



KLİNİK ÇALIŞMA

COVID-19 HASTALARINDA KOKU VE TAT KAYBI

Dr. Emine KÖRKUYU YARDIMCI¹ , Dr. Zehra Betül PAKSOY² 

¹Çukurova Devlet Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, Adana, Türkiye ²Ankara Şehir Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: COVID-19 pandemisinin dünya çapında hızla yayılması tüm dünyada sağlık sistemi üzerine oldukça fazla bir yük bindirmiştir. Bu nedenle hastalığın tanı, tedavi ve takibinde uygun maliyetli, hızlı ve güvenilir bir yöntem bulunması için risk faktörlerinin erken belirlenebilmesi çok önemlidir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında koku ve tat kaybının hastalığın prognozuna etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya 15 Nisan 2020 ile 15 Nisan 2021 tarihleri arasında hastaneye başvuran COVID-19 nedeni ile yatırılmış veya poliklinikten tanı almış, tanısı rt-PCR ile kesinleşmiş 230 hasta dâhil edildi. Dışlanma kriterleriyle birlikte 200 hasta çalışmada yer almıştır. Hastalar poliklinik takibi yapılan hafif seyirli (1. grup) ve yatış gerektiren ağır seyirli (2. grup) olarak 2 gruba ayrılmıştır. Çalışmada gruplar koku ve tat alma kaybı varlığı, hastalığın klinik prognozu, semptom şiddeti, ek hastalıkları açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya, 17 ile 80 yaş aralığında 78 erkek, 122 kadın olmak üzere 200 hasta dâhil edildi. Ortalama yaş 1. grupta 39,5 2. grupta 52,4 idi.

1. grupta 58 hastada koku kaybı, 57 hastada tat kaybı bulunmuştur. 2. grupta 31 hastada koku kaybı, 34 hastada tat kaybı bulunmuştur. Gruplar arasında koku ve tat kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p < 0,05$) (tat kaybı için $p = 0,0045$ ve koku kaybı için $p = 0,00065$)

Gruplar arasında ek hastalığı olan hastaların serviste yatma oranı daha yüksek, ek hastalığı olmayan hastaların serviste yatma oranları daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, öksürük, nefes darlığı semptomları açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p < 0,05$)

Sonuç: Koku ve tat kaybı hastalığın iyi prognostik belirteçlerindedir. Ek hastalıklar hastaneye yatış oranını ve semptom şiddetini artırmaktadır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19; SARS-CoV-2, koku kaybı, tat kaybı

LOSS OF ODOR AND TASTE IN COVID-19 PATIENTS

SUMMARY

Objective: The rapid spread of the COVID-19 pandemic around the world has put a great strain on the healthcare system all over the world. For this reason, early identification of risk factors is very important in order to find a cost-effective, rapid and reliable method in the diagnosis, treatment and follow-up for the disease. In this study, it was aimed to investigate the effect of loss of smell and taste on prognosis in patients with COVID-19.

Material and Methods: The study included patients between April 15, 2020 and April 15, 2021. 230 patients hospitalized or were diagnosed from the outpatient clinic in our hospital with the diagnosis of COVID-19 and confirmed by rt-PCR test were included in the study. 200 patients were included in the study with exclusion criteria. The patients were divided into 2 groups as mild course followed by outpatient clinic (1st group) and severe course requiring hospitalization (2nd group). In the study, the groups were compared in terms of the presence of dysfunction of smell and taste, clinical prognosis of the disease, symptom severity, and comorbidities.

Results: A total of 200 patients, 78 men and 122 women, were included in the study. The mean age (range 17-81) was 39.5 in group 1 and 52.4 in group 2. In the first group, olfactory dysfunction was found in 58 patients and gustatory dysfunction was found in 57 patients. In group 2, olfactory dysfunction was found in 31 patients and gustatory dysfunction was found in 34 patients. A statistically significant difference was found between the groups in terms of loss of taste and smell. ($p < 0.05$) ($p = 0.0045$ for gustatory dysfunction and $p = 0.00065$ for olfactory dysfunction)

Among the groups, the rate of hospitalization of the patients with comorbidity was higher than the patients without comorbidity. The difference between the groups in terms of fever, headache, myalgia, cough, and shortness of breath symptoms was statistically significant. ($p < 0.05$)

Conclusion: Loss of smell and taste are good prognostic markers of the disease. Co-morbidities increase the rate of hospitalization and the severity of symptoms.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; anosmia, loss of taste

İletişim kurulacak yazar: Dr. Zehra Betül PAKSOY, Ankara Şehir Hastanesi, KBB Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye, E-mail: zehrabetulpaksoy@gmail.com

Gönderilme tarihi: 14 Ocak 2023, revizyonun gönderildiği tarih: 21 Nisan 2023, yayın için kabul edilme tarihi: 21 Nisan 2023

Kaynak gösterimi Körkuyu Yardımcı E., Paksoy Z. B. Covid-19 Hastalarında Koku Ve Tat Kaybı KBB-Forum 2023;22(2):122-129

GİRİŞ

COVID-19 hastalığı ilk olarak Çin'in Wuhan kentinde ortaya çıkarak tüm dünyada kısa sürede yayılıp pandemiye neden olmuştur. Türkiye'de COVID-19 test pozitifliği ilk olarak 11 Mart 2020 tarihinde bildirilmiştir¹. COVID-19 pandemisinin dünya çapında hızla yayılması tüm dünyada sağlık sistemi üzerine oldukça fazla bir yük bindirmiştir². COVID-19 hastalığı asemptomatik durumdan ölümcül enfeksiyonlara



kadar değişen klinikte görülmekte ve her yaş grubundan insanı etkilemektedir^{3,4}. COVID-19 hastalarında ateş, kuru öksürük ve yorgunluk en sık görülen bulgular olarak bildirilmiştir⁵. Anoreksi, nefes darlığı, balgam ve miyalji vakaların %25'inden fazlasında bildirilmekle beraber, bulantı ve ishal çok daha az görülmektedir. Boğaz ağrısı, rinore, burun tıkanıklığı, tonsillerde hiperemi, servikal lenfadenit, hiposmi/anosmi ve tat bozuklukları ile baş dönmesi/dengesizlik, kulak burun boğaz uzmanının COVID-19 hastalarını incelerken karşılaşılabileceği belirtilerdir⁶. Hastalığın seyri açısından prognostik faktörlerin erken dönemde bilinmesi ve hastalık şiddetinin erken tanınması için uygun maliyetli, hızlı ve güvenilir bir yöntem bulunması önemlidir⁷. Böyle bir durumda risk faktörü yüksek hastaların yakından izlenmesi erken dönemde gerekli tedavinin başlanmasını sağlamakla birlikte aynı zamanda düşük riskli hastaların karantina koşulları altında izolasyon ve takibi pandemide oldukça artan sağlık sisteminin yükünü azaltmaya katkı sağlayabilir.

Koku ve tat alma bozuklukları COVID-19 ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İlk yayınlarda, ani koku ve tat kaybı asemptomatik bireyler de dahil olmak üzere, COVID-19 'un erken ve spesifik semptomları olarak bildirilmiştir⁸⁻¹⁰. Günümüzde grip benzeri semptomlar ve anosmi ile gelen hastaların PCR testi pozitif olma olasılığı 6-10 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir.^{11,12}. Yapılan birçok çalışmada ayaktan tedavi gören COVID-19 hastalarının %56-86 oranında koku kaybı bildirilmiştir¹¹⁻¹³. COVID-19 nedeniyle hastanede yatarak tedavi gören hastalar arasında da koku kaybı gözlenmiştir ancak bu oran %5-35 arasında bildirilmiştir^{8,14,15}. Erişkinlerin %40'ında üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası anosmi görülebilir¹⁶. Üst solunum yollarını tutan rhinovirüs, parainfluenza, EBV ve bilinen bazı koronavirüs ailesinin üyelerinde koku ve tat bozukluğu görülebilir¹⁷. Ancak COVID-19 hastalığında rinore veya herhangi bir üst solunum yolu problemi olmadan da anosmi ve tat bozukluğu olabileceğinden patogenezinde diğer virüslerden daha farklı bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir^{13,18}.

COVID-19 hastalığında koku ve tat bozukluğu mekanizması tam olarak

aydınlatılamasa da bu semptomlar COVID-19 hastalığının erken teşhisinde ve hastalıktan şüphelenmekte oldukça önemlidir. Bu çalışmada COVID-19 hastalarında koku ve tat kaybının hastalığın prognozuna etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

1. Çalışma Tasarımı

Bu retrospektif ve kesitsel çalışma Adana Çukurova Devlet Hastanesi KBB Kliniğinde yapılmıştır. Çalışma protokolü SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (04/11/2021;1625). Çalışmada Helsinki Bildirgesi'nin ilkelerine bağlı kalmıştır. Olgulardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Çalışmada 15 Nisan 2020 ile 15 Nisan 2021 tarihleri arasındaki 18-80 yaş arasındaki toplam 230 hasta dosyasına retrospektif olarak erişildi. Nörolojik defisiti olan, yoğun bakımda yatan, entübe, bilinci kapalı, hareket kısıtlılığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca daha önceden geçirilmiş burun ve sinüs cerrahisi olan hastalar ve COVID-19 hastalığı öncesinde koku ve tat alma bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik bilgileri, tanı zamanı, hastanede yatış zamanı, koku ve tat alma bozuklukları olup olmadığı var ise ortaya çıkma zamanı, sonrasında hastalığın klinik gidişatı hastane kayıtlı sistem verileri üzerinden sorgulandı. Araştırmaya dahil edilen hastalarda semptomların başlamasından ve COVID-19 tanısı sonraki ilk 14 gün içinde oluşan koku ve tat problemleri olanlar çalışmaya dahil edildi. 14. günden sonra oluşan koku ve tat problemleri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalığın şiddeti ve tedavisi hakkındaki bilgi hasta dosyalarından ve poliklinik kayıtları üzerinden hastalara ulaşılarak elde edildi. Dışlama kriterleri sonucu ile birlikte 200 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup COVID-19 hastalığını nispeten daha hafif geçirmiş hastaneye yatırılma ihtiyacı olmayan, çekilen Yüksek rezolüsyonlu Akciğer Tomografisinde (HRCT) akciğer tutulumu olmayan, oksijen satürasyonu (sO2) oranının %95'in üzerinde seyrettiği hastalar (100 hasta); 2.grup COVID-19 hastalığını daha ağır geçiren hastaneye yatış ihtiyacı olan, çekilen HRCT de orta ve orta-ağır pnömonisi olan, sO2 oranı %95



in altında seyreden hastalar (100 hasta) olarak belirlendi. Her hasta için hasta takip formu oluşturuldu(Şekil 1)

2. İstatistiksel Analiz

Analizlerde R Programlama Dili 2021 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama standart sapma, medyan en düşük, en yüksek frekans ve oran

değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı Levene testi ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Bağımsız Örneklem T Test, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Pearson ki-kare test kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında p değeri 0,05 altındaki değerler anlamlı kabul edildi.

Hasta adı/TC no		
Yaş		
Cinsiyet		
Koku kaybı		
Koku kaybı başlangıcı		
Tat kaybı		
Tat kaybı başlangıcı		
	VAR	YOK
Hastane yatışı		
Ek hastalık		
DM(Diyabetes mellitus)		
HT(Hipertansiyon)		
Pnömoni		
Vertigo		
Tinnitus		
Koku kaybı		
Genel semptomlar		
Ateş		
Boğaz ağrısı		

Şekil 1: Hasta takip formu

BULGULAR

100 yatan hasta 100 ayaktan hasta olmak üzere toplam 200 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Grupların cinsiyete göre dağılımı tablo 1 de gösterilmiştir.

1. grup hastalarının yaş ortalaması $39,58 \pm 7,3$ ve 2. grupta olan pandemi servisinde yatan hastaların yaş ortalamaları ise $52,45 \pm 7,3$ 'tür. Grafik 1 de yaş gruplarına göre poliklinik ve servis hasta sayıları gösterilmiştir.

Yapılan çalışmada ek hastalığı olan hastaların serviste yatma oranı daha yüksek, buna karşılık ek hastalığı olmayan hastaların serviste yatma oranları daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Özellikle HT veya DM hastalığına sahip olan hastalarda serviste yatma oranı artmaktadır ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. (Grafik 2) Bu farkın anlamlı bir fark olup olmadığını incelemek için Pearson ki-kare testi uygulanmış, test uygulanırken tablo 2x2

boyutunda olduğu için Yates süreklilik düzeltmesine tabi tutulmuştur. (Grafik 2)

1.grupta 58 hastada koku kaybı, 57 hastada tat kaybı bulunmuştur.2. grupta 31 hastada koku kaybı, 34 hastada tat kaybı bulunmuştur. Gruplar arasında tat ve koku kaybı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. ($p < 0,05$) Koku kaybı 1. hasta grubunda yüksek saptanmıştır (Grafik 3). (Pearson ki-kare testi)

Tat kaybı için p-değeri 0,0045 ve koku kaybı için p-değeri 0,00065 olarak saptanmıştır. Servis hastaları ve poliklinik hastaları arasındaki tat kaybı ve koku kaybı olan hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (Grafik 3)

Her iki grup arasında ateş, baş ağrısı, kas ağrısı, öksürük, nefes darlığı semptomları olan hastaların poliklinik ve servis grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. (Tablo 2)

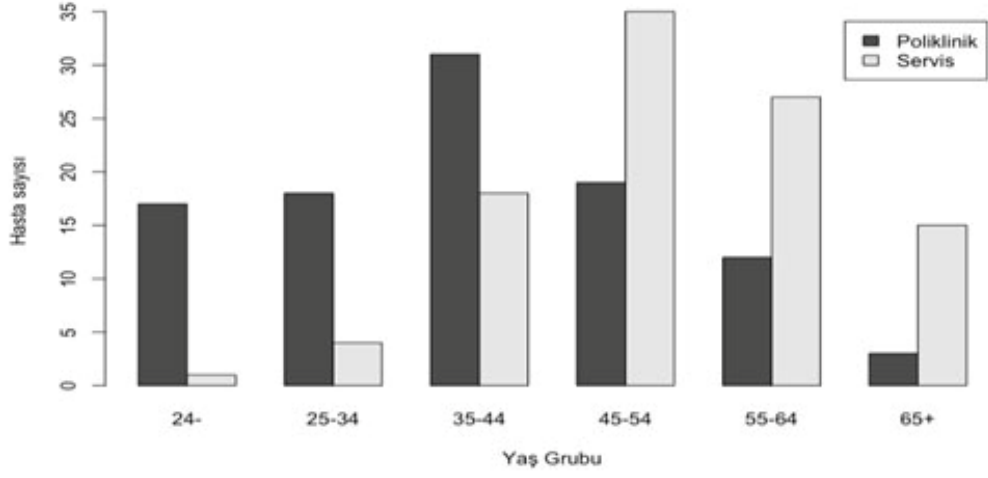


Tablo 1: Cinsiyete göre grupların dağılımı

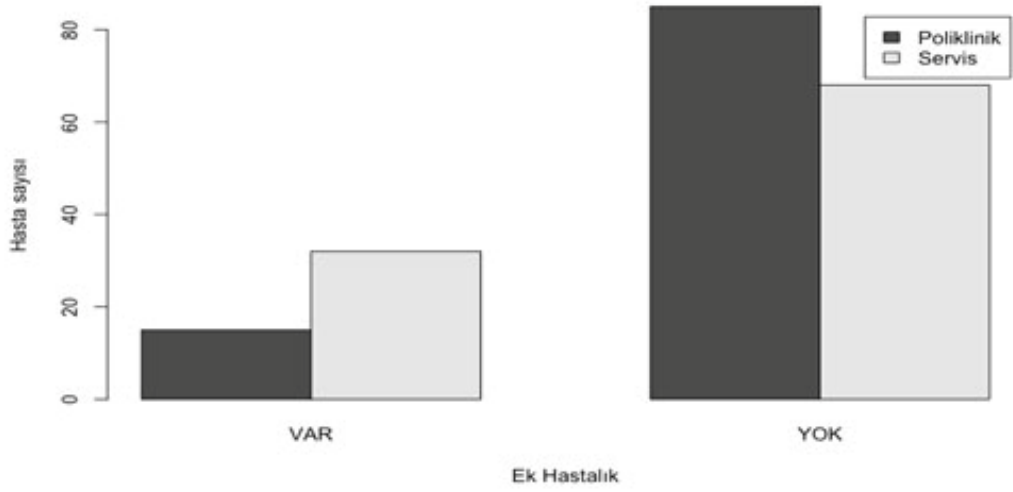
	Kadın (n:122)		Erkek (n:78)	
1. Grup	72	(%36)	28	(%14)
2. Grup	50	(%25)	50	(%25)

Tablo 2. Farklı değişkenlere göre Pearson ki-kare testi sonuçları (2x2 tablolar için Yates süreklilik düzeltmesi ile hesaplanmıştır.)

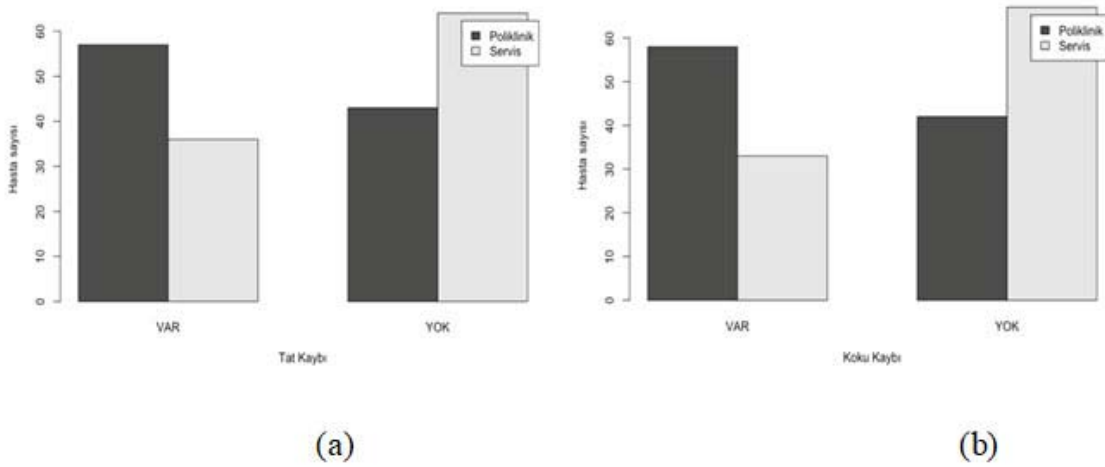
Bağımsız değişken	Pearson ki-kare testi		
	Ki-kare	sd	p-değeri
Yaş grubu	45,09	5	< 0,0001
Cinsiyet	9,2686	1	0,0023
Ek Hastalık	7,12	1	0,0076
HT	5,7292	1	0,0167
DM	14,8880	1	0,0001
Pnömoni	158,42	1	< 0,0001
Vertigo	12,751	1	0,0004
Tinnitus	7,113	1	0,0077
Tat Kaybı	8,0394	1	0,0046
Koku Kaybı	11,614	1	0,0007
Genel Semptomlar			
Ateş	27,648	1	< 0,0001
Boğaz Ağrısı	0	1	1
Baş Ağrısı	22,4175	1	< 0,0001
Kas Ağrısı	9,7729	1	0,0018
Öksürük	66,4835	1	< 0,0001
Halsizlik	0,0863	1	0,7689
Nefes Darlığı	12,9800	1	0,0003



Grafik 1: Yaş gruplarına göre poliklinik ve servis hasta sayıları



Grafik 2: Ek hastalık durumuna göre poliklinik ve servis hasta sayıları



Grafik 3: (a) Tat Kaybı, (b) Koku kaybı değişkenlerine göre poliklinik ve servis hasta sayıları



TARTIŞMA

COVID-19 hastalığının sağlık sistemini oldukça fazla yük altına alması hastalığın kötü prognozu açısından risk faktörlerinin belirlenmesini önemli hale getirmiştir. Hastalığın ilk ortaya çıktığı Çin ve sonrasında İtalya gibi ülkelerde yapılan çalışmalarda hipertansiyon, solunum sistemi hastalıkları, komorbidite gibi ek sistemik hastalıklar olan hastalarda yoğun bakım yatışı daha çok gerektiği bildirilmiştir^{19,20}. Bununla beraber hastalığın başlangıç semptomları, ilk ortaya çıkış şekli de erken dönemde hastalığın hafif ya da ağır derecede ilerleyeceği hakkında bilgi verebilir. Anosmi viral üst solunum yolu enfeksiyonları sonrası erişkin hastaların %40 kadarında görülebilmektedir²¹. Bununla birlikte, anosmi ve diğer kemosensör bozuklukların üst solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkileri de dahil olmak üzere klinisyenler ve halk tarafından genel olarak bilinmemesi²¹ COVID-19 tanısında kemosensör semptomların yeterince takdir edilmeyen rolüne katkıda bulunmuştur. Rinovirüs, Ebstein Barr virüs, Parainfluenza gibi birçok viral enfeksiyon mukozal inflamasyon ve rinore ile birlikte mekanik obstrüksiyona neden olarak olfaktor disfonksiyona neden olabilir. Literatürde COVID-19 hastalığında çok farklı oranlarda (%3,2- %98,3) olfaktor disfonksiyon gösterilmiştir^{14,22}. Şahin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olfaktor ve gustatuar disfonksiyonların ikisinin de görülme oranı %10,5 olarak gelmiştir²³.

Koku ve tat kaybının prognoz üzerinde belirleyici faktör olarak saptanabilmesi COVID-19 pandemisinde sağlık sisteminin yükünü azaltması açısından ve maliyet -etkinlik açısından yararlı olacaktır. Yaptığımız çalışmada hastalar hastalık şiddetine göre iki gruba ayrılmıştır. Hafif seyirli ve takipleri poliklinikte devam eden hastalar ve yatış gerektiren ağır seyirli hastalar olarak iki gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda hastalığın ağır seyirli olduğu grupta koku ve tat kaybı varlığı istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır (p<0,05). Yan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koku kaybı bildiren hastaların koku kaybı bildirmeyen hastalara oranla daha az

yatarak tedavi gördüğü bulunmuştur^{11,24}. Literatürde hastalığın hafif-orta formlarında koku kaybının daha fazla olduğu da öne sürülmüştür²⁵.

Koku kaybının değerlendirilmesi sadece COVID-19 enfeksiyonu esnasında sadece test öncesi taramada yardımcı değil aynı zamanda tanı sonrası hastalığın takibinde de önemlidir. Çalışmamızda koku ve tat problemi ile hastalık şiddeti arasında ters bir ilişki olduğunu saptadık. Ancak hastalarda koku ve tat kaybını ortaya koyabilecek objektif bir test imkanlarının yaygın olmaması ve özellikle hipozminin bazen hastalar tarafında çok da önemsenmeyip ifade edilmemesi nedeniyle ayrıntılı bir klinik değerlendirme gerekmektedir. COVID-19 hastalarında prognostik risk faktörlerin bulunması hastaneye yatış önceliği ve sağlık sisteminin yükü açısından oldukça önemlidir. Koku ve tat probleminin hastalık şiddeti ile ters orantılı olması hastalığın patofizyolojisini anlamak açısından da önemlidir. Üst solunum yollarında bulunan az miktarda SARS Cov 2 virüsü bu bölgenin virüsle savaşı daha etkin yaptığı ve alt solunum yollarına ilerlemeden kontrol altına alınabileceğini gösterebilir. Güçlü bir mukozal immün yanıt hastalığın üst solunum yollarında lokal inflamasyon ve koku kaybı gibi belirtilerle seyrederek hastalığın alt solunum yollarına ulaşmasına engel oluyor olabilir. Aynı şekilde anosmi bir konağın konjenital olarak SARS Cov 2 virüsüne karşı bağışıklığının yansımaları olabilir¹¹. Yapılan birçok çalışmada SARS Cov 2 virüsünün hücre içine ACE 2 ve TMPRSS 2 reseptörleri aracılığıyla girdiği gösterilmiştir. Bu reseptörler olfaktor duyu nöronlarında bulunmazken destek hücrelerde bulunmaktadır^{26,27}. Bu durum virüsün olfaktor destek hücreleri enfekte ettiği durumda koku problemlerinin başlamasını, viral enfeksiyonun geçmesiyle beraber koku alma fonksiyonunun düzelmesini açıklamaktadır. Daha az güçlü mukozal immün yanıtları olan hastalarda, viral replikasyon alt solunum yollarına yayılıyor ve sistemik immün yanıt ve inflamasyona yol açıyor olabilir²⁸. Yan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada anosmi ile ters ilişkili olarak balgam üretimi bulunmuştur. Bu çalışma anosmik



hastalarda daha az sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonu geliştiğini desteklemektedir¹¹.

Yaptığımız çalışmada koku ve tat kaybının COVID-19 hastalığında iyi prognostik faktör olduğunu destekler sonuçlar saptanmıştır. Çalışmanın retrospektif olması nedeniyle koku kaybının derecesini gösteren koku testleri hastalara uygulanamamıştır. Bu çalışmamızın kısıtlayıcı faktörü olmuştur. Geniş örneklem ve objektif koku testlerini içerecek ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Bu çalışmada COVID-19 hastalığında hastalığın şiddeti ile koku ve tat bozuklukları arasında ters ilişki olduğu bulunmuştur. Bu bulgu pandemi döneminde sağlık sisteminin yükünün yönetiminde ve hastaneye yatma kararında akut başlangıçlı koku ve tat problemlerinin bir belirteç olarak kullanılabileceğini gösterebilir. Ancak daha geniş örneklem ve objektif koku testlerini içerecek başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Demirbilek Y, Pehlivan Türk G, Özgüler ZÖ, Meşe EA. COVID-19 outbreak control, example of ministry of health of Turkey. Turkish journal of medical sciences. 2020;50(9):489-94.
- Phua J, Weng L, Ling L, Egi M, Lim C-M, Divatia JV, Shrestha BR, Arabi YM, Med NM, Gomersal CD, Nishimura M, Koh Y. Intensive care management of coronavirus disease 2019 (COVID-19): challenges and recommendations. The lancet respiratory medicine. 2020;8(5):506-17.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. jama. 2020;323(13):1239-42.
- Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. New England journal of medicine. 2020;382(18):1708-20.(DOI: 10.1056/NEJMoa2002032)
- Jebri N. World Health Organization declared a pandemic public health menace: a systematic review of the coronavirus disease 2019 "COVID-19". International Journal of Psychosocial Rehabilitation. Vol. 24, Issue 9 , 2020 (ISSN: 1475-7192)
- Niazkar HR, Zibae B, Nasimi A, Bahri N. The neurological manifestations of COVID-19: a review article. Neurological Sciences. 2020;41(7):1667-71.
- Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. Intensive care medicine. 2020;46(5):837-40.
- Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L. Self-reported olfactory and taste disorders in patients with severe acute respiratory coronavirus 2 infection: a cross-sectional study. Clinical infectious diseases. 2020;71(15):889-90.
- Kim G-U, Kim M-J, Ra SH, Lee J, Bae S, Jung J. Clinical characteristics of asymptomatic and symptomatic patients with mild COVID-19. Clinical microbiology and infection. 2020;26(7):948. e1-. e3.
- Walsh-Messinger J, Kaouk S, Manis H, Kaye R, Cecchi G, Meyer P. Standardized testing demonstrates altered odor detection sensitivity and hedonics in asymptomatic college students as SARS-CoV-2 emerged locally. Medrxiv. 2020.
- Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS, editors. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. International forum of allergy & rhinology; 2020: Wiley Online Library.
- Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Ganesh S, Moustafa JSE-S, Visconti A. Loss of smell and taste in combination with other symptoms is a strong predictor of COVID-19 infection. MedRxiv. 2020.(doi: 10.1038/s41591-020-0916-2)
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siaty DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. European Archives of Oto-rhino-laryngology. 2020;277(8):2251-61.
- Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL, editors. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. International forum of allergy & rhinology; 2020: Wiley Online Library.
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA neurology. 2020;77(6):683-90.
- Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. Taste and Smell. 2006;63:125-32.(doi: https://doi.org/10.1159/000093758)
- Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. The Laryngoscope. 2007;117(2):272-7.
- Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: single-center experience on 72 cases. Head & neck. 2020;42(6):1252-8.
- Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2020;94(1):91-5.(doi: https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017)
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. Jama. 2020;323(16):1574-81.
- Tomlins J, Hamilton F, Gunning S, Sheehy C, Moran E, MacGowan A. Clinical features of 95 sequential hospitalised patients with novel coronavirus 2019 disease (COVID-19), the first UK cohort. Journal of Infection. 2020;81(2):e59-e61.
- Şahin MM, Uzunoglu E, Yalçın M, Cesur G, Yildiz M, Yildiz PA. Assessment of olfactory and gustatory functions in



- COVID-19 patients. Turkish journal of medical sciences. 2021;51(5):2296-303.
23. Lechien JR, Ducarme M, Place S, Chiesa-Estomba CM, Khalife M, De Riu G. Objective olfactory findings in hospitalized severe COVID-19 patients. *Pathogens*. 2020;9(8):627.
 24. Brann D, Tsukahara T, Weinreb C, Logan DW, Datta SR. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. *BioRxiv*. 2020;10(2020.03):25.009084. (<https://doi.org/10.1101/2020.03.25.009084>)
 25. Gupta K, Mohanty SK, Kalra S, Mittal A, Mishra T, Ahuja J. The molecular basis of loss of smell in 2019-nCoV infected individuals. 2020.(doi: 10.31219/osf.io/cmfsf)
 26. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41.(doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>)