wydzielania śliny zastosowano przez 14 dni preparaty pobudzające wydzielanie śliny, co pozwoliło na uzyskanie poprawy.

25 % pacjentów obciążonych zmianami krwotocznymi i współistniejącymi grzybiczymi skierowano na leczenie specjalistyczne, do Zakładu Chorób Błony Śluzowej i Przyzębia Uniwersyteckiego Centrum Stomatologii w Warszawie.

Około 36% pacjentów, w początkowym okresie pandemii, nie zgodziło się na proponowane leczenie, w tej grupie zaobserwowano samoistne ustąpienie zmian patologicznych po 3 tygodniach. Wprowadzenie jedynie zaleceń higienicznych i kontrolowanie ich skuteczności przyniosło znaczną poprawę. W badanej grupie, w początkowym okresie pandemii zaobserwowano, iż najdłużej utrzymywały się zmiany zlokalizowane na podniebieniu.

Pacjenci w starszym wieku, z chorobami współistniejącymi, większym nasileniem SARS-CoV-2 czy hospitalizowani, mieli bardziej rozległe i ciężkie zmiany w jamie ustnej, które utrzymywały się przez długi czas po przebytej infekcji. U mężczyzny w wieku 72 lat, chorego na nadciśnienie tętnicze i insulinooporność, zaobserwowano zmiany krwotoczne, rozległe rany, samoistne krwawienia i zapalenie warg. Podobne objawy jak samoistne krwawienia, zapalenie warg oraz rozległe zmiany na podniebieniu i grzybica wystąpiły u 71 letniego pacjenta z nadciśnieniem, cukrzycą i alergią. Zaś u 59 letniej kobiety wystąpiło przebarwienie błony śluzowej jamy ustnej koloru intensywnie czerwono-fioletowego, suchość i gładka powierzchnia języka. Ze względu na współistniejące schorzenia ogólonoustrojowe pacjentów kierowano na leczenie specjalistyczne do ośrodków referencyjnych.

Zgodnie z uzyskanymi danymi częstość występowania zmian PCS w jamie ustnej wahała się od 3,75 % (zmiany martwicze) do 94,36% (powiększenie brodawek grzybowatych języka). Zidentyfikowane zmiany patologiczne w jamie ustnej po przebytej infekcji SARS-CoV-2 częściej występowały u kobiet. Jednoczasowo obserwowano od 3 do 5 zmian. Częściej zlokalizowane były jednostronnie i w 20% miały charakter nawracający. W 36% przypadków zmiany ustępowały samoistnie i utrzymując się od 4 tygodni do 36 miesięcy.

Wdrożona terapia ogólna i miejscowa oraz wzmożona higiena jamy ustnej, skróciły czas trwania PCS o 50%, co ma wymierne znaczenie dla finansowania świadczeń przez NFZ (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz zdrowia psychicznego pacjenta.

Analizując dokumentację medyczną wybranych pacjentów stwierdzono obecność na języku 13 patologii w tym: powiększenie brodawek grzybowatych, język truskawkowy i geograficzny, ogniska depapilacji, zmiany naczyniowe aftowe, guzkowe, martwicze i opryszczkowe, kandydozę, obrzęk, owrzodzenia i nadżerki. Zmiany zidentyfikowano u 172 kobiet i 254 mężczyzn. Pierwsze warianty COVID-19 dawały charakterystyczny obraz języka truskawkowego, który w badanej grupie występował u 143 kobiet i 65 mężczyzn. U 189 kobiet i 213 mężczyzn stwierdzono powiększenie brodawek grzybowatych. Ogniska depapilacji zaobserwowano u 86 kobiet i 156 mężczyzn. Wariant Omikron spowodował nasilenie zmian klinicznych na języku. Język geograficzny stwierdzono u 65 kobiet i 124 mężczyzn z mocno zaznaczonymi bruzdami na całej powierzchni grzbietowej i powierzchniach bocznych. Zmiany naczyniowe na powierzchni brzusznej zaobserwowano u 102 kobiet i 46 mężczyzn, zmiany aftopodobne u 84 kobiet i 58 mężczyzn, kandydozę u 89 kobiet i 38 mężczyzn,

obrzęki u 30 kobiet i 52 mężczyzn, zmiany opryszczkowe u 20 kobiet i 49 mężczyzn, owrzodzenia u 38 kobiet i 30 mężczyzn, nadżerki u 32 kobiet i 16 mężczyzn, zmiany guzopodobne u 3 kobiet i 19 mężczyzn, a martwicze u 9 kobiet i 5 mężczyzn.

U dwóch pacjentów płci męskiej, jednostronny obrzęk języka ze zmianami depapilacyjnymi i nalotem grzybiczym okazał się zmianą nowotworową. W wywiadzie pacjenci byli wcześniej ogólnie zdrowi, nie palący i niepijący alkoholu. Przebyli łagodny COVID-19. Pacjent K.P. lat 38 miał krótkotrwałą utratę węchu i smaku, lekką gorączkę, oraz bolesność mięśni i kości przez cztery dni. Pacjent W.A. lat 36 podczas infekcji miał jedynie utratę smaku przez 7 dni. U obydwu pacjentów test RT-PCR był dodatni. Pacjenci są leczeni na oddziale onkologicznym.

Średnio stwierdzono jednoczasowe występowanie od 3 do 5 zmian na języku.

W większości przypadków zmiany ustępowały samoistnie utrzymując się od 4 tygodni aż do 36 miesięcy, a u 20% miały charakter nawrotowy.

Stosunkowo duża różnorodność objawów zlokalizowanych na języka pojawiła się wraz z wariantem omikron. Najdłużej utrzymywał się język geograficzny do 1080 dni, najkrócej erozje do 21 dni. Zmiany leczone utrzymywały się średnio od 5 do 180 dni, a nieleczone od 7 do 1080 dni.

W obrębie gruczołów ślinowych stwierdzono występowanie kserostomii, ektazji, stanów zapalnych gruczołów ślinowych, zespołu Sjogrena oraz nowotworów. Istotność statystyczna $\alpha < 0,05$ była w przypadku suchości jamy ustnej, ektazji i zapalenia ślinianek. W przedstawionym badaniu kserostomia wystąpiła u 60 pacjentów (47 kobiet i 13 mężczyzn). U 42 osób wystąpiła ona 3-4 dni przed pojawieniem się ogólnych objawów zakażenia SARS-CoV-2, natomiast u 18 pacjentów zaobserwowano ją około 3 miesięcy po wystąpieniu objawów ogólnoustrojowych. U 37 chorych stwierdzono łagodną suchość jamy ustnej (VAS= 1-3), u 17 umiarkowaną (VAS = 4-7), a u 6 ciężką (VAS = 8-10). U 7 pacjentów (5% przypadków) kserostomia utrzymywała się okresowo przez okres do 36 miesięcy. Czas utrzymywania się zaburzeń wydzielania śliny po terapii podstawowej wynosił od 7 do 14 dni. Zaś 24 pacjentów nie zdecydowało się na leczenie, a jedynie obserwację.

W tej grupie patologia ta utrzymywała się od 14 do 1080 dni.

Ektazję przewodów ślinowych stwierdzono u 29 kobiet i 12 mężczyzn. Zmiany lokalizowały się w śliniankach przyusznych u 22 pacjentów (53,65%), w śliniankach podjęzykowych u 13 pacjentów (31,7%) oraz w śliniankach podżuchwowych

u 6 pacjentów (14,63%). Po leczeniu obrzęk utrzymywał się od 5 do 14 dni, a przypadku tylko obserwacji od 7 do 1080 dni.

Zapalenie ślinianek stwierdzono u 14 pacjentów, po leczeniu utrzymywało się od 7 do 28 dni, a bez leczenia od 10 do 360 dni.

Nawracające zapalenie ślinianek wykryto u 9 pacjentów, które utrzymywało się od 28 do 120 dni po terapii i od 180 do 1080 dni bez leczenia. Zespół Sjögrena rozpoznano u 8 kobiet i 1 mężczyzny. Zaburzenie wydzielania śliny w grupie młodych pacjentów powodowało upośledzenie przyjmowania pokarmów i mowy, co wpłynęło na dysfunkcję stanu zdrowia psychicznego.

Jednostronne zmiany w obrębie ślinianek stwierdzono u 38 pacjentów (27,53% przypadków), które w większości przypadków współwystępowały z kserostomią.

U 26 pacjentów (18,84% przypadków) obrzęk ślinianek ustąpił samoistnie w ciągu 7 dni.

Nowotwór ślinianki stwierdzono u 3 kobiet i 2 mężczyzn. Z wywiadu wynikało, że pacjenci byli wcześniej ogólnie zdrowi, nie przyjmowali leków ani suplementów diety, nie palili tytoniu oraz nie spożywali alkoholu. W ostrej fazie zakażenia SARS-CoV-2 wystąpiło u nich jednostronne powiększenie ślinianek przyusznych oraz kserostomia utrzymujące się przez około 7 dni, a także utrata węchu i smaku oraz objawy grypopodobne. Pacjenci ci pozostają obecnie pod opieką specjalistycznego ośrodka onkologicznego.

7. Kopie opublikowanych prac

a. Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases.

Article published online: 2021-12-17

Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases

Barbara Rafałowicz[1] Leopold Wagner[1] Juliusz Rafałowicz[2]

[1] Department of Dental Propaedeutics and Prophylaxis, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland
[2] Stomatologia Rafałowicz, Warsaw, Poland

Address for correspondence Leopold Wagner, PhD, DDS, Department of Dental Propaedeutics and Prophylaxis Medical University of Warsaw, 59 Nowogrodzka Street, 02-006 Warsaw, Poland (e-mail: Leopold.Wagner@wum.edu.pl).

Eur J Dent 2022;16:458–463.

Abstract

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) is characterized by variable clinical features, different durations, and several previously unheard-of late complications. Knowledge about this infection is constantly evolving.

The aim of the study is to present selected cases of the most common symptoms of long COVID in the oral cavity.

Among the 1,256 studied patients, 32% of them had discoloration, ulceration, and hemorrhagic changes on the oral mucosa, 29.69% had mycosis located on the tongue, 25.79% of patients had aphthous-like lesions on the hard palate, and in 12.5% atrophic cheilitis was observed. During the anamnesis, approximately 60% of patients reported salivary secretory disorders in the initial period of infection, which is 6.68% prolonged up to 4 months after systemic symptoms disappeared. In an extreme case, an aphthous-like lesion was located on the hard palate, which persisted for 6 months. Approximately 36% of patients did not agree to the proposed treatment. As a result, they only received recommendations on the use of oral hygiene products and received weekly check-ups. In this group of patients, most pathological changes spontaneously cleared after 3 weeks. The elderly with coexisting diseases, persons with a more severe SARS-CoV-2, and hospitalized patients had more extensive and severe lesions in the oral cavity that persisted for a long time after infection.

In patients after the SARS-CoV-2 infection and suspected of this infection, a detailed intraoral examination should be performed, and the patient must be obligatorily monitored for a minimum period of 6 months. Depending on the patient's clinical condition, changes in the oral cavity require observation, basic or specialist treatment. In the case of changes in the cavity without pain symptoms, observation should be made for approximately 4 weeks and wait for the spontaneous regression of the changes. However, when pain occurs, a good solution is to use laser biostimulation. In the case of complex pathological changes occurring in the oral cavity, the patient should be directed for specialist treatment.

Keywords

- changes of mucosa
- tongue
- palate
- cheilitis
- long COVID

published online
December 17, 2021

DOI https://doi.org/10.1055/s-0041-1739445.
ISSN 1305-7456.

© 2021. The Author(s).
This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution License, permitting unrestricted use, distribution, and reproduction so long as the original work is properly cited. (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

Thieme Medical and Scientific Publishers Pvt. Ltd., A-12, 2nd Floor, Sector 2, Noida-201301 UP, India

Introduction

The severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemic has implemented a new reality affecting patients and health care professionals. The dentists who work in the immediate epidemic danger zone are also at risk.

Until now, many articles on diagnostics, virus spread, and the role of saliva in its transmission have been published.[1–3]

SARS-CoV-2 is most often accompanied by fever, fatigue, malaise, conjunctivitis, dry cough, myalgia, arthralgia, headaches, throat pain, dysgeusia and smell, sickness, diarrhea, dyspnea, pneumonia, and organ dysfunction.[1,2] There are also skin symptoms, e.g., maculopapular and erythematous rashes, widespread urticaria, chickenpox-like vesicles, pseudo-chilblains, blotch, petechiae, distal ischemia, necrosis, livedo racemosa, and Stevens–Johnson syndrome.[4] In the case of the oral cavity, the most common symptoms are pain, dryness, erythema, various changes of mucosa and the lips, white plaque, mycosis, various changes of the tongue, swelling, herpetic lesions, pemphigus, lichen planus, and Sjögren's syndrome.[5–7]

After SARS-CoV-2, various systemic and local symptoms, so-called post-COVID-19 syndrome (PCS) (Long Haul Syndrome), may even appear up to 9 months after getting well. Symptoms can change or come back and cannot be explained in an alternative way. In total, 80% of patients report fatigue, 59% neurological symptoms, 34% psychological problems, 59% respiratory problems, sore throat, cough, runny nose, diarrhea, nausea, sweating, skin rashes, 34% difficulties in activities of daily living (ADLs), palpitations, joint and muscle pain, menstrual disorders, and loss of taste and smell. Severe COVID-19 and hospitalization may prompt the emergence of postintensive care syndrome or posttraumatic stress disorder.[8–10] Many oral symptoms have also been reported, such as dryness, follicular lesions,[11–13] recurrent ulcerations and erosions,[14] mucositis,[15] exanthema,[16] cheilitis,[17] mycosis[18] aphthous-like changes,[19] pustules, cracked or papillae-free tongue, spots, papules, change in pigmentation, halitosis, leukoplakia, hemorrhagic crusts, ecchymosis, edema, erythema, and spontaneous bleeding.[20–23]

According to the available data, oral symptoms appeared in 68% of patients, including 49% of women and 51% of men. Patients in old age and/or with greater severity of SARS-CoV-2 had more extensive lesions in the oral cavity.[6]

PCS observed in the oral cavity may be the result of stress, inadequate oral hygiene, vasculitis, multiorgan disorders, opportunistic infections, reinfection, or dysfunction of the immune system.[15,24]

The aim of the study is to present six selected cases of the most common symptoms of long COVID in the oral cavity of patients with a history of SARS-CoV-2 infection.

Case Reports

Until mid-2021 the clinic "Stomatologia Rafałowicz" provided 1,256 consultations of patients who had been infected with SARS-CoV-2 in the period from 2 to 6 months before the visit.

Among the studied patients, 32% of them had discoloration, ulceration, and hemorrhagic changes on the oral mucosa, 29.69% had mycosis located on the tongue, 25.79% of patients had unilateral (more often left-sided) aphthous-like lesions on the hard palate, and in 12.5% atrophic cheilitis was observed. During the anamnesis, approximately 60% of patients reported salivary secretory disorders in the initial period of infection, which in 6.68% prolonged up to 4 months after systemic symptoms disappeared.

Approximately 36% of patients did not agree to the proposed treatment. As a result, they only received recommendations on the use of oral hygiene products and received weekly check-ups. In this group of patients, most pathological changes spontaneously cleared after 3 weeks. The changes located on the palate took the longest to heal.

About 30% of patients over 70 years of age with comorbidities or hospitalized had more extensive and severe changes in the oral cavity that persisted for a long time after infection.

In an extreme case, an aphthous-like lesion persisted for 6 months.

The case reports were guided by using the CARE checklist.[25]

On all six patients' panoramic radiographs were performed which did not show pathologic changes in the bone tissue.

Case 1

On June 21, 2021, 43-year-old man, businessman, came for a routine visit to the dental office. The patient was infected with SARS-CoV-2 in December 2020 and there are no comorbidities. The patient was in quarantine for 3 weeks and had the following symptoms: fever, malaise, taste disorders, anosmia, and pneumonia. In the acute phase he was taking steroids. He reported PCS symptoms: fatigue, sleep disturbances, respiratory problems, and sweating. He is under the control of a pulmonologist.

The patient has a balanced diet, is not overweight, and does not smoke or drink alcohol.

During an intraoral examination, unilateral aphthous-like lesions with inflamed limbus were found on the left side of the hard palate (►**Fig. 1**). Status of oral hygiene was without problems. The patient did not report any pain during that time, but the only discomfort was due to the existing lesion.

A semiconductor laser therapy with the Smart bio stimulation function was used (Lasotronix)—five treatments at 3-day intervals and it was recommended to use a mouthwash containing chlorhexidine three times a day for a period of 14 days. The aphthous-like lesions persisted for 192 days after the end of the acute phase of infection. The patient is under periodic dentist observation. Local lesions have healed, but general PCS symptoms persist. The patient is diagnosed with pulmonary calcification.

Case 2

On June 9, 2021, a 72-year-old man, pensioner, came for a dental consultation due to persistent bleeding in the oral cavity, difficulty swallowing, and burning lips. The patient

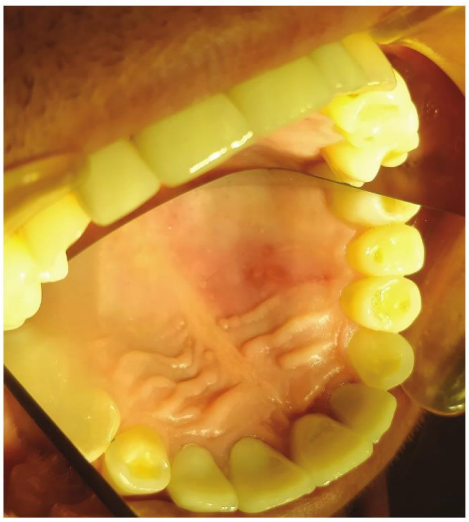


Fig. 1 Aphthous-like lesion with red inflamed periphery.



Fig. 2 Hemorrhagic changes, extensive wounds, and spontaneous bleeding.

was infected with SARS-CoV-2 in April 2021 and has hypertension and insulin resistance. Due to the onset of dyspnea, persistent diarrhea, and vomiting, the patient was hospitalized. Fifty-nine days after COVID-19 subsided, he reported PCS symptoms: chronic fatigue, problems with concentration, palpitations, shortness of breath, and drenching sweats.

The patient is on a diabetic diet, is not overweight, does not smoke or drink alcohol, and shows normal ADLs. He is taking drugs for hypertension, controlling heart rate, and diabetes.

Intraoral examination revealed hemorrhagic changes on the palate, extensive wounds, spontaneous bleeding, and cheilitis (►**Fig. 2**). The patient was directed for specialist treatment to the Department of Periodontology and Oral Diseases. The prognosis is difficult to determine.

Case 3

On March 11, 2021, a 59-year-old woman, accountant, came to the dental office due to persistent dry mouth. The patient was infected with SARS-CoV-2 in January 2021 and has rheumatoid arthritis. Due to dyspnea, she was hospitalized for 7 days including connection to a breathing aid device. Fifty-six days after the acute phase of COVID-19, she reported PCS symptoms: fatigue, irritability, trouble sleeping and concentrating, and sweating.

The patient eats a diet rich in fats and carbohydrates, is obese, does not smoke or drink alcohol, and shows normal ADLs.

During an intraoral examination, the whole mucosa was intensely red-purple, and the surface of the tongue was smooth (►**Fig. 3**). To reduce dryness, the patient was recommended to use saliva-stimulating tablets SST (Sinclair Pharmaceuticals), Kserostemin (artificial saliva) (Aflofarm), and mouthwash with chlorhexidine three times a day for a period of 14 days. After 2 weeks, the secretion of saliva improved, the feeling of dry mouth and the intensity of the oral mucosa discoloration decreased (►**Fig. 3**). The dental prognosis is good, whereas the overall prognosis is difficult to determine.



Fig. 3 Intense purple-red color throughout the whole mouth.

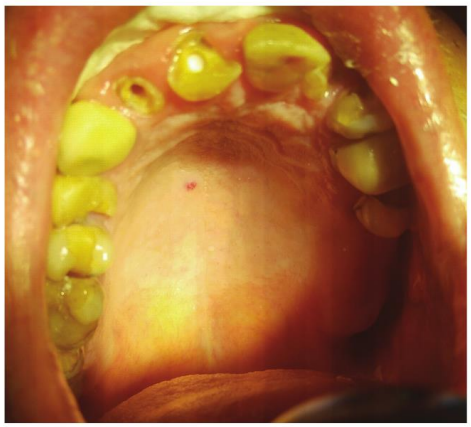


Fig. 4 Change of the angioma type.

Case 4

On June 7, 2021, a 48-year-old man, businessman, came to the dental office due to the loss of the retention of prosthetic crowns on teeth 11 and 12. The patient was infected with SARS-CoV-2 in January 2021with a loss of smell and taste and fever for 9 days and there are no comorbidities.

The patient was in quarantine. A total of 129 days after the acute phase of COVID-19, he reported PCS symptoms: concentration difficulty, amnesia, shortness of breath, palpitations, and sweating.

The patient has a balanced diet, is not overweight, and does not smoke. He leads an active lifestyle and drinks alcohol with restraint.

During the intraoral examination, a lesion of the angioma type was found on the right side of the palate. According to the patient's observation, the change decreased spontaneously after 3 months (►**Fig. 4**). As no further improvement was observed in the next 2 months, the patient was directed for specialist treatment to the Department of Periodontology and Oral Diseases.

The prognosis for dental treatment is good and the change has significantly decreased. Overall prognosis is difficult to determine.

Case 5

On May 25, 2021, a 66-year-old woman, pensioner, came to the dental office due to a broken tooth 12. The patient was infected with SARS-CoV-2 in January 2021 in a mild form with loss of smell and taste for 6 days and there are no comorbidities. A total of 116 days after COVID-19, she reported PCS symptoms: chronic fatigue, depression, palpitations, and sweating.

The patient has a balanced diet, is not overweight, does not smoke or drink alcohol, and shows medium ADLs.

Intraoral examination revealed extensive changes of the vascular type on the hard palate with spontaneous bleeding without pain (►**Fig. 5**). The patient was directed for specialist



Fig. 5 Hemorrhagic changes on the palate with spontaneous bleeding.

treatment to the Department of Periodontology and Oral Diseases. The local changes disappeared after 60 days. Overall prognosis is difficult to determine.

Case 6

On June 3, 2021, a 71-year-old man, pensioner, came to the dental office due to persistent bleeding in the mouth and dry lips (►**Fig. 6**). The patient was infected with SARS-CoV-2 in April 2021 in a mild form with loss of smell and taste for 7 days and has hypertension, type 1 diabetes, and allergies. Due to the onset of dyspnea, persistent diarrhea, and vomiting, he was hospitalized. A total of 46 days after COVID-19 subsided, he reported PCS symptoms: disturbance in concentration and taste, shortness of breath, and vomiting.

The patient is on a diabetic diet, is not overweight, does not smoke or drink alcohol, and shows limited ADLs. He is taking drugs for hypertension, insulin injections, and antiallergic agents.



Fig. 6 Vascular ecchymosis, cheilitis, and mycosis of the tongue.

Intraoral examination revealed mycosis of the tongue, extensive lesions on the palate, spontaneous bleeding, and cheilitis. For 10 days, the antifungal Nystatin (Teva) antibiotic was administered at a dose of 100,000 IU/mL four times a day along with vitamin A + E + F (Gorvita) ointment on the lips. Due to persistent spontaneous bleeding and hemorrhagic changes on the palate, the patient was directed for specialist treatment to the Department of Periodontology and Oral Diseases. Local changes and general symptoms of PCS persist.

Discussion

Clinical studies conducted in a group of patients after SARS-CoV-2 infection, as well as data from the literature, indicate the complexity of the long COVID problem. It was observed that each case is characterized by an individual course and different general and local symptoms. Various clinical symptoms in the oral cavity not only occur during infection but may also persist for many months after systemic symptoms have subsided. Aphthous-like lesions and small ulcers that underwent laser therapy healed after four to five treatments. The mycotic lesions resolved after 10 days of using the Nystatin antibiotic. In patients with impaired salivary secretion, drugs for stimulation were used for 14 days, which allowed for improvement of secretion.

Based on many observations, it was found that the symptoms of long COVID in the oral cavity are associated with a decrease in the body's immunity, stress, and the general health of the patient.[5,6,22,24]

It is important that patients who report a history of SARS-CoV-2 infection undergo a detailed intraoral examination to detect any symptoms that may be related to it. It has been observed that pathological changes in the oral cavity may persist for 2 to 6 months after the infection. According to Melo Neto et al, changes in the oral cavity may appear 10 to 42 days after the onset of systemic symptoms and disappear spontaneously or within 3 weeks after treatment.[5] According to Paradowska, aphthous-like changes disappear after 5 to 15 days and resembling erythema multiforme changes after 2 to 4 weeks.[6] Other authors found that aphthous stomatitis usually resolved after 9 days of using only oral hygiene products.[22] The observed, spontaneous resolution of oral disease symptoms in 36% of patients confirms the observations of other authors.[5,6] However, patients who do not consent to treatment should be kept under control because of the possibility of opportunistic infections.

Localization of lesions on the palate, tongue, and salivary glands is associated with a high expression of ACE2 receptors, therefore, the oral cavity is a potential high-risk area of SARS-CoV-2 infection. According to Sabino-Silva et al, the salivary glands are the reservoir of the virus, and saliva plays a key role in the human-to-human transmission of the virus.[3]

According to Dziedzic and Wojtyczka, it is not possible to clearly establish a causal relationship between the past infection and the occurrence of changes in the oral cavity.[21] As with human immunodeficiency virus infection, patients with SARS-CoV-2 are more likely to develop oral lesions associated with immunosuppression. Lack of oral hygiene in hospitalized patients in connection to a breathing aid device is a likely cause of opportunistic infections, e.g., mycosis. Recurrent herpes simplex virus infections, nonspecific mouth ulcers, drug eruptions, dysgeusia, xerostomia, and gingivitis and ulceration occur because of the impaired immune system or oral mucosa compliance.[21,23]

The coexistence of other underlying diseases not related to past SARS-CoV-2 infection cannot be ruled out, as mentioned by other authors. Oral mucosa lesions in people with COVID-19 can mimic other oral diseases, such as reactive, vascular, and immune disorders, which are necessary for their differentiation for correct diagnosis and clinical management in patients with SARS-CoV-2.[7,15,21–24]

The observed clinical picture and the results of histological examinations suggest the possibility of primary or secondary changes in the oral cavity related to vascular and hematological damage. Recently published studies on changes in the oral mucosa during SARS-CoV-2 confirm the association with organic damage or complications of thrombocytopenia, antithrombotic treatment, disseminated intravascular coagulation, and systemic inflammation.[11] According to Martín Carreras-Presas et al, the presence of long COVID symptoms results from primary or secondary vascular and hematological changes and lymphocytic thrombotic arteritis.[12]

In total, 25% of patients with hemorrhagic lesions and coexisting mycosis admitted to the clinic were directed for specialist treatment to the Department of Periodontology and Oral Diseases.

According to some authors, it has not been established whether SARS-CoV-2 infection is the direct cause or a factor predisposing to the occurrence of lesions in the oral cavity.[24] Martín Carreras-Presas et al believe that systemic deterioration of health, acute onset, and multidrug therapy may be the cause of pathological changes in the oral cavity.[12,24] Amorim Dos Santos et al associate the occurrence of secondary mouth ulcers with a similar immune response as in the case of other viral infections.[13] SARS-CoV-2 may therefore overactivate the inflammatory immune response, leading to a cytokine storm and immune exhaustion, which may result in early oral lesions.[22–24]

It is also possible that the observed cases may indicate reinfection, which may occur many months after the primary infection.[16,22,23]

Conclusion

In patients after the SARS-CoV-2 infection and suspected of this infection, a detailed intraoral examination should be performed, and the patient must be obligatorily monitored for a minimum period of 6 months. Depending on the patient's clinical condition, changes in the oral cavity require observation, basic or specialist treatment. In the case of changes in the cavity without pain symptoms, observation should be made for approximately 4 weeks and wait for the spontaneous regression of the changes. However, when pain occurs, a good solution is to use laser biostimulation. In the case of complex pathological changes occurring in the oral cavity, the patient should be directed for specialist treatment.

Conflict of Interest
None declared.

References

1 Jin YH, Cai L, Cheng ZS, et al; for the Zhongnan Hospital of Wuhan University Novel Coronavirus Management and Research Team, Evidence-Based Medicine Chapter of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care (CPAM) A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Mil Med Res 2020;7(01):4
2 Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. Mil Med Res 2020;7(01):11
3 Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. Clin Oral Investig 2020;24(04):1619–1621
4 Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous manifestations of COVID-19: an evidence-based review. Am J Clin Dermatol 2020; 21(05):627–639
5 Melo Neto CLM, Bannwart LC, de Melo Moreno AL, Goiato MC. SARS-CoV-2 and dentistry-review. Eur J Dent 2020;14(Suppl 1): S130–S139
6 Paradowska-Stolarz AM. Oral manifestations of COVID-19: brief review. Dent Med Probl 2021;58(01):123–126
7 Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: a review article. Dermatol Ther (Heidelb) 2021;34(01):e14578
8 Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved [in Spanish]. Rev Neurol 2021;72(11):384–396
9 Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. BMJ Open 2021;11(03):e048391
10 Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, et al. Post-COVID-19 syndrome (Long Haul Syndrome): description of a multidisciplinary clinic at Mayo clinic and characteristics of the initial patient cohort. Mayo Clin Proc 2021;96(07):1782–1791
11 Cruz Tapia RO, Peraza Labrador AJ, Guimaraes DM, Matos Valdez LH. Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? Spec Care Dentist 2020;40(06):555–560
12 Martín Carreras-Presas C, Amaro Sánchez J, López-Sánchez AF, Jané-Salas E, Somacarrera Pérez ML. Oral vesiculobullous lesions associated with SARS-CoV-2 infection. Oral Dis 2021;27 (Suppl 3):710–712
13 Amorim Dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: new signs or secondary manifestations? Int J Infect Dis 2020;97:326–328
14 Ciccarese G, Drago F, Boatti M, Porro A, Muzic SI, Parodi A. Oral erosions and petechiae during SARS-CoV-2 infection. J Med Virol 2021;93(01):129–132
15 Tomo S, Miyahara GI, Simonato LE. Oral mucositis in a SARS-CoV-2-infected patient: secondary or truly associated condition? Oral Dis 2020;00:1–5
16 Mujayanto R, Indraswary R. Differential diagnosis of COVID-19 enanthema. Eur J Dent 2020;14(S 01):S179–S181
17 Riad Abanoub, Kasseem I, Issa J, Badrah M, Klugar M. Angular cheilitis of COVID-19 patients: A case-series and literature review. Oral Dis 2022;(Suppl 1):999–1000
18 Bharatha A, Kandamaran L, Krishnamurthy K. Commentary: "Fungal infections of oral cavity: diagnosis, management, and association with COVID-19". SN Compr Clin Med 2021; 3:1–2
19 Riad A, Kassem I, Stanek J, Badrah M, Klugarova J, Klugar M. Aphthous stomatitis in COVID-19 patients: case-series and literature review. Dermatol Ther (Heidelb) 2021;34(01):e14735
20 Riad A, Gomaa E, Hockova B, Klugar M. Oral candidiasis of COVID-19 patients: case report and review of evidence. J Cosmet Dermatol 2021;20(06):1580–1584
21 Dziedzic A, Wojtyczka R. The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19) on oral health. Oral Dis 2021;27 (Suppl 3):703–706
22 Bezerra TM, Feitosa SG, Carneiro DTO, Costa FWG, Pires FR, Pereira KMA. Oral lesions in COVID-19 infection: Is long-term follow-up important in the affected patients? Oral Dis 2020 (e-pub ahead of print). Doi: 10.1111/odi.13705
23 Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. Oral Dis 2022(Suppl 1): 960–962
24 Paces J1Strizova Z, Smrz D, Cerny J. COVID-19 and the immune system. Physiol Res 2020;69(03):379–388
25 Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley DS. CARE Group. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. Glob Adv Health Med 2013;2 (05):38–43

b. Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study.

Original paper

Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study

Juliusz Rafałowicz[B–D,F], Leopold Wagner[A,D–F], Barbara Rafałowicz[A–D,F]

Department of Dental Propaedeutics and Prophylaxis, Medical University of Warsaw, Poland

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation;
D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

Dental and Medical Problems, ISSN 1644-387X (print), ISSN 2300-9020 (online) *Dent Med Probl*. 2025;62(4):619–626

Address for correspondence
Leopold Wagner
E-mail: leopold.wagner@wum.edu.pl

Funding sources
None declared

Conflict of interest
None declared

Acknowledgements
None declared

Received on November 23, 2023
Reviewed on January 7, 2024
Accepted on January 11, 2024

Published online on August 20, 2025

Abstract

Background. The post-coronavirus disease (post-COVID) syndrome (PCS), which occurs after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection, can manifest a variety of symptoms in the oral cavity. Changes to the tongue tend to persist longer than other symptoms in this area.

Objectives. The aim of the study was to present the changes and lesions that occur on the tongue after SARS-CoV-2 infection, as well as their healing as a consequence of the therapy used or lack thereof.

Material and methods. The study sample included 426 individuals who had contracted SARS-CoV-2 and presented with changes on the tongue. Periodic checkups enabled to determine their variability and duration in response to treatment or lack thereof.

Results. The presence of various oral manifestations was reported, including strawberry tongue (women (F): 143; men (M): 65), depapillation (F: 86, M: 156), geographic tongue (F: 65, M: 124), vascular changes (F: 102, M: 46), aphthous changes (F: 106, M: 58), candidiasis (F: 89, M: 57), edema (F: 42, M: 52), herpetic lesions (F: 38, M: 49), ulcers (F: 38, M: 46), erosions (F: 32, M: 28), nodular lesions (F: 6, M: 19), and necrotic changes (F: 9, M: 7). Fungiform papillae were found to be enlarged in 189 women and 213 men. On average, from 3 to 5 changes were identified concurrently. In the majority of cases, the changes disappeared on their own and persisted from 4 weeks to 36 months. In 20% of cases, they recurred. Local therapy resulted in a 50% reduction in the duration of PCS.

Conclusions. Changes that manifest on the tongue require observation and basic or specialized treatment. In the absence of pain, monitoring is recommended for a period of 4 weeks, after which a spontaneous disappearance should be expected. In the event that various changes occur in the oral cavity, the patient should be referred for specialized treatment.

Keywords: treatment, duration, SARS-CoV-2, long COVID, tongue changes

Cite as
Rafałowicz J, Wagner L, Rafałowicz B. Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study. *Dent Med Probl.* 2025;62(4):619–626. doi:10.17219/dmp/179008

DOI
10.17219/dmp/179008

Copyright
Copyright by Author(s)
This is an article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (CC BY 3.0) (https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

Highlights

- Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is associated with various tongue pathologies, with emerging variants contributing to their diversity.
- Tongue lesions may present at the onset of infection or as a symptom of long coronavirus disease (COVID).
- A retrospective analysis identified enlarged fungiform papillae, depapillation and strawberry tongue as the most frequent symptoms, with many patients exhibiting from 3 to 5 concurrent pathologies.
- Tongue lesions may resolve spontaneously under observation or require basic to specialized therapeutic intervention.

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifests a variety of symptoms in the oral cavity[1–4] and promotes the appearance of the post-COVID syndrome (PCS). The syndrome occurs in individuals who have been infected with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), persists for a minimum of 2 months, and cannot be explained by an alternative diagnosis. A variety of symptoms may occur in the oral cavity during the acute phase of COVID-19 or after infection, and they are recurrent.[5] Single cases of autoimmune diseases have also been observed in the aftermath of SARS-CoV-2 infection.[6] Oral symptoms may also emerge following COVID-19 vaccination.[7] The mechanism of action of the SARS-CoV-2 is not known. Despite the passage of time, it is not possible to confirm whether the changes located in the oral cavity are the result of the systemic reaction to the viral infection, the congenital immune response to those infections, the action of cytokines,[8,9] or are secondary.[10,11] However, it has been validated that the oral cavity is the gateway and reservoir of the virus because the high concentration of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptors in this area predisposes to the appearance of pathological changes.[12,13] The virus causes the activation of cytokines, leading to cell apoptosis and subsequent loss of taste buds, resulting in dysfunction of taste sensation. It also affects the trajectory of the gustatory tract by damaging cells in peripheral taste neurosensory chemoreceptors and/or by directly damaging cranial nerves (VII, IX and X) that are responsible for taste.[14]

The progression and severity of the infection are also influenced by the patient's oral hygiene, which is inseparably linked to their mental health.[15] A retrospective analysis of patients after the SARS-CoV-2 infection has revealed that tongue lesions tend to persist longer than other changes in this area.

Initially, tongue lesions were observed in 38% of patients with confirmed SARS-CoV-2 infection.[3] The first cases of tongue swelling were reported at the beginning of the pandemic. It affected hospitalized patients with severe COVID-19, intubated patients and Black individuals.[16,17] An image of a strawberry tongue was featured on social media in January 2021.[18] Fungal lesions were also prevalent, resulting from poor hygiene practices. Subsequent examinations revealed depapillation of the tongue (red papilla-free areas surrounded by an irregular white border), swelling, inflammation, ulceration, nodules, and geographic tongue. The manifestation of these symptoms in conjunction with the SARS-CoV-2 infection is referred to as "the COVID tongue."[19,20] However, it remains unclear whether the COVID tongue is an early symptom of the disease or develops with its progression. Geographic tongue resulting from the SARS-CoV-2 infection persists for years without causing pain, only discomfort when consuming spicy foods. Vascular,[21] drug-induced[22] and reinfection-related[23] lesions have also been documented.

A review of the available literature revealed no publications describing the occurrence, treatment and disappearance of all 13 tongue pathologies that appeared throughout the pandemic and were the result of infection with all known variants of the SARS-CoV-2 virus.

The objective of this study is to present the changes that occur on the tongue after SARS-CoV-2 infection, as well as their healing as a consequence of the therapy used or lack thereof.

Material and methods

The study was conducted according to the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines. The Bioethical Commission of Medical University of Warsaw, Poland, has approved the scope of this retrospective study (commission statement No. AKBE/318/2023). The medical records of 1,090 patients aged 20–40 who had contracted the virus between 2020 and 2023 were transferred from the IT system of the dentistry clinic to an external hard drive.

The data was password-protected using the AES 256 encryption in the VeraCrypt software (https://veracrypt.io/en/Home.html). A random ID number was assigned to each patient, distinguishing between male and female subjects, and was not associated with their existing medical data.

The documentation was searched using the following terms: "SARS-CoV-2"; "RT-PCR (reverse-transcription polymerase chain reaction)"; "post-COVID-19 syndrome"; different tongue changes and treatment methods ("enlarged fungiform papillae", "depapillation", "strawberry tongue", "geographic tongue", "vascular changes", "aphthous changes", "candidiasis", "edema", "herpetic lesions", "ulcers", "erosions", "nodular lesions", and "necrotic changes"). After analyzing the data, the documentation of 426 individuals (254 women and 172 men) who had mild forms of SARS-CoV-2 infection that persisted for up to 7 days and manifested with lesions on the tongue was included. The patients were previously healthy and did not exhibit any oral lesions. The exclusion criteria were comorbidities, pregnancy and addictions.

During the initial visit, all patients underwent a comprehensive examination, in accordance with the checklist presented in Table 1. Particular attention was paid to the presence of lesions on the tongue. As outlined in the documentation, periodic checkups allow to determine variability and duration of lesions, depending on the therapy or lack thereof.

In the case of ulcers, erosions and aphthous changes, laser therapy was recommended (5 treatments every 3 days) using a semiconductor laser (SMART; Lasotronix, Piaseczno, Poland). The treatment area was rinsed 3 times a day for 14 days with a 0.2% chlorhexidine solution or Alfa Implant fluid (ATOS, Warsaw, Poland), which contains sage, chamomile, arnica, oak bark extracts, linseed, xylitol, and chlorhexidine. For the treatment of fungal lesions, Nystatin (Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Warsaw, Poland) at a concentration of 100,000 IU/mL was applied topically to the tongue (2–3 times a day) until the symptoms disappeared and for 48 h after their disappearance.

All patients with lesions located on the tongue were advised, in addition to standard hygiene practices, to brush their tongue twice a day and to use undiluted antiseptic rinses 3 times a day for at least 30 s.

Statistical analysis

The following variables were used for the statistical analysis of quantitative data (MS Excel 365 (Microsoft Corporation, Redmond, USA)): the total number of patients (N); the number of valid observations in the occurrence of different tongue pathologies divided by gender (n); minimum value; maximum value; arithmetic mean (μ); median (Me); and standard deviation (SD). Additionally, the percentage of patients affected by these changes and the duration of symptoms relative to the therapy or lack thereof were calculated. The study adopted a significance threshold of $\alpha = 0.05$.

Results

The distribution of different types of changes observed on the tongue is shown in Fig. 1. The most prevalent symptom was the enlargement of fungiform papillae, which was found in 44.4% of women and 50% of men. According to the findings, 36.6% of the male population

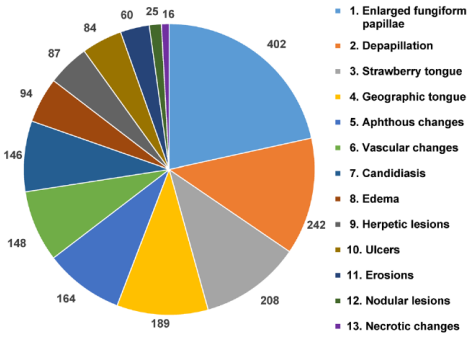


Fig. 1. Distribution of different types of lesions observed on the tongue in the study sample (total number of patients (N) = 426; median (Me) = 127; standard deviation (SD) = 107.1973)

Table 1. Checklist of the medical examinations conducted on patients participating in the research program

Medical examination	Periodicity	Description
Subjective and objective examination	during the first visit, as well as 1 and 2 weeks after the implementation of the treatment; during the first year of observation – every month, and in subsequent years – every 2 months or whenever a problem occurs	RT-PCR results, oral condition, date of the appearance of the first and subsequent symptoms, complications, current ailments, systemic diseases, medications taken, addictions
Laboratory tests	during the first visit, and subsequently – every 6 months	level of D-dimer and SARS-CoV-2 IgG, fungal test; in case of deviations from the norm – a referral to a specialist
Chest X-ray or CT scan	during the first visit, and subsequently – every 12 months	in smoking and COPD patients
OPG/OPT	during the first visit, and subsequently – every 6 months	assessment of the condition of the teeth and bone tissue
USG of the tongue	during the first visit, and subsequently – every 6 months	nodular lesions, unilateral swelling of the tongue; in case of deviations from the norm – a referral to a specialist

RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; COPD – chronic obstructive pulmonary disease; OPG/OPT – orthopantomography; USG – ultrasonography; CT – computed tomography; SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; IgG – immunoglobulin G.

presented with depapillation, 33.6% had strawberry tongue and 29.1% demonstrated geographic tongue. However, in the case of women, 23.9% had vascular changes, 20.9% – candidiasis, 20.2% – depapillation, and 19.7% – aphthous changes. The least common symptoms in men were necrotic changes (1.2%), erosions (3.8%) and nodular lesions (4.5%), while in women, nodular lesions (0.7%), necrotic changes (2.1%) and herpetic lesions (4.7%) were the least prevalent.

The first variants of the virus gave a characteristic picture of strawberry tongue, which occurred in 208 analyzed patients. Subsequently, depapillation (Fig. 2) was identified in 86 women and 156 men. The Omicron variant caused the intensification of clinical changes on the tongue, which included geographic tongue in 65 women and 124 men with strongly marked furrows on the entire dorsal and lateral surfaces. Vascular changes on the ventral surface (Fig. 3) were identified in 102 women and 46 men. Large aphthous changes were found in 106 women and 58 men, candidiasis – in 89 women and 57 men, edema – in 42 women and 52 men, herpetic lesions – in 38 women and 49 men, ulcers – in 38 women and 46 men, erosions – in 32 women and 28 men, nodular lesions (Fig. 4) – in 6 women and 19 men, and necrotic changes were found in 9 women and 7 men. Enlarged fungiform papillae were reported in 189 women and 213 men.

The number of tongue changes and their duration after and without treatment are presented in Table 2. On average, from 3 to 5 changes were identified concurrently. In most cases, the changes disappeared spontaneously and persisted from 4 weeks to 36 months (4.69% of cases). In 20% of cases, they recurred.



Fig. 2. Example of tongue depapillation selected from the patient records



Fig. 3. Example of vascular changes on the tongue, selected from the patient records

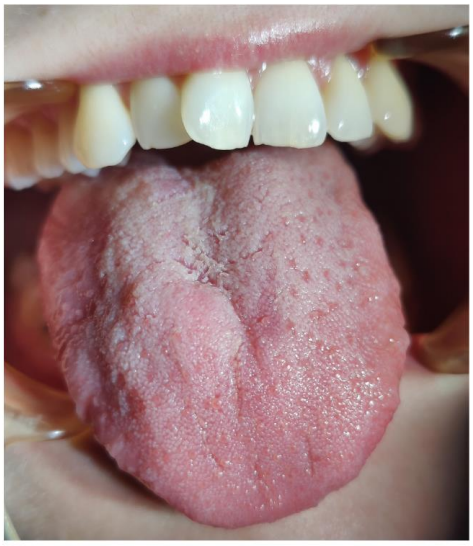


Fig. 4. Example of nodular lesions selected from the patient records

The local therapy used resulted in a 50% reduction in the duration of PCS.

In 2 male patients, unilateral swelling of the tongue accompanied by depapillatory changes and a fungal coating was found to be cancerous. As indicated in the interview, the patients exhibited a history of good health, refrained from smoking, and did not consume alcohol. The first patient (KP), a 38-year-old male, experienced a short-term loss of smell and taste, mild fever, and muscle and bone soreness for a duration of 4 days. The second patient (WA), a 36-year-old male, exhibited a loss of taste for 7 days during the infection. The reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) test was positive in both patients. At present, patients are being treated in the oncology department.

Table 2. Frequency distribution of tongue lesions and their duration after and without treatment (*N* = 426)

No.	Tongue pathology	Patients, *n*		Duration [days]					
				treated patients			not treated patients		
		treated	not treated	Min	Max	*Me*	Min	Max	*Me*
1.	Enlarged fungiform papillae	349	53	14	60	37	300	1,080	690
2.	Depapillation	130	112	90	120	105	360	1,080	720
3.	Strawberry tongue	144	64	60	90	75	180	360	270
4.	Geographic tongue	120	69	120	180	150	300	1,080	690
5.	Aphthous changes	142	22	5	7	8.5	10	14	12
6.	Vascular changes	120	28	60	90	75	180	720	450
7.	Candidiasis	127	19	5	7	6	14	21	17
8.	Edema	82	12	10	14	12	10	30	20
9.	Herpetic lesions	69	18	5	7	6	10	14	12
10.	Ulcers	68	16	7	10	8.5	10	21	10
11.	Erosions	48	12	5	7	6	7	14	10
12.	Nodular lesions	22	3	7	21	14	300	360	330
13	Necrotic changes	14	2	10	14	12	60	90	75

Min – minimum value; Max – maximum value; *Me* – median.

Discussion

At the onset of the COVID-19 pandemic, the predominant focus was on respiratory and systemic manifestations. In the case of pathologies located within the oral cavity,[1–4] only cases of single lesions on the tongue have been documented.[24–26]

A survey of 665 Egyptian patients after the SARS-CoV-2 infection revealed that xerostomia occurred in 47.6% of cases, oral pain was experienced by 23% of patients, ulcerations were present in 20.4% of cases, 12% of patients reported pain in bones or joints, and 10.5% of individuals experienced halitosis. In 28.3% of cases, 2–3 symptoms manifested concurrently.[27]

Based on our retrospective study, it was found that lesions located on the tongue are characterized by clinical diversity and that they undergo transformation with the emergence of new coronavirus variants. All patients with tongue lesions reported no pain symptoms, only discomfort when swallowing. Patients requiring consultation with a specialist were referred to reference centers.

The documentation of the group under study revealed that 94.36% of patients demonstrated enlarged fungiform papillae, 56.81% had depapillation, 48.82% had strawberry tongue, and 44.36% presented with geographic tongue.

The tongue pathologies persisted from 5 to 1,080 days. The shortest time after treatment concerned aphthous changes, herpetic lesions, candidiasis, and erosions. The average duration of ulceration, necrotic changes, and swelling of the tongue did not exceed 12 days, and the average duration of swelling of the fungiform papillae, strawberry tongue, vascular changes, depapillation, and geographic tongue was between 5 and 22 weeks.

Based on other research, aphthous-like lesions persist from 5 to 10 days, ulcerations and erosions from 5 to 21 days, and erosions from 14 to 28 days after treatment.[3] Other authors have observed that lesions in the oral cavity may disappear from 10 to 42 days after the disappearance of systemic symptoms and disappear spontaneously or after basic treatment.[14,24] The longest persisting lesion is geographic tongue (120–180 days).[28]

A review of patient records indicated that untreated lesions, erosions, ulcers, aphthous changes, and herpetic changes exhibited the shortest duration, ranging from 10 to 12 days. Candidiasis and edema demonstrated a duration of approx. 20 days, necrotic changes – about 11 weeks, and the remaining conditions – from 9 to 36 months.

Many authors have observed tongue pathologies related to acute SARS-CoV-2 infection, as well as the impact of commonly prescribed pharmaceutical agents.[1,3,22] Some patients present with a white infiltrative plaque on the dorsum of the tongue, located centrally, that resembles the late stage of recurrent herpetic lesions and candidiasis, manifesting as multiple, small, yellowish, circular ulcers.[3,29] In other cases, irregular tongue ulceration has been observed,[2,3,29,30] accompanied by the presence of many small extravasations[31] or depapillation of the tongue.[26,32]

The medical records of the patients included in the study indicated that candidiasis occurred in 29.96% of patients, herpetic lesions – in 16.19%, ulcers – in 15.96%, erosions – in 11.26%, and tongue depapillation affected 56.8% of individuals.

In a study conducted in Spain in 2020, 304 out of 666 patients presented with mucocutaneous manifestations, including transient lingual papillitis (11.5%), aphthous inflammation (6.9%), glossitis with pitting on its lateral

surface (6.6%), and glossitis with uneven depapillation (3.9%).[31] In the current study, aphthous changes were found in 38.5% of the subjects.

Analyzing the data from the available literature, it should be stated that no clear relationship has been established between COVID-19 and changes on the tongue.[33] Some researchers believe that these changes are a consequence of stress,[1,3,32,33] hygiene neglect,[1,3] opportunistic infections,[1,3,8,22,23] immunosuppression,[1,3,28] vascular changes,[1,20,21] or excessive inflammatory response.[34–38] It is also suggested that systemic health deterioration, an acute onset of infection, and multidrug therapy may induce pathological changes in the oral cavity.[33] The occurrence of secondary ulcers and the immune response are associated with the presence of viral infections.[29,36,37] Coronavirus disease may, therefore, cause the overactivation of the humoral response to inflammatory factors, resulting in a cytokine storm and immune exhaustion, which may lead to early changes in the oral cavity.[35]

A lack of oral hygiene among hospitalized patients connected to a respirator is a probable cause of opportunistic fungal infections.[35]An impaired immune system can cause recurrent herpes simplex virus (HSV-1) infections, non-specific ulcers and drug eruptions.[37,38]

In the present study, the hypothesis of hygiene neglect was rejected, as evidenced by good oral hygiene and overall health of the patients. The adequate selection of oral hygiene products, especially those based on natural ingredients, ensures adequate protection of the oral cavity.[39] Initially, it was thought that antibacterial mouthwashes could reduce viral load. The study on hypochlorous acid (HClO) and povidone-iodine (PVP-I) revealed no evidence to support the hypothesis that these preparations reduce the viral load.[40] At the beginning of the pandemic, 73% of respondents reported feelings of fear and anxiety when considering a dental visit due to the possibility of being infected with the SARS-CoV-2.[41] Isolation and anxiety caused deterioration of oral hygiene in some patients, increased caries and inflammation of the oral cavity, and temporomandibular joint (47.8%) and muscle disorders, leading to parafunctions, bruxism (31%), headaches, and mental disorders.[42,43] The resumption of medical activities was permitted after the implementation of increased hygiene and antiseptic procedures in dental offices, based on the guidelines from the World Health Organization (WHO) and the Polish Dental Association (PDA). The use of the ultraviolet C (UVC) radiation, ozone, disinfectants, and protective equipment ensured the safety of staff and patients.[44,45]

Some studies suggest that changes in the oral cavity may be the direct effect of the virus.[4,21,38]

Published papers on tongue lesions during the SARS-CoV-2 infection confirm the relationship with organic damage or complications of thrombocytopenia, anticoagulant treatment, disseminated intravascular coagulation, and systemic inflammation. It is suggested that the presence of long COVID lesions results from primary or secondary vascular/hematological changes and lymphocytic thrombophilic arteritis.[33,38]

Some authors hypothesize that prolonged manifestations of the disease may result from co-infections and/or secondary changes.[1,8,32,35]

The results of the conducted cross-sectional study indicated the occurrence of erythematous spots, single ulcers (3%), atrophic glossitis (4.6%), and candidiasis (1%).[38]

The differential diagnosis of the COVID tongue includes herpetic glossitis, Melkersson–Rosenthal syndrome, lichen planus, and fungal infections.[1] When diagnosing a patient with PCS symptoms localized on the tongue, reinfection should be considered, which may occur many months after the initial infection with the SARS-CoV-2.[1,3,35]

In addition, there have been reports of post-vaccination lesions on the tongue.[46] A survey conducted among vaccinated individuals in Poland, Italy and other EU countries revealed post-vaccination symptoms in the oral cavity after the administration of the first dose of the vaccine (3.1%) and after the second dose (5.4%). The undesirable post-vaccination reactions include changes in sensitivity and facial paresis, a burning sensation, aphthous changes, taste changes, xerostomia, depapillation of the tongue, pain, stomatitis, cheilitis, and candidiasis.[47] Many published studies demonstrate that changes located on the tongue are the result of acute infection, reduced immunity, polypragmasia, hygiene neglect, or stress.[1,3] This hypothesis was not confirmed in the current study.

However, the medical documentation of young patients, those without comorbidities and previous changes in the tongue, as well as the emergence of subsequent variants of the virus, indicate that they cannot be underestimated. The presence of 2 cases of cancer lesions suggest the necessity for thorough diagnostics.

Research on lesions located on the tongue should also be continued based on other age groups, as well as those affected by systemic diseases or addictions.

Conclusions

The infection caused by the SARS-CoV-2 affects not only the general condition of the body but also the health of the oral cavity. Changes located on the tongue require observation and basic or specialized treatment. In the absence of pain symptoms, the patient should be monitored for a period of 4 weeks, with the expectation that the symptoms will spontaneously resolve. In case of pain, a good solution is the application of laser bio-stimulation. If various changes co-occur in the oral cavity, it is advised that the patient be referred for specialized treatment. The findings of this study suggest that the issue of the COVID tongue is not acknowledged by a considerable portion of the medical community.

Ethics approval and consent to participate

The Bioethical Commission of Medical University of Warsaw, Poland, has approved the scope of this retrospective study (commission statement No. AKBE/318/2023). In addition to the standard consent to treatment, as required by national regulations, all patients provided written consent to participate in this study.

Data availability

The datasets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Consent for publication

Not applicable.

Use of AI and AI-assisted technologies

Not applicable.

ORCID iDs

Juliusz Rafałowicz https://orcid.org/0009-0008-2458-1504
Leopold Wagner https://orcid.org/0000-0002-9769-4701
Barbara Rafałowicz https://orcid.org/0000-0002-5509-4062

References

1. Sharma P, Malik S, Wadhwan V, Palakshappa SG, Singh R. Prevalence of oral manifestations in COVID-19: A systematic review. *Rev Med Virol*. 2022;32(6):e2345. doi:10.1002/rmv.2345
2. Chaux-Bodard AG, Deneuve S, Desoutter A. Oral manifestation of COVID-19 as an inaugural symptom? *J Oral Med Oral Surg*. 2020;26:18. doi:10.1051/mbcb/2020011
3. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article. *Dermatol Ther*. 2021;34(1):e14578. doi:10.1111/dth.14578
4. Paradowska-Stolarz AM. Oral manifestations of COVID-19: Brief review. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):123–126. doi:10.17219/dmp/131989
5. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. 2023. https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition. Accessed March 28, 2023.
6. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(8):413–414. doi:10.1038/s41584-020-0448-7
7. Duś-Ilnicka I, Mazur M, Rybińska A, Radwan-Oczko M, Jurczyszyn K, Paradowska-Stolarz A. SARS CoV-2 IgG seropositivity post-vaccination among dental professionals: A prospective study. *BMC Infect Dis*. 2023;23(1):539. doi:10.1186/s12879-023-08534-z
8. Straburzyński M, Nowaczewska M, Budrewicz S, Waliszewska-Prosół M. COVID-19-related headache and sinonasal inflammation: A longitudinal study analysing the role of acute rhinosinusitis and ICHD-3 classification difficulties in SARS-CoV-2 infection. *Cephalalgia*. 2022;42(3):218–228. doi:10.1177/03331024211040753
9. Straburzyński M, Kuca-Warnawin E, Waliszewska-Prosół M. COVID-19-related headache and innate immune response – a narrative review. *Neurol Neurochir Pol*. 2023;57(1):43–52. doi:10.5603/PJNNS.a2022.0049
10. Tomo S, Miyahara GI, Simonato LE. Oral mucositis in a SARS-CoV-2 infected patient: Secondary or truly associated condition? *Oral Dis*. 2022;Suppl 1:963–967. doi:10.1111/odi.13570
11. Hathway RW. COVID tongue. *Br Dent J*. 2021;230(3):114. doi:10.1038/s41415-021-2666-z
12. Tsuchiya H. The oral cavity potentially serving as a reservoir for SARS-CoV-2 but not necessarily facilitating the spread of COVID-19 in dental practice. *Eur J Dent*. 2023;17(2):310–318. doi:10.1055/s-0042-1757909
13. Bilińska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: Identification of cell types and trends with age. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(11):1555–1562. doi:10.1021/acschemneuro.0c00210
14. Lozada-Nur F, Chainani-Wu N, Fortuna G, Sroussi H. Dysgeusia in COVID-19: Possible mechanisms and implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2020;130(3):344–346. doi:10.1016/j.oooo.2020.06.016
15. Więckiewicz M, Danel D, Pondel M, et al. Identification of risk groups for mental disorders, headache and oral behaviors in adults during the COVID-19 pandemic. *Sci Rep*. 2021;11(1):10964. doi:10.1038/s41598-021-90566-z
16. Hassainin EH, Islam N, Weyer A, Haney D, Devine MS. Macroglossia in the setting of COVID-19. Poster presented at: *Nashville Chest 2022*; October 16–19, 2022; Nashville, TN. doi:10.1016/jchest.2022.08.244
17. Colombo D, Del Nonno F, Nardacci R, Falasca L. May macroglossia in COVID-19 be related not only to angioedema? *J Infect Public Health*. 2022;15(1):112–115. doi:10.1016/j.jiph.2021.10.026
18. @timspector. One in five people with COVID still present with less common symptoms that dont get on the official PHE list – such as skin rashes. January 31, 2021. https://twitter.com/timspector/status/1349421278034325506/photo/1. Accessed January 31, 2021.
19. Picciani BLS, Santos LR, Amin TN, et al. Applicability of the geographic tongue area and severity index among healthcare professionals: A cross-sectional clinical validation of a newly developed geographic tongue scoring system. *J Clin Med*. 2021;24:10(23):5493. doi:10.3390/jcm10235493
20. Díaz Rodríguez M, Jimenez Romera A, Villarroel M. Oral manifestations associated with COVID-19. *Oral Dis*. 2022;28 Suppl 1:960–962. doi:10.1111/odi.13555
21. Pérez-Sayáns M, Ortega KL, Braz-Silva PH, Carreras-Presas CM, Carrión AB. Can "COVID-19 tongue" be considered a pathognomonic finding in SARS-CoV-2 infection? *Oral Dis*. 2022;28 Suppl 2:2579–2580. doi:10.1111/odi.13807
22. Katz J. Prevalence of candidiasis and oral candidiasis in COVID-19 patients: A cross-sectional pilot study from the patients' registry in a large health center. *Quintessence Int*. 2021;52(8):714–718. doi:10.3290/j.qi.b1491959
23. Pang W, Zhang D, Zhang J, et al. Tongue features of patients with coronavirus disease 2019: A retrospective cross-sectional study. *Integr Med Res*. 2020;9(3):100493. doi:10.1016/j.imr.2020.100493
24. Scotto G, Fazio V, Spirito F, Lo Muzio E, Lo Muzio L. COVID tongue: Suggestive hypothesis or clinical reality? *Oral Dis*. 2022;28 Suppl 2:2618–2619. doi:10.1111/odi.14134
25. Sofi-Mahmudi A. Patients with COVID-19 may present some oral manifestations. *Evid Based Dent*. 2021;22(2):80–81. doi:10.1038/s41432-021-0173-3
26. Afshar ZM, Barary M, Ebrahimpour S, et al. Pathophysiology and management of tongue involvement in COVID-19 patients. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;74(Suppl 2):3235–3238. doi:10.1007/s12070-021-03052-3
27. Abubakr N, Salem ZA, Kamel AHM. Oral manifestations in mild-to-moderate cases of COVID-19 viral infection in the adult population. *Dent Med Probl*. 2021;58(1):7–15. doi:10.17219/dmp/130814
28. de Moraes Melo Neto CL, Bannwart LC, de Melo Moreno AL, Coelho Goiato M. SARS-CoV-2 and dentistry – review. *Eur J Dent*. 2020;14(S01):S130–S139. doi:10.1055/s-0040-1716438
29. Dos Santos JA, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, et al. Oral mucosal lesions in a COVID-19 patient: New signs or secondary manifestations? *Int J Infect Dis*. 2020;97:326–328. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.012
30. Corchuelo J, Ulloa FC. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report. *Int J Infect Dis*. 2020;100:154–157. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.071

c. The Effect of Infection SARS-COV-2 on the Condition of the Salivary Glands - A Retrospective Study.

The Open Dentistry Journal
DOI: 10.2174/0118742106419861250926015326, 2025, 19, e18742106419861
ISSN: 1874-2106
1

RESEARCH ARTICLE OPEN ACCESS

The Effect of Infection SARS-COV-2 on the Condition of the Salivary Glands – A Retrospective Study

Juliusz Rafałowicz[1], Leopold Wagner[1,*] and Barbara Rafałowicz[1]

[1]*Department of Dental Propaedeutics and Prophylaxis, Medical University of Warsaw, 59 Nowogrodzka Str., 02-006 Warsaw, Poland*

Abstract:

Introduction: SARS-CoV-2 promotes the occurrence of short and long-term changes in the oral cavity. This study aimed to present the effect of SARS-CoV-2 on the salivary glands.

Methods: The study group included 138 patients with mild COVID-19 who had various pathologies in the salivary glands. All these patients were treated with antiviral and moisturising agents; some received antibiotics, substances supporting saliva secretion, and saliva substitutes, and some had photobiomodulation and massage of salivary glands.

Results: In the studied group, statistical significance ($\alpha \leq 0.05$) was found for xerostomia, ectasia, and sialadenitis, and other changes were statistically insignificant ($\alpha > 0.05$). Severe dryness was observed in 10% of patients, moderate in 28.33%, and mild in 61.66%. Ectasia was found in 29.71% of cases, sialadenitis in 10%, Sjogren's syndrome in 6.5%, neoplasm in 3.62%, and recurrent sialadenitis was found in 6.5%.

Discussion: The conducted study indicates that changes located in the salivary glands after SARS-CoV-2 infection are characterized by clinical diversity, occur more often in women, and may be recurrent. Salivary disorders in patients with and after COVID-19 are they impair here quality of oral health and affect the sense of taste, and cause difficulties in eating food. and increase the risk of mental disorders.

Conclusion: The diseases of the large salivary glands are a significant problem during COVID-19. In the absence of pain and systemic symptoms, observation should be carried out for 4 weeks and wait for spontaneous disappearance. With the simultaneous occurrence of various pathological changes, the patient should be referred for specialist treatment.

Keywords: SARS-CoV-2, Ectasia, Sialadenitis, Sjogren's syndrome, Neoplasm, Xerostomia.

© 2025 The Author(s). Published by Bentham Open.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International Public License (CC-BY 4.0), a copy of which is available at: https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode. This license permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

*Address correspondence to this author at the Department of Dental Propaedeutics and Prophylaxis, Medical University of Warsaw, 59 Nowogrodzka Str., 02-006 Warsaw, Poland; Tel: +48 22 625 66 02; E-mail: leopold.wagner@wum.edu.pl

Cite as: Rafałowicz J, Wagner L, Rafałowicz B. The Effect of Infection SARS-COV-2 on the Condition of the Salivary Glands – A Retrospective Study. Open Dent J, 2025; 19: e18742106419861.
http://dx.doi.org/10.2174/0118742106419861250926015326

Received: June 03, 2025
Revised: August 01, 2025
Accepted: August 18, 2025
Published: October 02, 2025

Send Orders for Reprints to reprints@benthamscience.net

1. INTRODUCTION

SARS-CoV-2 promotes the occurrence of short and long-term changes in the oral cavity. Early changes may precede the systemic changes by up to 4 days or occur simultaneously and lead to changes in the flow and composition of saliva, resulting in taste disturbances [1]. Whereas long-term symptoms emerging up to 12 weeks after the general symptoms and last at least two months and cannot be explained by an alternative diagnosis, are called Post-COVID Syndrome (PCS) [2-5]. Some authors believe that PCS can be diagnosed when symptoms last longer than 12 weeks [6]. However, there is still no clear position regarding the terminology and classification of PCS [7]. It has been hypothesized that persistent symptoms after COVID-19, also referred to as Post-COVID Condition (PCC), may be related to the long-term persistence of the virus, abnormal immune response, and/or organ damage [8]. It is also uncertain whether changes located in the oral cavity are the result of the virus or are secondary [9-12]. Based on research, it was found that the oral cavity is the portal and reservoir of the virus [13].

Based on the literature, it can be stated that the symptoms of COVID-19 in the oral cavity include: pain, xerostomia, aphthous-like lesions, erosions, ulcerations, changes in mucosal color, vascular lesions, vesiculobullous lesions, periodontal necrosis, candidiasis, tongue lesions ranging from strawberry tongue through atrophic, nodular lesions to geographic tongue, exacerbation of autoimmune diseases, Kawasaki-like disease, Erythema Multiforme-like, atypical Sweet syndrome, Melkerson-Rosenthal syndrome, aphthous stomatitis, angular cheilitis, herpetic lesions, varicella-zoster virus infection (VZV), drug rash, vasculitis, thrombi, perivascular lymphocytic infiltration, focal capillary thrombosis, hemorrhages [14-17].

COVID-19 has also affected dentistry and dental treatments. Based on a survey study . A similar number stated that emergency dental procedures should be performed in the event of conducted in Nepal, nearly a quarter of dentists were not working in dental offices. A similar number stated that emergency dental procedures should be performed in the event of a COVID-19 infection. Patients received dental treatments from only 10% of dentists during the lockdown, and 53% of dentists participated in online training. 70% of dentists experienced financial difficulties due to a lack of remuneration. 86% of respondents indicated that dental procedures should be performed regularly despite the pandemic [18].

Pathological changes in the salivary glands have accompanied SARS-CoV-2 infection since the beginning of the pandemic [1]. Xerostomia is recognized by the WHO as one of the symptoms of COVID-19. Epithelial cells of the salivary glands can become infected and be the source of the virus in saliva, which is crucial for the development of effective strategies for diagnosis, prevention, and therapy [19-21]. Based on research, it was found that the salivary glands may be one of the transmission routes of the SARS-CoV-2 virus, which, after replicating in the oral cavity, can spread with saliva [20]. Angiotensin-converting enzyme receptors 2 (ACE2) and Transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) present in the acinar cells and ducts of the large salivary glands are expressed, which promotes the entry of the virus and its replication [20, 21].

However, information regarding xerostomia related to COVID-19 should be interpreted carefully, because many causes contribute to the appearance of dry mouth. SARS-CoV-2 infection induces cytokine release syndrome and thrombocytopenia, which may be accompanied by inflammation, fibrosis, hyperplasia, metaplasia, precancerous conditions of the salivary glands, or autoimmune diseases (*e.g.*, Sjogren's syndrome). It was found that the above-mentioned pathologies are most often located in the parotid and submandibular glands [22-28].

The available literature also contains information that changes in the salivary glands may result from post-vaccination complications, the so-called adverse event reaction [29].

It should be noted that salivary flow is influenced by many local factors (*e.g.*, oral hygiene, decreased cortisol or amylase levels, ult), radiotherapy) and systemic factors, including medications (*e.g.*, psychotropic, antidepressants, antihistamines, diuretics, chemotherapy), dehydration, dietary composition, psychological factors (stress, anxiety, depression), various systemic diseases (*e.g.*, diabetes, HIV, HCV, hypertension, Alzheimer's disease), and disorders of the central and peripheral nervous systems [30, 31]. The amount and quality of saliva also change with age, but this relationship is not directly proportional, as salivary flow is influenced by factors such as local and general health, medications, and preferred lifestyle [32].

The study aimed to present various changes located in the salivary glands after SARS-CoV-2 infection and to assess their disappearance depending on the therapy used or its lack.

2. MATERIALS AND METHODS

The study followed the Sex and Gender Equity in Re search guidelines (SAGER) to ensure appropriate inclusion and reporting of sex-related data **(Appendix)**. The research was planned and conducted using the STROBE checklist. The Warsaw Medical University's Bioethical Commission has approved the range of the retrospective study (Commission statement AKBE/151/ 2024).

The data were obtained from the medical records of 1,256 patients treated at our dental clinic from 2020-2023. The minimum sample size calculated using the Raosoft® calculator was 135 persons with a 5% margin of error and a 95% confidence level. The sample power for the Type II error probability calculated using the G* Power 3.1 application was 0.8532830. The search was based on SARS-CoV-2, RT-PCR, changes in the salivary glands, xerostomia, therapeutic methods, and supportive therapy. Data analysis allowed us to select 138 patients (including 86 women and 52 men) aged 20-40 after a mild COVID-19 infection who had various pathologies in the salivary glands. The patients were previously healthy and had no problems with salivation, allergies, or addictions. The exclusion criteria were comorbidities, pregnancy,

addictions, and stimulants. Patients gave written consent to provide research documentation.

Patients were assigned a random ID number that did not allow them to be identified in the clinic's records. Patient records were copied to a password-protected AES 256 encryption external SSD, to which only researchers had access. After finishing the data analysis, the documentation was deleted from the SSD.

The examination of each patient was performed during the first visit, periodically (Table 1), and when reporting dental problems.

In the case of the diagnosis of xerostomia, the severity of dryness was assessed on a Challacombe scale of 0-10 (0 - no dryness, 10 - severe case of dryness). The test was repeated after two weeks.

All treated patients were treated with an antiviral agent, Heviran 800 mg (Polpharma), and a moisturizing agent with a biocidal effect, Fomukal (Vipharm). Patients with sialadenitis or ectasia were additionally treated with an antibiotic, Clindamycin 600 (MIP Pharma). The patients who had enlarged salivary glands and swelling were treated with photobiomodulation (PBM) and gentle massage. Patients with xerostomia were additionally recommended to use substances supporting saliva secretion (*e.g.*, drinking water with lemon, chewing sugar-free gum, or eating sour candies) and saliva substitutes - Xerostemin aerosol (Atos).

All patients were recommended increased hygiene, including the use of alcohol-free mouthwash.

Patients were informed to avoid alcohol and products containing caffeine.

If the swelling persisted for more than 4 weeks, the patient was referred for laboratory tests and on ultrasound (US) or to a specialist centre.

The documentation analysis enabled us to determine the time of remission of the pathology, depending on whether therapy was used or not.

Descriptive statistics functions in MS Excel 365 were used for statistical analysis of quantitative data. The outcomes included the total number of subjects by gender (N), the number of valid observations (n), the arithmetic mean ($\bar{x}$), and the percentage of patients with specific changes in salivary glands, including xerostomia and their duration. The level of statistical significance was adopted as α=0.05 and p-value ≤ 0.05, which allowed us to reject the hypothesis about the lack of association between COVID-19 and salivary gland pathologies.

3. RESULTS

The results of this retrospective study were presented in 2 tables and 3 figures. Changes in the major salivary glands in women and men, and their duration, were presented in Table 2. The time of changes disappearance after treatment or without therapy was presented in Table 3. The figures present sample photos of the xerostomia, the left parotid gland inflammation, and the neoplasm.

Based on the analysis of medical records of the study population of 1,256 patients, it was found that various changes affecting the salivary glands occurred in 11% of people, including 6.8% of women and 4.2% of men.

71 women experienced three coexisting pathologies: xerostomia, ectasia, and sialadenitis. Only one pathology, xerostomia, occurred in 13 men.

Unilateral changes in the salivary glands occurred in 38 patients (27.53% of cases) and were usually accompanied by xerostomia.

Xerostomia (Fig. 1) was found in 60 people (47 women and 13 men). In 42 patients, it appeared 3-4 days before the systemic symptoms of SARS-CoV-2 infection, and in 18, it was observed approximately three months after the appearance of systemic symptoms. In 37 patients, mild dryness (VAS = 1–3), in 17 moderate dryness (VAS = 4–7), and 6 severe dryness (VAS = 8–10) was observed. In 7 people (5% of cases), dryness persisted intermittently for 36 months.

Table 1. Checklist of medical examinations of patients covered by the research program. Available online under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License 3.0. [33].

Medical Examination	Periodicity	Checklist
Subjective and objective examination	First visit, one and two weeks after the treatment was started. In the first year of observation every month, in subsequent years every 2 months or when a problem occurs.	Oral condition, date of appearance of the first and subsequent symptoms, complications, current complaints, systemic diseases, medications taken, and addictions.
Laboratory tests	First visit, next every 6 months.	In case of deviations from the norm, referral to a specialist.
Thorax X-ray or CT scan	First visit, next every 12 months.	In smoking and COPD[A] patients.
OPG/OPT[B]	First visit, next every 6 months.	Assessment of the condition of stomatognathic system.
US[C]	In case of swelling of the salivary glands lasting 4 weeks.	In case of deviations from the norm, referral to a specialist.
CODS[D]	First visit and after 2 weeks.	The severity of dryness on the Challacombe scale.

Abbreviations: COPD[A] - Chronic obstructive pulmonary disease.
OPG/OPT[B] – Orthopantomography.
US[C] – Ultrasonography.
CODS[D] – Clinical Oral Dryness Score.

Table 2. Pathological changes of the major salivary glands - frequency of occurrence, depending on gender and duration.

No.	Type of Pathological Change in the Major Salivary Glands	Gender		Duration (months)
		Women	Men	
1.	Xerostomia	47	13	3 to 36
2.	Ectasia	29	12	3 to 36
3.	Sialadenitis	8	6	3 to 9
4.	Recurrent Sialadenitis	6	3	Up to 36
5.	Sjögren's syndrome	8	1	3 to 36
6.	Neoplasic metaplasia	3	2	Diagnosed after 12 months of PCS

Abbreviation: PCS – Post-COVID Syndrome.

Table 3. Number of patients with pathological changes in the salivary glands after SARS-CoV-2 infection and their duration after and without treatment.

No.	The Salivary Glands Pathology	Number of Valid Patients		Duration (days)						Statistical Significance
		Treated (n)	Not Treated (n)	Treated			Not Treated			-
				Min.	Max.	Mean $\bar{x}$	Min.	Max.	Mean $\bar{x}$	α
1.	Xerostomia	36	24	7	547	10,5	14	1080	547	<0,05
2.	Ectasia	12	29	5	543,5	9,5	7	1080	543,5	<0,05
3.	Sialadenitis	11	3	7	185	17,5	10	360	185	=0,05
4.	Recurrent sialadenitis	7	2	28	720	74	180	1080	720	>0,05
5.	Sjögren's syndrome	9	-	60	-	570	-	-	-	>0,05
6.	Neoplasm	5	-	180	-	630	-	-	-	>0,05



Fig. (1). Sample photo of xerostomia.

Salivary gland ectasia was found in 41 patients (29 women and 12 men). At 22 people (53.65%), it was found in the parotid glands, at 13 people (31.7%), it was found in the sublingual glands, and at 6 people (14.63%), it was found in the submandibular glands.

Sialadenitis (Fig. **2**) was found in 14 patients (8 women and 6 men), and recurrent sialadenitis in 6 women and 3 men.



Fig. (2). Sample photo of the left parotid gland inflammation.

Sjögren's syndrome was diagnosed in 8 women and 1 man.

Neoplasm was found in 3 women and 2 men (Fig. **3**). In the interview, the patients reported that they were previously generally healthy, did not take medications or dietary supplements, and did not smoke or drink alcohol. In the acute phase of SARS-CoV-2, they had a unilateral enlargement of the parotid glands and xerostomia for 7 days, as well as loss of smell, taste, and flu-like symptoms. These patients are under the care of an oncology hospital.



Fig. (3). Sample photo of neoplasm.

In 26 patients (18.84% of cases), salivary gland swelling resolved spontaneously within 7 days.

In the studied group of patient's statistical significance ($\alpha \leq 0.05$) was found for xerostomia, ectasia, and sialadenitis, and other changes were statistically insignificant ($\alpha > 0.05$).

4. DISCUSSION

Given the importance of salivary glands and xerostomia for safety and quality of life, it is essential to address the long-term frequency and persistence of COVID-19-related oral complications, which remain unclear and insufficiently researched. The conducted study allows us to state that changes located in the salivary glands after SARS-CoV-2 infection are characterized by clinical diversity, occur more often in women, and may be recurrent.

Xerostomia occurred in 43.47% of cases - in 70% it preceded systemic symptoms, and in 30% it appeared after a few weeks. Severe dryness was observed in 10% of patients, moderate in 28.33%, and mild in 61.66%. In the case of severe dryness, patients additionally reported dysphagia, frothy saliva, and dry lips. Disturbed salivary secretion lasted from 7 to 1080 days.

The prevalence of xerostomia due to COVID-19 in various studies conducted in different countries ranges from 40 to 60% [34-37]. The severity of xerostomia is associated with the severity of infection [38, 39]. In the study, the highest prevalence was observed in patients aged 68-77 years (33.3%), followed by patients aged 78-83 years (22.27%). A higher prevalence of xerostomia was found among menopausal women (17.97% *vs*. 10.47%). A statistically significant association was found between the use of antidepressants ($p < 0.001$), antihypertensive drugs ($p < 0.001$), and antihistamines ($p = 0.045$) and xerostomia [40].

In most cases, it occurs before other symptoms of the disease, and its severity often decreases after 15 days [5]. The etiological factors of xerostomia include more than 400 medications (antiparkinsonian, antipsychotic, antidepressant, diuretic, opioids, cytotoxic, and antihypertensive), systemic diseases (endocrine/autoimmune/infectious/ granulomatous), and environmental factors (radiation/lifestyle) [1, 13, 40-43]. We need to obtain information about the psychotropic drugs we are taking in our medical history. As we know, more and more patients are being treated for psychological problems. Biochemically, xerostomia may be associated with electrolyte imbalance (Na+, K+, Cl-, or Ca2+), enzymatic changes (*e.g.*, increased amylase concentration), changes in protein composition (*e.g.*, decreased mucin concentration), impaired function of G-Protein-Coupled Receptors (GPCRs) found on salivary cells (saliva-producing cells), and reduced ability of alveolar cells to produce/secrete saliva due to impaired movement of the Aquaporin 5 (AQP5) water channel [44, 45].

It was found that earlier variants of COVID-19 (Alpha, Beta, Gamma, and Delta) promoted the appearance of xerostomia more often than the Omicron variant [28].

The appearance of dry mouth before the onset of other symptoms of SARS-CoV-2 supports early diagnosis of the infection and allows for the implementation of treatment, which, according to some authors, may limit the transmission of the virus [1, 12].

Another confirmed pathology was ectasia, which was found in 29.71% of cases and lasted from 5 to 1080 days. After the therapy, the swelling usually disappeared after 14 days. However, when patients did not consent to treatment, the swelling persisted for up to 36 months.

If ectasia occurs in the initial phase of infection by SARS-CoV-2, the concentration of C-reactive protein and LDH changes. The levels of the above-mentioned biomarkers indicate the severity of the infection [20, 46, 47].

Salivary gland ectasia often precedes the sialadenitis [19, 23, 24, 42]. However, swelling of the salivary glands due to viral infection (viral sialadenitis) has not been fully documented in the case of COVID-19. Publications on this subject are limited to case reports [22-27, 46, 47].

The medical records of 10% of the patients described sialadenitis. Parotid and sublingual gland inflammation associated with COVID-19 has been reported since the beginning of the pandemic [24, 25].

Within the salivary glands, SARS-CoV-2 may lead to an inflammatory reaction and various pathological changes, including autoimmune ones [27, 46, 48].

Sjögren's syndrome was diagnosed in 6.5% of patients. These patients were referred for rheumatological treatment. According to the literature, patients with SARS-

CoV-2 who additionally have autoimmune salivary gland diseases may develop immunoproliferative diseases, mainly non-Hodgkin lymphoma [27, 49].

The proliferation of B lymphocytes and their continuous activation because of autoimmune processes increases the incidence of lymphomas and multiple myeloma 6-18 times [49-52].

Impaired production and secretion of histatin into saliva in patients with COVID-19 due to the destruction of the salivary glands predisposes them to long-term opportunistic infections and inflammation of the mucous membranes, which may result in neoplasms [49-52].

In the records of 3.62% of patients, neoplasm changes were found. These patients were referred for further oncology diagnostics.

Uncontrolled autoreactive mechanisms may occur in patients after vaccination against SARS-CoV-2, which favours the development of autoimmunity in people with a strong genetic predisposition. Therefore, autoimmune diseases have been diagnosed in some people after vaccinations [26, 29, 52-56].

Differential diagnoses of pathological conditions of the salivary glands in PCS include diseases of the parotid lymph nodes (tuberculosis, cat scratch disease), hemangiomas, tumours (lymphomas, sarcomas), enlargement against the background of other diseases (diabetes, anorexia), lymphatic malformations, or taking medicaments that reduce salivary secretion [2, 4, 19, 22, 46-48]. The pandemic lockdown has led to the development of psychological problems [57, 58]. The consequences of stressful working conditions and social isolation have increased the incidence of Temporomandibular Disorders [19]. The psychological impact of this pandemic has been profound, with studies demonstrating a high prevalence of anxiety and depression among patients and healthcare workers [18, 58]. Studies conducted across different countries have demonstrated significant anxiety levels among healthcare workers with an urgent need for interventions. Difficult access to a doctor resulted in a lack of diagnosis and early treatment, which led to complications. It should also be noted that the dental team is at increased risk of SARS-Cov-2 infection during procedures. Literature reports indicate the need for risk assessment for both patients and office staff, strict use of personal protective equipment and disinfectants, use of disposable instruments, limiting aerosol generation (*e.g.*, putting off invasive procedures), and proper decontamination [58].

5. STUDY LIMITATION

The study's design is limited, as it involves analyzing the medical records of patients in a specific age range who were treated only at our clinic. The selection of the study group from among previously healthy patients also limits the scope of the study. It would be advisable to continue in future similar studies, but involve patients in different age groups, burdened with various diseases, and treated with different methods.

CONCLUSION

The results of this study indicate that diseases of the large salivary glands are a significant problem in PCS. When diagnosing a patient with a history of coronavirus infection, a thorough medical history, physical examination, and additional tests should always be performed, along with careful differentiation. Many symptoms of systemic, immunological, or viral diseases manifest as changes in the salivary glands. Due to the recurrence of post-COVID changes, patients should be monitored regularly. Salivary disorders in patients with LC are not life-threatening, but they impair the quality of life related to oral health and nutrition, and increase the risk of depression and suicidal thoughts. In the case of pathologies without pain and systemic symptoms, observation should be carried out for 4 weeks and then wait for their spontaneous resolution. If various pathological changes occur simultaneously, the patient should be referred for specialist treatment.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

The authors confirm contribution to the paper as follows: B.R.: Study conception and design; B.R., J.R., L.W.: Data collection, drafting the manuscript; B.R., L.W.: Analysis and interpretation of results; L.W.: Supervision. All authors approved the final version of the manuscript.

LIST OF ABBREVIATIONS

PCS	=	Post-COVID Syndrome
PCC	=	Post-COVID Condition
VZV	=	Varicella-Zoster Virus
WHO	=	World Health Organization
ACE2.	=	Angiotensin-converting enzyme receptors 2
TMPRSS2	=	Transmembrane serine protease 2
BMS	=	Burning Mouth Syndrome
HIV	=	Human Immunodeficiency Virus
HCV	=	Hepatitis C virus
RT-PCR	=	Reverse-Transcription Polymerase Chain Reaction
AES 256	=	Advanced Encryption Standard
SSD	=	Solid-State Drive
PBM	=	Photobiomodulation
US	=	Ultrasound
GPCRs	=	G-Protein-Coupled Receptors
AQP5	=	Aquaporin 5

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

This study was approved (Commission statement AKBE/151/2024) by the Warsaw Medical University Bioethics Commission (Poland).

HUMAN AND ANIMAL RIGHTS

The retrospective study was carried out according to the ethical standards of the local bioethics commission. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or research committee and with the 1975 Declaration of Helsinki, as revised in 2013.

CONSENT FOR PUBLICATION

Each patient signed a consent form.

STANDARDS OF REPORTING

STROBE guidelines were followed.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

The data supporting the findings of the article will be available from the first author [J.R] upon reasonable request.

FUNDING

The study was financed within the statutory financial resources WLS7/N/24 of the Medical University of Warsaw, Poland.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest, financial or otherwise.

ACKNOWLEDGEMENTS

Declared none.

APPENDIX

SAGER guidelines checklist - studies with human participants.

Section/ Topic	Item Number	Checklist Item	Reported on Page Number
General	1	The terms sex/gender used appropriately	2,4,5,6, Table 2
Title	2	Title specifies the sex/gender of participants if only one included	X
Abstract	3a	Abstract specifies the sex/gender of participants if only one included	X
	3b	Study population described with gender/sex breakdown*	2
Introduction	4a	If relevant, previous studies that show presence or lack of sex/gender differences or similarities are cited	X
	4b	Mention of whether sex/gender might be an important variant and if differences might be expected	X
	4c	The demographics of the study population with regard to sex/gender (eg, disease prevalence among male/ female study participants) are outlined*	X
Methods	5a	Method of definition of sex/gender (eg, self-report, genetic testing)	4
	5b	Description of how sex/gender was considered in the design, whether authors ensured adequate representation of male and female study participants, justification of the reasons for any exclusion of male or female participants, or explanation if not considered. Justification of other sex/gender-specific interventions of study designs (*i.e*, mandating contraception for women).* Explicit reporting of the scientific rationale for contraception requirements and exclusions for pregnancy and lactation should be required*	4
Results	6a	Study population description with complete gender/sex breakdown for all categories considered*	5,6
	6b	Where appropriate, data presented disaggregated by sex/gender, and sex/gender differences and similarities are described	5,6 Table 2
	6c	Sex- and gender-based analyses reported regardless of outcome (in main paper if pre-specified; otherwise in appendix)*	5,6
	6d	For clinical trials, adverse event data disaggregated by sex/gender (in main paper if pre-specified; otherwise in appendix)*	X
	6e	Patient-reported outcome data disaggregated by sex/ gender (in main paper if pre-specified; otherwise in appendix)*	6
	6f	For epidemiological studies, the effects of other exposures on health problems examined for all genders and analysed critically from a gender perspective	X
	6g	Table 1 includes separate rows for male sex/gender, female sex/gender and other categories if collected*	Table 2
Discussion	7a	Potential implications of sex/gender on the study results and analyses, including the extent to which the findings can be generalized to all sexes/genders in a population	6
	7b	If a sex/gender analysis not done, a rationale is given and implications of the lack of such analysis on the interpretation of the results are discussed	X

Adapted from SAGER guidelines. Sex and Gender Equity in Research: rationale for the SAGER guidelines and recommended use. Research Integrity and Peer Review 1, Article number: 2 (2016) https://researchintegrityjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41073-016-0007-6.
* These points extend beyond the original SAGER table.

REFERENCES

[1] Huang N, Pérez P, Kato T, *et al*. SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva. Nat Med 2021; 27(5): 892-903. http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01296-8 PMID: 33767405

[2] Aldahlawi SA, Afifi IK. COVID-19 in dental practice: Transmission risk, infection control challenge, and clinical implications. Open Dent J 2020; 14(1): 348-54. http://dx.doi.org/10.2174/1874210602014010348

[3] Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R, Zartab H, Aflatoonian M. Oral manifestations of COVID -19 disease: A review article. Dermatol Ther 2021; 34(1): 14578. http://dx.doi.org/10.1111/dth.14578 PMID: 33236823

[4] Sabino-Silva R, Jardim ACG, Siqueira WL. Coronavirus COVID-19 impacts to dentistry and potential salivary diagnosis. Clin Oral Investig 2020; 24(4): 1619-21. http://dx.doi.org/10.1007/s00784-020-03248-x PMID: 32078048

[5] Zahiruddin QS, Mishra G, Patil M, Aggrawal A, Gaidhane A. Oral health, dentistry and COVID-19 pandemic. Open Dent J 2021; 15(Suppl-2, M1): 284-5. http://dx.doi.org/10.2174/1874210602115010284

[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. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3026 PMID: 32784198

[7] Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-COVID symptoms (Post-Acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(5): 2621. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18052621 PMID: 33807869

[8] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis 2022; 22(4): e102-7. http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9 PMID: 34951953

[9] Bilinska K, Jakubowska P, Von Bartheld CS, Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: Identification of cell types and trends with age. ACS Chem Neurosci 2020; 11(11): 1555-62. http://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00210 PMID: 32379417

[10] Sakaguchi W, Kubota N, Shimizu T, *et al*. Existence of SARS-CoV-2 entry molecules in the oral cavity. Int J Mol Sci 2020; 21(17): 6000. http://dx.doi.org/10.3390/ijms21176000 PMID: 32825469

[11] Matuck BF, Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, *et al*. Salivary glands are a target for SARS-CoV-2: A source for saliva contamination. J Pathol 2021; 254(3): 239-43. http://dx.doi.org/10.1002/path.5679 PMID: 33834497

[12] To KKW, Tsang OTY, Yip CCY, *et al*. Consistent detection of 2019 novel coronavirus in saliva. Clin Infect Dis 2020; 71(15): 841-3. http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa149 PMID: 32047895

[13] Xu J, Li Y, Gan F, Du Y, Yao Y. Salivary glands: Potential reservoirs for covid-19 asymptomatic infection. J Dent Res 2020; 99(8): 989. http://dx.doi.org/10.1177/0022034520918518 PMID: 32271653

[14] Farid H, Khan M, Jamal S, Ghafoor R. Oral manifestations of Covid-19-A literature review. Rev Med Virol 2022; 32(1): 2248. http://dx.doi.org/10.1002/rmv.2248 PMID: 34028129

[15] Amorim dos Santos J, Normando AGC, Carvalho da Silva RL, *et al*. Oral manifestations in patients with COVID-19: A living systematic review. J Dent Res 2021; 100(2): 141-54. http://dx.doi.org/10.1177/0022034520957289 PMID: 32914677

[16] Fakhruddin KS, Samaranayake LP, Buranawat B, Ngo H. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19): A systematic review. PLoS One 2022; 17(6): 0265531. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0265531 PMID: 35648785

[17] Saraf S, Nalawade T, Mallikarjuna R, Al Kashmiri A. The retrospective pilot study of the prevalence of olofactory dysfunction or loss of smell, loss of taste and oral manifestations among covid-19 positive health workers in museat. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2022; 3: 1-5. http://dx.doi.org/10.1007/s12070-022-03293-w PMID: 36532231

[18] Humagain M, Humagain R, Rokaya D. Dental Practice during COVID-19 in Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. JNMA J Nepal Med Assoc 2020; 58(230): 764-9. http://dx.doi.org/10.31729/jnma.5022 PMID: 34504378

[19] Tsuchiya H. The oral cavity potentially serving as a reservoir for sars-cov-2 but not necessarily facilitating the spread of COVID-19 in dental practice. Eur J Dent 2023; 17(2): 310-8. http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1757909 PMID: 36539210

[20] Hamid H, Khurshid Z, Adanir N, Zafar MS, Zohaib S. COVID-19 pandemic and role of human saliva as a testing biofluid in point-of-care technology. Eur J Dent 2020; 14(S 01): S123-9. http://dx.doi.org/10.1055/s-0040-1713020

[21] Sasso-Cerri E, Martinelli VD, de Oliveira SA, da Silva AAS, de Moraes JCG, Cerri PS. Submandibular gland pathogenesis following sars-cov-2 infection and implications for xerostomia. Int J Mol Sci 2024; 25(13): 6820. http://dx.doi.org/10.3390/ijms25136820 PMID: 38999930

[22] Brehm R, Narayanam L, Chon G. COVID-19-associated parotitis in a 10-week-old male. Cureus 2022; 14(11): 31054. http://dx.doi.org/10.7759/cureus.31054 PMID: 36475193

[23] Chern A, Famuyide AO, Moonis G, Lalwani AK. Sialadenitis: A possible early manifestation of COVID -19. Laryngoscope 2020; 130(11): 2595-7. http://dx.doi.org/10.1002/lary.29083 PMID: 32833242

[24] Fisher J, Monette DL, Patel KR, Kelley BP, Kennedy M. COVID-19 associated parotitis. Am J Emerg Med 2021; 39(254): 254.e1-3. http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.059 PMID: 32631770

[25] Maegawa K, Nishioka H. COVID-19-associated parotitis and sublingual gland sialadenitis. BMJ Case Rep 2022; 15(12): 251730. http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2022-251730 PMID: 36535731

[26] Najary S, Vatankhah M, Khadivi G, *et al*. A comprehensive review of oral microenvironment changes and orofacial adverse reactions after COVID-19 vaccination: The good, the bad, and the ugly. Health Sci Rep 2024; 7(3): 1967. http://dx.doi.org/10.1002/hsr2.1967 PMID: 38482134

[27] Okoye JO, Ibekailo NS, Ngokere AA, Okechi O. Warthin tumor–associated synchronous neoplasia and COVID-19: Does SARS-CoV-2 infection increase the risk of benign tumores and cancer?. J Med Lab Sci 2020; 30(4): 11-25. http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.4364910

[28] Beniada C, Liard Y, Marchal F, Seebach JD. [Sjögren's syndrom: Clinical, diagnostic and therapeutic innovations]. Rev Med Suisse 2022; 18(776): 646-51. http://dx.doi.org/10.53738/REVMED.2022.18.776.646 PMID: 35385615

[29] Mazur M, Duś-Ilnicka I, Jedliński M, *et al*. Facial and oral manifestations following covid-19 vaccination: A survey-based study and a first perspective. Int J Environ Res Public Health 2021; 18(9): 4965. http://dx.doi.org/10.3390/ijerph18094965 PMID: 34066995

[30] Iorgulescu G. Saliva between normal and pathological. Important factors in determining systemic and oral health. J Med Life 2009; 2(3): 303-7. PMID: 20112475

[31] Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB, Carpenter GH, Ekström J. Salivary secretion in health and disease. J Oral Rehabil 2018; 45(9): 730-46. http://dx.doi.org/10.1111/joor.12664 PMID: 29878444

[32] Xu F, Laguna L, Sarkar A. Aging-related changes in quantity and quality of saliva: Where do we stand in our understanding? J Texture Stud 2019; 50(1): 27-35. http://dx.doi.org/10.1111/jtxs.12356 PMID: 30091142

[33] Rafałowicz J, Wagner L, Rafałowicz B. Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study. Dent

Med Probl 2025; 62(4): 619-26.
http://dx.doi.org/10.17219/dmp/179008
[34] Mulyani SWM, Astuti ER, Wahyuni OR, Ernawati DS, Ramadhani NF. Xerostomia therapy due to ionized radiation using preconditioned bone marrow-derived mesenchymal stem cells. Eur J Dent 2019; 13(2): 238-42.
http://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1694697 PMID: 31509876
[35] Fathi Y, Hoseini EG, Atoof F, Mottaghi R. Xerostomia (dry mouth) in patients with COVID-19: A case series. Future Virol 2021; 16(5): 315-9.
http://dx.doi.org/10.2217/fvl-2020-0334
[36] da Silva Pedrosa M, Sipert CR, Nogueira FN. Altered taste in patients with COVID-19: The potential role of salivary glands. Oral Dis 2021; 27(S3): 798-800.
http://dx.doi.org/10.1111/odi.13496 PMID: 32564416
[37] Fantozzi PJ, Pampena E, Di Vanna D, *et al*. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19. Am J Otolaryngol 2020; 41(6): 102721.
http://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2020.102721 PMID: 32977063
[38] Ganesan A, Kumar S, Kaur A, *et al*. Oral manifestations of COVID-19 infection: An analytical cross-sectional study. J Maxillofac Oral Surg 2022; 21(4): 1326-35.
http://dx.doi.org/10.1007/s12663-021-01679-x PMID: 35153394
[39] Saleem MKM, Lal A, Ahmed N, Abbasi MS, Vohra F, Abduljabbar T. Oral health related quality of life and the prevalence of ageusia and xerostomia in active and recovered COVID-19 Patients. PeerJ 2023; 11: 14860.
http://dx.doi.org/10.7717/peerj.14860 PMID: 36908817
[40] Ghalwash D, Hamdy A, Abou-Bakr A. Prevalence of COVID-19 associated xerostomia, taste and smell disturbances over 3 years in an Egyptian sample: A cross-sectional study. Explor Med 2025; 6: 1001286.
http://dx.doi.org/10.37349/emed.2025.1001286
[41] Kapourani A, Kontogiannopoulos KN, Manioudaki AE, *et al*. A review on xerostomia and its various management strategies: The role of advanced polymeric materials in the treatment approaches. Polymers 2022; 14(5): 850.
http://dx.doi.org/10.3390/polym14050850 PMID: 35267672
[42] Tsuchiya H. Characterization and pathogenic speculation of xerostomia associated with covid-19: A narrative review. Dent J 2021; 9(11): 130.
http://dx.doi.org/10.3390/dj9110130 PMID: 34821594
[43] Tanasiewicz M, Hildebrandt T, Obersztyn I. Xerostomia of various etiologies: A review of the literature. Adv Clin Exp Med 2016; 25(1): 199-206.
http://dx.doi.org/10.17219/acem/29375 PMID: 26935515
[44] Matsuzaki T, Susa T, Shimizu K, *et al*. Function of the membrane water channel aquaporin-5 in the salivary gland. Acta Histochem Cytochem 2012; 45(5): 251-9.
http://dx.doi.org/10.1267/ahc.12018 PMID: 23209334
[45] Messenger SW, Falkowski MA, Groblewski GE. Ca2+-regulated secretory granule exocytosis in pancreatic and parotid acinar cells. Cell Calcium 2014; 55(6): 369-75.
http://dx.doi.org/10.1016/j.ceca.2014.03.003 PMID: 24742357
[46] Hao M, Wang D, Xia Q, *et al*. Pathogenic mechanism and multi-omics analysis of oral manifestations in COVID-19. Front Immunol 2022; 13: 879792.
http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.879792 PMID: 35860279
[47] Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, *et al*. Frequent and persistent salivary gland ectasia and oral disease after COVID-19. J Dent Res 2021; 100(5): 464-71.
http://dx.doi.org/10.1177/0022034521997112 PMID: 33655804
[48] Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Romão VC, Armagan B, Seror L, Carubbi F. Post-COVID-19 syndrome in patients with primary Sjögren's syndrome after acute SARS-CoV-2 infection. Clin Exp Rheumatol 2021; 39(Suppl 133 (6)): 57-65.
http://dx.doi.org/10.55563/clinexprheumatol/0anatx
[49] Parihar AS, Singh R, Shaik S, *et al*. Non-Hodgkin's lymphoma: A review. J Family Med Prim Care 2020; 9(4): 1834-40.
http://dx.doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1037_19 PMID: 32670927
[50] Żurek M, Rzepakowska A, Jasak K, Niemczyk K. The epidemiology of salivary glands pathologies in adult population over 10 years in poland—cohort study. Int J Environ Res Public Health 2021; 19(1): 179.
http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19010179 PMID: 35010439
[51] Timeus F, Calvo MM, Caci AM, Gallone GO, Vittone F. IgG4-related chronic sclerosing sialadenitis in a child with recurrent parotitis: A case report. BMC Pediatr 2021; 21(1): 586.
http://dx.doi.org/10.1186/s12887-021-03004-4 PMID: 34930210
[52] Czarnywojtek A, Agaimy A, Pietrończyk K, *et al*. IgG4-related disease: An update on pathology and diagnostic criteria with a focus on salivary gland manifestations. Virchows Arch 2024; 484(3): 381-99.
http://dx.doi.org/10.1007/s00428-024-03757-0 PMID: 38316669
[53] Tomi AL, Belkhir R, Nocturne G, *et al*. Brief report: Monoclonal gammopathy and risk of lymphoma and multiple myeloma in patients with primary sjögren's syndrome. Arthritis Rheumatol 2016; 68(5): 1245-50.
http://dx.doi.org/10.1002/art.39534 PMID: 26636425
[54] Alfaifi A, Sultan AS, Montelongo-Jauregui D, Meiller TF, Jabra-Rizk MA. Long-term post-COVID-19 associated oral inflammatory sequelae. Front Cell Infect Microbiol 2022; 12: 831744.
http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2022.831744 PMID: 35310855
[55] Sachar C, Singh A, Dev R. Acute Sialadenitis: Post COVID-19 vaccination. 2021. Available from: https://www.eurorad.org/case/17524
[56] Khazeei Tabari MA, Najary S, Khadivi G, Yousefi MJ, Samieefar N, Abdollahimajd F. Oral lesions after COVID-19 vaccination: Immune mechanisms and clinical approach. Infect Med 2022; 1(3): 171-9.
http://dx.doi.org/10.1016/j.imj.2022.06.004 PMID: 38014364
[57] Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, *et al*. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. J Psychiatr Res 2021; 144: 129-37.
http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.054 PMID: 34619491
[58] Rokaya D. COVID-19: Prosthodontic challenges and opportunities in dental practice. J Adv Oral Res 2020; 11(2): 113-6.
http://dx.doi.org/10.1177/2320206820953966

8. Podsumowanie i wnioski

Obserwowane zmiany patologiczne w jamie ustnej po przebytej infekcji COVID-19, upośledzają w znacznym stopniu, funkcjonowanie fizyczne i psychiczne pacjentów. Szczególnie zaburzenie wydzielania śliny powoduje zwiększone ryzyko próchnicy, chorób przyzębia, infekcji grzybiczych, zmian zanikowych i zapalnych. Brak śliny powoduje zaburzenia trawienia, mowy, utratę funkcji buforującej śliny i mineralizującej. Kserostomia jest uznawana za jeden z ważniejszych czynników odpowiedzialnych za rozwój wtórnych zmian patologicznych w jamie ustnej. Zrozumienie tego faktu może być istotne dla postawienia odpowiedniej diagnozy i wdrożenia prawidłowej, skutecznej oraz przewidywalnej terapii, która skraca czas rekonwalescencji i powrotu do zdrowia.

Przeprowadzone badania retrospektywne wskazują na złożoność PCS w jamie ustnej. Każdy przypadek charakteryzuje się odmiennymi objawami ogólnoustrojowymi jak i miejscowymi, zlokalizowanymi w jamie ustnej. Zmiany patologiczne utrzymują się od 2 do 1080 dni. Istotne jest, aby pacjenci, którzy podają w wywiadzie przebyty COVID-19, zostali poddani szczegółowemu badaniu wewnątrzustnemu, w celu wykrycia patologii. Przedstawiono procedury postępowania terapeutycznego, które można zastosować w warunkach gabinetu stomatologicznego. Samoistne ustąpienia zmian w ciągu 3 tygodni u 36% badanych, wskazuje na celowość badań obserwacyjnych długoczasowych minimum przez 6 miesięcy. W przypadku dolegliwości bólowych dobrym rozwiązaniem jest zastosowanie biostymulacji laserowej. W przypadku, gdy występuje, wiele zmian jednocześnie, należy pacjenta skierować do ośrodka specjalistycznego.

Zmiany zlokalizowane na języku wymagają systematycznej obserwacji oraz wdrożenia odpowiedniego postępowania podstawowego lub specjalistycznego. W przypadku braku objawów bólowych zaleca się monitorowanie zmian przez okres około czterech tygodni, co pozwala ocenić ich dynamikę oraz możliwość samoistnego ustąpienia. W sytuacji występowania dolegliwości bólowych korzystne może być zastosowanie metod wspomagających łagodzenie objawów, takich jak biostymulacja laserowa. Należy zwrócić uwagę, że patologie języka utrzymywały się zazwyczaj dłużej niż inne objawy w jamie ustnej.

Choroby dużych gruczołów ślinowych stanowią istotny problem w zespole pokowidowym(PCS). W zależności od stanu klinicznego pacjenta, zmiany te wymagają obserwacji lub wdrożenia terapii. W przypadku patologii bez bólu i objawów ogólnych, obserwację należy prowadzić przez 4 tygodnie i czekać na ich samoistne ustąpienie.

W przypadku jednoczesnego wystąpienia różnych zmian patologicznych o charakterze nawracającym, które często predysponują do układowych chorób autoimmunologicznych lub metaplazji, pacjentów należy niezwłocznie skierować na leczenie specjalistyczne.

Dobór grupy badawczej spośród wcześniej zdrowych i młodych osób, stanowi pewne zawężenie problemu. Należałoby w przyszłości rozszerzyć badanie o pacjentów z chorobami ogólnoustrojowymi oraz w innych przedziałach wiekowych - stąd „błąd selekcji". Analizując dokumentację medyczną pacjentów, po przebytej infekcji SARS-CoV-2, należałoby rozszerzyć formularz wywiadu medycznego, aby można było w przyszłych badaniach wykorzystać te dane.

Niniejsze badanie opisujące objawy kliniczne PCS w jamie ustnej i wczesne metody terapeutyczne wnosi cenne spostrzeżenia do istniejącej literatury. Niezbędne są dalsze badania w celu wypracowania strategii diagnostycznych i terapeutycznych w PCS zlokalizowanym w jamie ustnej.

1. W przypadku pacjentów z utrzymującymi się lub nawracającymi objawami PCS w jamie ustnej, należy zwrócić uwagę personelu medycznego na wdrożenie kompleksowej diagnostyki i podjęcia szybkiej interwencji terapeutycznej, w celu zapobiegania powikłaniom.
2. Jeśli obserwuje się zmiany o zróżnicowanym nasileniu lub charakterze to pacjenta należy skierować do ośrodka specjalistycznego. Takie postępowanie umożliwia właściwe różnicowanie patologii oraz identyfikację przypadków wymagających interwencji ukierunkowanej.
3. Podejrzenie metaplazji nowotworowej wymaga szybkiego skierowania pacjenta na leczenie onkologiczne. Wcześnie rozpoznane i leczone zmiany onkologiczne dają pacjentom szansę na skuteczną terapię.
4. Wystąpienie powikłań nowotworowych wskazuje na konieczność przeprowadzenia wnikliwego badania wewnątrzustnego wszystkich pacjentów podających w wywiadzie przebytą infekcję SARS-CoV-2.
5. Ponieważ objawy PCS w jamie ustnej utrzymują się przez długi czas wskazane byłoby przeprowadzenie długoterminowych badań prospektywnych, uwzględniających możliwy wpływ szczepień i terapii stosowanych w leczeniu COVID-19 na częstość, nasilenie i utrzymywanie się patologii.
6. Przeprowadzone badanie retrospektywne, które w istotnym stopniu wypełnia istniejącą lukę w wiedzy, powinno zostać w przyszłości uzupełnione o dalsze

badania. Rozszerzenie zakresu badań pozwoli na pełniejsze zrozumienie obserwowanych zjawisk oraz zwiększy wiarygodność formułowanych wniosków.

9. Piśmiennictwo

1. Definicja przypadku klinicznego stanu po COVID-19 według konsensusu delfickiego. Światowa Organizacja Zdrowia; 6 października 2021 r. [Dostęp: 12 października2022 r.]. Aktualizacja: 6 października2021 r.
   https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
   Numer referencyjny WHO:
   WHO/2019-nCoV/Stan_po_COVID-19/Definicja_przypadku_klinicznego/2021.1
2. https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
3. Samieefar N., Boroujeni R.Y., Jamee M., et al. Country Quarantine During COVID-19:
   Critical or not? Disaster Med Public Health Prep Aug 2021;15(4):e24-e25
   doi:10.1017/dmp.2020.384
4. Zhu J, Ji P, Pang J, et al. Clinical characteristic of 3062 COVID-19 patients:meta-analysis
   J Med Virol. Oct 2020,92(10):1902-1914
   doi:10.1002/jmv.25884
5. Sun P, Qui S, Liu Z et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV
   2 infection: A single arm meta-analysis J. Med Virol. Jan 2020, 92(6):612-917
   doi:10.1022/jmv.25735
6. Li L, Huang T, Wang Y, et al. COVID-19 fatality clinical characteristcs, discharge, rate
   and fatality rate of meta-analysis J. Med Virol. Jun 2020; 92(6):577-583 doi:10.1002/jmv.25757
7. Dos Santos J A, Normando A, Carvalho RL, et al. Oral mucosae lesions in a COVID-19
   patient: New sings or secondary manifestations? Int J Infect Dis Aug 2020; 97:326-328 doi:10.1016/j.ijid.2020.60.012
8. Dos Santos J A, Normando A, Da Silva et al. Oral Manifestations in Patients with COVID- 19: A Living Systematic Review J Dent Res. Feb 2021,100(2):141-154 doi:10.1177/0022034520957289
   9. Farid H, Khan M, Jamal S et al. Oral manifestations of COVID-19:A literature review Rev Med Virol. May 2022;32(1):e 2248

doi:10.1002/rmv.2248
10. Iranmanesh B, Khalili M, Amiri R et al. Oral manifestations of COVID-19 disease: A review article Jan 2021,34(1):e 14578
doi:10.1111/dth.14578
11. Fathi Y, Hoseini E G, Atoof F, et al. Xerostomia (dry mouth) in patients with COVID- 19: A cases series Future Virol. Apr 2021,16(5):315-319
doi:10.2217/fvl-2020-0334
12. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022;22(4):e102-e107. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
13. Regunath H, Goldstein NM, Guntur VP. Long COVID: Where Are We in 2023?. Mo Med.
2023;120(2):102-105
PMCID: PMC10121126, PMID: 37091941
14. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021;27(4):601-615.
doi:10.1038/s41591-021-01283-z
15. Chen C, Haupert S R, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post COVID-19 condition or long COVID: a meta- analysis review J Infect Dis Apr 2022,226(9):1593-1607
doi:10.1093/infdis/jiac136
16. Moreno- Perez O, Merino E, Leon-Ramirez J M, et al. Post- acute COVID-19 syndrome.
Incidence and risk factors:A Mediterranean cohort study J Infect. Mar 2021,82(3):378-383
doi:10.1016/j.jinf.2021.01.004
17. Aiyegbusi L, Huges S E, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of
long COVID:a review J R Soc Med Sep 2021,114(9):428-442
doi:10.1177/01410768211032850
18. Bahmer T, Borzikowsky C, Lieb W, et al. Severity, predictors and clinical correlates of

post -COVID syndrome(PCS) in Germany: A prospective, multi-centre, population - based cohort study E Clin Med Jul 2022,18;51:101549
doi:10.1016/j.eclinm.2022.101549

19. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A et al. Assessment and characterization of post- COVID-19 manifestations Int J Clin Pract Mar 2021,75(3):e 13764
doi:10.1111/ijcp.13746
20. Nübel J, Beyer AK, Kümpel L, Eckert G, Yessimova D, Heldt K, et al. Long COVID in
adults - a current review of the long-term health effects following SARSCoV-2 infection. J Health Monit. 2026;11:02.
doi: 10.25646/13622
21. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lancet. 2020;395(10224):565-574.
doi:10.1016/S0140-6736(20)30251-86
22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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.
doi:10.1016/j.cell.2020.02.0528
23. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. Front Med. 2020;14(2):185-192.
doi:10.1007/s11684-020-0754-010
24. Wersinga W J, Rhodes A, Cheng A C, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019(COVID-19):a review JAMA 2020,324:782-793 doi:10.1001/jama.2020.12839
25. Meyerowitz E A, Richterman A, Gandhi R T, et al. Transmission of SARS-CoV-2: A Review of Viral, Host, and Environmental Factors Ann Inter Med Jan 2021,174(1):69-79 doi:10.7326/M20-5008
26. Farrag M A, Amer H M, Bhat R, et al. SARS-CoV-2: An Overview of Virus Genetics, Transmission, and Immunopathogenesis Int J Environ Res Public Health Jan 2021, 18(2):6312
doi:10.3390/ijerph18126312

27. Zhang S, El-Deiry WS. Transfected SARS-CoV-2 spike DNA for mammalian cell expression inhibits p53 activation of p21(WAF1), TRAIL Death Receptor DR5 and MDM2 proteins in cancer cells and increases cancer cell viability after chemotherapy exposure. Oncotarget. 2024;15:275-284. Published 2024 May 3. doi:10.18632/oncotarget.28582
28. Karia R.,Gupta I.,Khandait H. et al. COVID-19 and its Modes of Transmission SN Compr Clin Med 2020;2(10):1798-1801
doi: 10.1007/s42399-020-00498-4
29. Cheung K.S., Hung I.F., Chan P.P. i wsp.: Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from the Hong Kong cohort and systematic review and meta-analysis. Gastroenterology 2020, S0016-5085(20)30448-0.
doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
30. Huang N, Perez P, Kato T, et al.SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva Nature Med May 2021,27:892-903
doi:10.1038/s41591-021-01296-8
31. Vaira L A, Salzano G, Fois A G, et al. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. Int Forum Allergy Rhinol. Sep 2020, 10 (9), 1103-1104 doi:10.1002/alr.22593
32. Saraf S, Nalawade T, Mallikarjuna Ret al. The Retrospective Pilot Study of the Prevelence of Olofactory Dysfunction or Loss of Smell, Loss of Taste and Oral Manifestations Among COVID-19 Positive Health Workers en Museat Oman Indian J Otol Head Neck Surg Dec 2022,3:1-5
doi:10.1007/s12070-022-03293
33. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. et al. Smell and taste disorders in COVID 19: from pathogenesis to clinical features and outcomes. Neuroscience Letters, 2021; 748: 135694 doi:10.1016/j.neulet.2021.135694
34. Agyeman A.A., Chin K.L., Landersdorfer C.B., et al.: Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and metaanalysis. Mayo Clin. Proc. Aug 2020; 95(8): 1621-1631
doi:10.1016/j.mayocp.2020.05.030
35. Neto D B, Fornazieri M A, Dib C, et al. Chemosensory dysfunction in COVID-19: prevelences, recovery rates, and clinical associations on a large brazilian sample.

Otolaryngol. Head. Neck Surg. Mar 2020, 164(3):512-518 doi:10.1177/0194599820954825

36. Khoshkalam Z., Soheilifar S., Khoshkalam M. H., Does COVID-19 cause xerostomia? A systematic review Discover Med.2(1), Apr 2025, doi:10.1007/s44337-025-00288-8
37. Fantozzi P J, Pampena E, Di Vanna D, et al. Xerostomia, gustatory and olfactory dysfunctions in patients with COVID-19 Am J of Otolar Sep 2020,41(6):102721 doi:10.1016/j.amjoto.2020.102721
38. Saniasiaya J. Xerostomia and COVID-19: Unleashing Pandora's Box. Ear Nose Throat J. 2021;100(2_suppl):139S. doi:10.1177/0145561320960353
39. Tsuchiya H, Characterisation and Pathogenic Speculation of Xerostomia Associated with COVID-19: A Narrative Review Dent J (Basel) Nov 2021,9(11):130 doi:10.3390/dj9110130
40. Lechien J R, Chetrit A, Chekkoury- Idrissi Y, et al. Parotitis-Like Symptoms Associated with COVID-19, France, March-April 2020 Emerg Infect Dis 2020,26(9) doi:10.3201/eid2609.202059
41. Fisher J, Monette D L, Patel K R, et al. COVID-19 associated parotitis Am J Emerg Med Jan 2021,39:254.e1-254.e.3 doi:10.1016/j.ajem.2020.06.059
42. Capaccio J R, Pignataro L, Corbellino M, et al. Acute Parotitis: A Possible Precocious Clinical Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Otolar Head Neck Surg Jul 2020,163(1):182-183 doi:10.1177/0194599820926992
43. Tapia R O C, Pereza Labrador A J, Guimaraes D M, Oral mucosal lesions in patients with SARS-CoV-2 infection. Report of four cases. Are they a true sign of COVID-19 disease? Special Care in Dentistry Volume 40, Issue 6 pp. 555-560 doi:10.1111/scd.12520
44. Fakhruddin K S, Samaranayake L P, Buranawat B, et al. Oro-facial mucocutaneous manifestations of Coronavirus Disease-2019(COVID-19): A systematic review PLoS One Jun 2022,17(6):e0265531 doi:10.1371/journal.pone0265531

45. Liu S, Zhanga J, Liu M, et al. New-onset primary Sjögren's syndrome following exposure to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A retrospective cohort study Rheumatology & Autoimmunity 2024,Vol.4, Issue 1,37-46, doi:10.1002/rai2.12113

46. Katz J, Prevalence of candidiasis and oral candidiasis in COVID-19 patients: a cross-sectional pilot study from the patients' registry in a large health center Quintessence Int Jul 2021, 52(8):714-718 doi:10.3290/j.qi.b1491959

47. Nazari T, Sadeghi F, Izadi A, et al. COVID-19-associated fungal infections in Iran: A systematic review. PLoS One. 2022 lip 11;17(7):e0271333. doi:10.1371/journal.pone.0271333

48. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1):16144. Published 2021 Aug 9. doi:10.1038/s41598-021-95565-8

49. Andrews E, Lezotte J, Ackerman AM: Lingual compression for acute macroglossia in a COVID-19 positive patient. BMJ Case Rep Jul 2020, 13(7):e237108, doi:10.1136/bcr-2020-237108

50. Hockova B, Riad A, Valky J, et al. Oral Complications of ICU Patients with COVID-19: Case-Series and Review of Two Hundred Ten Cases. J Clin Med. 2021 Feb 4;10(4):581. doi:10.3390/jcm10040581

51. Manon V A, Chubb D, Farach L S, Massive macroglossia, a rare side effect of COVID-19:clinical,histologic,and genomic findings in COVID-19- positive versus COVID-19- negative patients. Oral Maxillofac Surg. 2022,26(4):613-618 doi:10.1007/s10006=021-01031-0

52. Colombo D, Nonn F D, Nardacci R, et al. May macroglossia in COVID-19 be related not only to angioedema? J Infect Public Health Jan 2022,15(1):112-115 doi:10.1016/j.ijph.2021.10.026

53. Corchuelo J., Ulloa F.C. Oral manifestations in a patient with a history of asymptomatic COVID-19: Case report Int J Infect Dis. 2020 Nov:100:154-157. doi:10.1016/j.ijid.2020.08.071

54. Ramakrishnan H, Ragupathi M. Orofacial manifestations of COVID-19. J Oral Health Craniofac Sci. 2021; 6: 006-007. doi:10.29328/journal.johcs.1001034

55. Brito-Zerón P., Acar-Denizli N., Romão V. C., et al., “Post-COVID-19 Syndrome in Patients With Primary Sjögren’s Syndrome After Acute SARS-CoV-2 Infection.” Clin &
Exp Rheumatology. (2021);39 Suppl 133(6):57-65,
doi:10.55563/clinexprheumatol/0anatx
56. Ahmed S, Abdel-Moneim, Mohammad S., et al. Post-COVID-19 immune dysregulation and autoimmune sequelae. Virology Vol.632, Oct 2026, 111017,
doi:10.1016/j. virol.2026.111017
57. Riad A, Kassem I, Hockova B, Badrah M, Klugar M. Tongue ulcers associated with SARS-CoV-2 infection: A case series Oral Dis. 2022 Apr:28 Suppl 1:988-990. doi:10.1111/odi.13635. Epub 2020 Sep 25
58. Dziedzic A., Wojtyczka R., The impact of coronavirus infectious disease 19 (COVID-19 on oral health. Oral Dis.2021;27(Suppl. 3):703-706.
doi:10.1111/odi.13359
59. Ahmed S. Abdel-Moneim, Mohammad S. et al. Post-COVID-19 immune dysregulation and autoimmune sequelae. J Virusology ,Oct 2026, 111017,
doi:10.1016/j.virol.2026.111017
60. Kim J Y H., Ragusa M., Tortosa F., et al. Viral reactivations and co-infections in COVID-19 patients: a systematic review. BMC Infect Dis. 2023 Apr 26;23:259. doi: 10.1186/s12879-023-08117-y
61. Luo M., Guo L., Yu M., et al. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public - A systematic review and meta-analysis Psychiatry Res. 2020 Sep:291:113190.
doi: 10.1016/j.psychres.2020.113190
62. Afshar Z M, Barary M, Ebrahimpour S, et al. Pathophysiology and Management of Tongue Involvement in COVID-19 Patients Indian J Otolar Head Neck Surg. Oct 2022,74(S2):3235-3238
doi:10.1007/s12070-021-03052-3
63. Pang W, Zhang D, Zhang J, et al. Tongue featmes of patients with coronavirus disease 2019:a retrospective cross-sectional study Integr Med. Res Sep 2020,9(3):100493 doi:10.1016/j.imr.2020.100493
64. Pérez-Sayáns M, Ortega KL, Braz-Silva PH, et al.Can "COVID-19 tongue" be considered a pathognomonic finding in SARS-CoV-2 infection? Oral Dis.Nov

2022;28(2):
2579-2580.
doi: 10.1111/odi.13807

65. Jose Roberto Gutierrez-Camacho [1] , Lorena Avila-Carrasco [1] , Maria Calixta Martinez-Vazquez M. A Oral Lesions Associated with COVID-19 and the Participation of the Buccal Cavity as a Key Player for Establishment of Immunity against SARS-CoV-2. J Environ Res Public Health . 2022 Sep 9;19(18):11383.
doi: 10.3390/ijerph191811383

66. Ting M., Neiva R., Suzuki J., COVID-19 and Periodontitis: Associations and Clinical Implications Fortune Journal of Health Sciences, December 30, 2024,Volume 7, Issue 4 Pages 738-752,
doi:10.26502/fjhs.245

67. Liu O., Mak JWY, Su O. et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acuteCOVID-19 syndrome. Gut.2022 Mar;71(3):544-552,
doi: 10.1136/gutjnl-2021-325989

68. Gherlone E. F., Polizzi E., Tetè G., et al., "Frequent and Persistent Salivary Gland Ectasia and Oral Disease After COVID-19," Journal of Dental Research 100, no. 5 (2021): 464-471,
doi:10.1177/0022034521997112

69. Patel D., Louca C., Vargas C M., et al. Oral manifestations of long covid and the views of healthcare professionals Br Dent J. 2024 Jan 26;236(2):111-116.
doi:10.1038/s41415-023-6715-7

70. Tabarsi P., Hemmatian M., Moradi M., Long COVID-19 leading to Good's syndrome diagnosis: A clinical case-report and literature review in Case Rep.
2024 May 27;12(6): e8962.
doi: 10.1002/ccr3.8962

71. Azhar L. E., Samkari D. A., Hassan A. M., et al. The Emergence and Characterization of SARS-CoV-2 Variant XFG ("Stratus"): Comparative Virological, Epidemiological, and Public-Health Perspectives J Epidemiol Glob Health . 2026 Jan 10;16(1):8.
doi: 10.1007/s44197-025-00510-x

72. Parums D., Editorial: COVID-19 Six Years on and Endemic Omicron Variants of SARS-Cov-2 Under Monitoring Now Include NB.1.8.1(Nimbus) and XFG(Stratus) Medical Science Monitor, Dec 2025, 31e952217,
doi:10.12659/MSM.952217

73. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact E Clinical Medicine Lancet Aug 2021:38:101019.
doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
74. Deaer R.R., Rock R., Vasilevsky N., et al. Characterizing Long COVID: Deep Phenotype
of a Complex Condition: Jun 2021,
doi:10.1101/2021.06.23.21259416

10. Opinia Komisji Bioetycznej

Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 13.11.2023

AKBE/ 318 / 2023

Dr n. med. Barbara Rafałowicz
Zakład Propedeutyki i Profilaktyki Stomatologicznej
ul. Nowogrodzka 59,
02-006 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 13 listopada 2023 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Zmiany zlokalizowane na języku po zakażeniu Sars-CoV-2.Badanie retrospektywne." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U. z 2018 r poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 10.06.2024

AKBE/ 454 / 2024

Lek. dent. Juliusz Rafałowicz
Katedra Protetyki Stomatologicznej,
ul. Binieckiego 6
02-097 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 10 czerwca 2024 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. "Zmiany w gruczołach ślinowych po przebiegu infekcji SARS-CoV-2 .Badanie retrospektywne." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.Uz 2018 r poz. 617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1 ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz

11. Oświadczenia wszystkich współautorów publikacji

Warszawa, dn. 28.01.2026 r.

dr n. med. Barbara Rafałowicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

"Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases."

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie koncepcji, przygotowanie manuskryptu, krytyczna ocena pracy i ostateczne poprawki

Wkład Juliusza Cezarego Rafałowicz w powstawanie publikacji obejmował:

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

pozyskiwanie danych, opracowanie danych, przygotowanie danych do pracy, interpretacja danych, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. dent. Juliusz Cezary Rafałowicz

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 28.01.2026 r.

dr n. med. Barbara Rafałowicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

"Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study."

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie koncepcji, przygotowanie manuskryptu, krytyczna ocena pracy i ostateczne poprawki

Wkład Juliusza Cezarego Rafałowicz w powstawanie publikacji obejmował:

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

opracowanie koncepcji, współudział w przygotowaniu metodologii, pozyskiwanie danych, analiza danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. dent. Juliusz Cezary Rafałowicz

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 28.01.2026 r.

dr n. med. Barbara Rafałowicz

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

"The Effect of infection SARS-CoV-2 on the Condition of the Salivary Glands - A Retrospective Study."

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie koncepcji, przygotowanie manuskryptu, krytyczna ocena pracy i ostateczne poprawki

Wkład Juliusza Cezarego Rafałowicz w powstawanie publikacji obejmował:

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

opracowanie koncepcji, współudział w przygotowaniu metodologii, pozyskiwanie danych, analiza danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. dent. Juliusz Cezary Rafałowicz

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 28.01.2026 r.

dr hab. n. med. Leopold Wagner

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

"Long COVID Oral Cavity Symptoms Based on Selected Clinical Cases."

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie koncepcji, przygotowanie manuskryptu, krytyczna ocena pracy i ostateczne poprawki

Wkład Juliusza Cezarego Rafałowicz w powstawanie publikacji obejmował:

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

pozyskiwanie danych, opracowanie danych, przygotowanie danych do pracy, interpretacja danych, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. dent. Juliusz Cezary Rafałowicz

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 28.01.2026 r.

dr hab. n. med. Leopold Wagner

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

"Lesions located on the tongue after SARS-CoV-2 infection: A retrospective study."

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie koncepcji, przygotowanie manuskryptu, krytyczna ocena pracy i ostateczne poprawki

Wkład Juliusza Cezarego Rafałowicz w powstawanie publikacji obejmował:

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

opracowanie koncepcji, współudział w przygotowaniu metodologii, pozyskiwanie danych, analiza danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. dent. Juliusz Cezary Rafałowicz

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników

Warszawa, dn. 28.01.2026 r.

dr hab. n. med. Leopold Wagner

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt.

"The Effect of infection SARS-CoV-2 on the Condition of the Salivary Glands - A Retrospective Study."

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji stanowi:

opracowanie koncepcji, przygotowanie manuskryptu, krytyczna ocena pracy i ostateczne poprawki

Wkład Juliusza Cezarego Rafałowicz w powstawanie publikacji obejmował:

(imię i nazwisko kandydata do stopnia)

opracowanie koncepcji, współudział w przygotowaniu metodologii, pozyskiwanie danych, analiza danych, interpretacja wyników, przygotowanie manuskryptu i ostateczne poprawki

(merytoryczny opis wkładu kandydata do stopnia w powstanie publikacji)*

Jednocześnie wyrażam zgodę na wykorzystanie w/w pracy jako część rozprawy doktorskiej lek. dent. Juliusz Cezary Rafałowicz

(podpis oświadczającego)

*w szczególności udziału w przygotowaniu koncepcji, metodyki, wykonaniu badań, interpretacji wyników