

# COVID-19 HASTALARINDA TAT VE KOKU BOZUKLUKLARI

## TASTE AND SMELL DISORDERS IN COVID-19 PATIENTS

Hasan YASAN<sup>1</sup>, Mehmet Emre SİVRİCE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Isparta

**Cite this article as:** Yasan H, Sivrice ME. Taste And Smell Disorders in Covid-19 Patients. Med J SDU 2021; (ozelsayi-1):153-156.

### Öz

COVID-19 enfeksiyonunun klinik bulguları tanınmaya başladıkça tat ve koku bozukluklarının da oldukça sık rastlanan semptomlardan oldukları tespit edilmiştir. Mekanizmaları halen kesin olarak ortaya konulmamıştır. Koku bozukluğu için ilk kılavuz yayınlanmış olup geliştirilmesi gerekmektedir. Tat bozukluğu için ise henüz tedavi algoritması yetersizdir.

**Anahtar Kelimeler:** COVID-19; Koku Bozuklukları; Tat Bozuklukları

### Abstract

With the recognition of the clinical signs of COVID-19 infection, it was determined that taste and smell disorders were among the most common symptoms of this infection. The underlying mechanisms of these symptoms are still not well established. The first guideline to smell disorders has been published, but still needs improvement. For taste disorders, the treatment algorithm is still insufficient.

**Keywords:** COVID-19; Olfaction Disorders; Taste Disorders

### Giriş

COVID-19 hastalarında klasik bulgular olan ateş, öksürük, solunum sıkıntısı gibi bulgu ve belirtiler en bilinenler olmakla birlikte, zamanla daha farklı klinik bulgu ve belirtiler de ortaya çıkmaya başladı. Bunlardan tat ve koku bozuklukları da önemli bir yer tutmaktadır (1,2). Mehraeen ve arkadaşları tat ve koku bozukluklarını COVID-19 enfeksiyonunun klinik bulgularından biri olarak tanımladılar (3). Salgın sürecinde tat ve koku bozukluklarını inceleyen birçok çalışma yapıldı ve yapılmaya da devam etmektedir. Bu çalışmalarda ise her iki semptomun prevalanslarının çok geniş aralıklarda ve farklı oranlarda olduğu görülmektedir. Bu oranların farklı çıkmasının en önemli nedenlerin-

den birinin yapılan çalışmaların objektif veya subjektif dizaynına bağlı olduğu özellikle dikkat çekmektedir. Subjektif çalışmalarda hasta beyanları esas alınırken objektif çalışmalarda objektif testler uygulanmaktadır. Subjektif çalışmalarda tat ve koku bozukluklarının %33.9-85.6 arasında değişebildiği belirtilmişken (1,2,4), Moein ve arkadaşları objektif koku alma bozukluğunu %98 gibi yüksek bir oranda rapor etmişlerdir. Ancak çalışmanın objektif testlerle yapıldığında daha düşük oranda tat ve/veya koku bozukluğu tespit edildiğini bildiren yayınlar da mevcuttur. Örneğin 2020 yılında yapılan prospektif bir çalışmada tat ve koku kaybı hissettiğini bildiren 41 hastaya objektif testler yapıldığında tat kaybının %25.6, koku kaybının ise %39.1 oranında tespit edildiği görülmüştür (5). Genel

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** emresivrice@gmail.com

**Müracaat tarihi/Application Date:** 13.04.2021 • **Kabul tarihi/Accepted Date:** 14.04.2021

**ORCID IDs of the authors:** H.Y. 0000-0002-5470-6784; M.E.S. 0000-0002-2396-6794

olarak tabloya bakıldığında çalışmanın şekli, yapıldığı ülke ve benzeri faktörler nedeniyle literatürde bildirilen COVID-19'a bağlı tat ve koku bozuklukları %5-98 aralığında olduğu gözlenmektedir (6). SARSCoV-2 virüsünün hücreye girişi angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) reseptörü üzerinden olduğu ve bu reseptörler goblet ve silialı hücreler gibi nazal epitel hücrelerinde; dilin dorsal yüzeyindeki epitelde yoğun oranda bulunduğundan dolayı COVID-19 enfeksiyonunda tat ve koku bozuklukları yaşayan hastalarla sık karşılaşılması kaçınılmaz görünmektedir (7,8).

### Tat ve Koku Fizyolojisi

Tat duysusu tükürükte çözünebilen moleküllerin tat tomurcukları tarafından kimyasal olarak algılanması ile meydana gelir. Tatlı, tuzlu, ekşi, acı ve umami olmak üzere 5 farklı tat tanımlanmıştır. Koku duysusu ise uçucu kimyasal bileşenlerin, olfaktör fossada bulunan olfaktör epitel tarafından algılanmasıyla meydana gelir. Nazal kavitenin tavanında bulunan ve olfaktör epitel olarak da adlandırılan olfaktör bölge; olfaktör nöronlar, destek hücreleri, mikrovilluslu hücreler, mukus salgılayan Bowman bezleri ve kök hücrelerin oluşturduğu özel bir bölgedir. Kimyasallar bipolar olfaktör nöron dentritleri tarafından algılanırlar. Nöronların aksonları kribriform tabakadan geçer ve olfaktör bulbusta sinaps yapar. Bu noktadan sonra sinir iletiminin yolculuğu, sırası ile, amigdala, hipokampus ve primer olfaktör korteks şeklinde gerçekleşir. Kokular olfaktör reseptöre bağlandığında olfaktör G-proteininin  $\alpha$  alt ünitesi aktive olur. Sonrasında adenilat siklaz III aktive olur ve iyon kanalları açılıp depolarizasyon dalgası meydana getirirler. Koku duysusu I. kranial sinir tarafından taşınır. Tat duysusu; tatlı, acı, ekşi, tuzlu ve umami tatları içerir. Tat duysusu G-proteinine bağlı GPCRs reseptörleri ile düzenlenirken, VII, IX ve X. kranial sinirler tarafından taşınır. Ayrıca Kemestez olarak bilinen ve yutulan maddelerin sıcaklık, serinlik, ferahlık gibi özelliklerinin algılanmasını sağlayan duyu sistemi ise V. kranial sinir tarafından taşınarak algılanır (9,10).

### Kazanılmış Koku Bozuklukları

Koku kayıpları etiyolojiden bağımsız olarak geçici ya da kalıcı olabilirler. Koku duysusunun azalmasına hiposmi, tam kaybına ise anosmi adı verilmektedir. Etiyolojiye göre majör ve minör nedenler olarak iki gruba ayrılabilirler. Majör nedenler üst solunum yolu enfeksiyonu yapan virüsler (adenovirüs, rinovirüs, influenza,), sinonazal inflamasyon (rinit, rinosinüzit), nörodejeneratif hastalıklar (Alzheimer, parkinson) ve kafa travmalarıdır. Minör nedenler ise iyatrojenik nedenler, toksinler, radyasyon maruziyeti, tümörler (sinonazal-intrakranial) ve ilaç yan etkileridir (11). Bu nedenler içinde en sık rastlanılanı viral üst solunum

yolu enfeksiyonlarıdır ve bu kayıplar çok büyük oranda geçicidir. Koku kaybının mekanizması ise hem tek bir faktöre hem de aynı anda birden fazla faktöre bağlı olabilir. Ayrıca koku bozukluğunun anatomik yerleşimine göre de iletim tipi koku bozuklukları ve sensörinöral koku bozuklukları olarak iki grupta da incelenebilir. Olfaktör sinire kadar olan yoldaki patolojiler iletim tipi koku bozukluğuna yol açarken olfaktör sinir ve merkezi sinir sistemindeki patolojiler ise sensörinöral koku bozukluklarına yol açmaktadır (10). En sık suçlanan iki koku kaybı mekanizması ise sinonazal inflamasyon, sekresyon, ödem veya tümöral nedenlere bağlı kokunun olfaktör bölgeye ulaşmasını önleyen nazal obstuksiyon ve olfaktör nöroepitelin dejenerasyonudur (12).

### COVID-19'da Neden Koku Bozukluğu Olur?

Bilindiği üzere ACE2 ve transmembran serin proteaz 2 (TMPRSS2) COVID-19 enfeksiyonunun hücreye girişi için temel reseptörlerdir. Virüsün spike proteinleri ile etkileşip hücre içine girişini sağlamaktadırlar (13). Her iki protein de en yüksek oranda olfaktör bölgede olmak üzere üst solunum yollarında bulunurlar (14). ACE2 ve TMPRSS2 en yüksek oranda sustentaküler hücrelerde en düşük oranda ise olfaktör nöronlarda bulunurlar (15). COVID-19 etkeni SARS-CoV-2 ile SARS-CoV-1 aynı ACE2 reseptörünü kullandıkları için ilk başta SARS-CoV-2'nin SARS-CoV-1 gibi nörotropik etkisinin yüksek olacağı ve olfaktör nöronları enfekte edip santal sinir sistemine yayılabileceği düşünülmüştür (16). Ancak son çalışmalar ve hayvan modelleri SARS-CoV-2'nin olfaktör epiteldeki temel hedefinin sustentaküler hücreler ve Bowman bezi hücreleri olduğunu ve koku kaybının temel nedeninin bu hücrelerin enfekte olmasından kaynaklandığını desteklemektedirler. Olfaktör sinirin çevresindeki inflamatuvar süreç dolaylı olarak olfaktör lifleri etkilemek ve koku bozuklukları gelişmektedir (17,18).

Bazı hastalarda tat ve koku alamama şikayetlerinden uzun süre sonra ortaya çıkan parosmi (ortamda var olan kokudan farklı bir koku algılama durumudur), fantosmi (koku uyarısı yokken koku alma durumudur) gibi koku bozukluklarının nedeni ise tekrar oluşmakta olan sinir ağlarının yeterince olgunlaşmamış dokular olmasına bağlanmaktadır (10).

### COVID-19'da Neden Tat Bozukluğu Olur?

COVID-19 enfeksiyonlarında meydana gelen tat alma bozuklukları için koku almada olduğu gibi iki temel mekanizma suçlanmaktadır. İlki SARS-CoV-2'nin santral sinir sistemini enfekte etmesi sonucu tat nöronlarının hasar görmesi teorisidir (9). Ancak SARS-CoV-2'ye bağlı ensefalit ve santral sinir sistemi hasar oranlarının düşük olması bu teoriyi desteklememektedir.

Bir diğer teori ise dildeki epitelyal hücrelerin enfeksiyonunun ardından, inflamatuvar sitokinlerin tat tomurcuklarının yenilenmesini engellemesidir. Toll-like reseptör ve IFN reseptörleri tat tomurcuklarında yoğun olarak bulunmakta ve aktiviteleriyle rejenerasyonu önleyebilmektedirler (19,20). Ayrıca diğer hücrelerde meydana gelen sitokin fırtınasının tat tomurcuklarının kendisinde de ACE2 salgılanmasının artışına ve SARS-CoV-2'nin hücre içine girip hücreyi enfekte etmesine neden olabileceği düşünülmektedir (21).

### COVID-19'a Bağlı Koku Bozukluğu Nasıl Yönetilir?

Öncelikle, tat ve koku bozuklukları COVID-19'a özgü belirtiler olmayıp benzer bir tabloya sebep olan influenza enfeksiyonlarında da %10'dan fazla bu belirtilere rastlanabileceği unutulmamalıdır. Tat ve koku bozukluklarının varlığı veya yokluğu COVID-19 hastalığının şiddetini veya seyirini etkileyen bulgular değildir. Yaklaşık 4 haftalık bir sürede hastaların büyük çoğunluğunda tat ve koku bozukluğu şikayetlerinde kısmi düzelme görülmeye başlarken %5 oranında hiçbir düzelme olmamaktadır (10).

COVID-19'a bağlı olarak koku bozukluğu gelişen hastaların çoğunun 4-6 hafta arasında iyileştiği belirtilmektedir. Ancak hastaların yaklaşık %10 kadarı 4-6 haftalık süre sonrasında da şikayetlerinde düzelme olmadığını belirtmektedirler. The British Rhinological Society (BRS) COVID-19'a bağlı koku bozuklukları için literatürdeki ilk tedavi rehberini yayınladı (22). Rehberde 2 haftadan uzun süren koku kaybında koku alma eğitimi yapılması gerektiği ve süreden bağımsız olarak özel durumlar dışında manyetik rezonans görüntülemenin gereksiz olduğu belirtildi.

### Şikayetleri 2 haftadan uzun süren hastalar için BRS tedavi rehberi:

1. İntranazal kortikosteroid spreyler: Önerilmelidir.
  2. İntranazal kortikosteroid damla ve yıkama solüsyonları: Tercihe bağlıdır.
  3. Oral kortikosteroidler: Tercihe bağlıdır.
  4. A vitamini: Önerilmelidir.
  5. Alpha-lipoik asid: Önerilmemelidir
  6. Omega 3: Tercihe bağlıdır.
- Şeklinde bir şema açıklamıştır (22).

### Sonuç

COVID-19'a bağlı tat ve koku bozukluklarına oldukça sık rastlanılmaktadır. Bu şikayetler hastaların hayat kalitesini bozabilmekte ve dolayısıyla hastaları sosyal ve psikolojik yönden olumsuz etkilemektedir. COVID-19 hakkındaki bilgi birikimi arttıkça tat ve koku

bozukluklarının tedavisi de şekillenmeye devam edecektir.

### Kaynaklar

1. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61.
2. Speth MM, Singer-Cornelius T, Oberle M, Gengler I, Brockmeier SJ, Sedaghat AR. Olfactory Dysfunction and Sinonasal Symptomatology in COVID-19: Prevalence, Severity, Timing, and Associated Characteristics. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;163(1):114-20.
3. Mehraeen E, Behnezhad F, Salehi MA, Noori T, Harandi H, Seyed Alinaghi S. Olfactory and gustatory dysfunctions due to coronavirus disease (COVID-19): a review of current evidence. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;17:1-6.
4. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clin Infect Dis* 2020;71(15):889-90.
5. Singer-Cornelius T, Cornelius J, Oberle M, Metternich FU, Brockmeier SJ. Objective gustatory and olfactory dysfunction in COVID-19 patients: a prospective cross-sectional study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;20:1-8.
6. Mullol J, Alobid I, Mariño-Sánchez F, Izquierdo-Domínguez A, Marin C, Klimek L, et al. The Loss of Smell and Taste in the COVID-19 Outbreak: a Tale of Many Countries. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20(10):61.
7. Han Q, Peng J, Xu H, Chen Q. Taste cell is abundant in the expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV. *Preprints* 2020;2020040424.
8. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020;26(5):681-7.
9. Meunier N, Briand L, Jacquín-Piques A, Brondel L, Pénicaud L. COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology. *Front Physiol* 2021;11:625110.
10. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. *Neurosci Lett* 2021;748:135694.
11. Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, Altundag A, Cinghi C, Costanzo RM, et al. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl* 2017;54:1-30.
12. Butowt R, Bilinska K. SARS-CoV-2: olfaction, brain infection, and the urgent need for clinical samples allowing earlier virus detection. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(9):1200-3.
13. Letko M, Marz A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5:562-9.
14. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH III, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020;182:429-46.
15. 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):155-62.
16. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, Cassell M, Perlman S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008;82:7264-75.
17. Ye Q, Zhou J, Yang G, Li RT, He Q, Zhang Y, et al. SARS-CoV-2 infection causes transient olfactory dysfunction in mice. *BioRxiv* 2020:1-28.

18. Zheng J, Wong LR, Li K, Verma AK, Ortiz ME, Wohlford-Lenane C, et al. COVID-19 treatments and pathogenesis including anosmia in K18-hACE2 mice. *Nature* 2021;589(7843):603-7.
19. Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation activates the interferon signaling pathways in taste bud cells. *J Neurosci* 2007;27:10703-13.
20. Wang H, Zhou M, Brand J, Huang L. Inflammation and taste disorders: mechanisms in taste buds. *Ann NY Acad Sci* 2009;1170:596-603.
21. Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, Mbano IM, Miao VN, Tzouanas CN, et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues. *Cell* 2020;181:1016-35.
22. Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, Brondel L, Pénicaud L. COVID 19-Induced Smell and Taste Impairments: Putative Impact on Physiology. *Front Physiol* 2021;11:625110.

