

Covid-19 Pandemisi ve Koku Bozukluğu Patogenezi; Güncel Bir Derleme

Özlem SAATÇI¹, Yetkin Zeki YILMAZ²,
Ayşegül BATIOĞLU KARAALTIN²

Öz

Bir solunum yolu infeksiyon ajanı olarak bilinen korona virüs kaynaklı Covid-19 pandemisi, daha önceki salgınlarından farklı olarak koku kaybı ile ön plana çıkmıştır. Koku kaybının izole, ani başlangıçlı ve genellikle total kayıp şeklinde klinik seyre sahip olduğu, hastaların önemli kısmında nazal obstrüksiyon veya rinore olmadan görüldüğü ve olfaktor disfonksiyonun genel semptomlardan önce, bu semptomlarla birlikte veya sonradan ortaya çıkabildiği görülmüştür. Koku kaybı gelişimi ile ilgili hipotezler arasında olfaktor sensoryal nöronların kaybı, olfaktor epiteldeki destek hücrelerinin hasar görmesi, koronavirüslerin nörotropik potansiyeli ile olfaktor bulbus ve/veya kokuyla ilişkili beyin alanlarını etkilemesi yer almaktadır. Patogenezi ortaya koyan bu çalışmalar postviral koku kaybına ışık tutacağı gibi yeni tedavi modaliteleri geliştirmek açısından da önem arz etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Covid-19 pandemisi, Koku kaybı, Patogenez

Pathogenesis of Olfactory Dysfunctions in the Covid-19 Pandemic; up to Date Review

Abstract

Covid 19 pandemic caused by corona virus come along with olfactory loss, unlike its previous outbreaks. It has been observed that the olfactory loss has an isolated, sudden onset type and usually clinical course was a total loss. It was seen in most of the patients without nasal obstruction or rhinorrhea, and olfactory dysfunction may occur before, with or after the general symptoms. Hypotheses for the development of olfactory loss include the loss of olfactory sensorial neurons, damage to the supporting cells in the olfactory epithelium, the neurotropic potential of coronaviruses, and their affecting the olfactory bulbus and or olfactory-related brain areas. Studies revealing the pathophysiology are important for understanding the postviral olfactory loss as well as developing new treatment modalities.

Keywords: Covid-19 pandemic, Olfactory loss, Pathogenesis

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sancaktepe Şehit Prof.Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı

Yazışma Adresi: Dr. Aysegül BATIOĞLU KARAALTIN, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Cerrahpaşa yerleşkesi, Fatih, 34098 İstanbul, Turkey. Tel: +90 532 7760385 e-posta: batioglu@yahoo.com, ORCID ID: 0000-0002-8620-4375

Geliş Tarihi: 22 Şubat 2021, Kabul tarihi: 17 Mayıs 2021

DOI: 10.17932/IAU.TFK.2018.008/TFK_v04i2001

Giriş

Koku kaybı, infeksiyöz etkenlere bağlı rinolojik hastalıklarda karşılaşılan bir semptomdur. Bununla birlikte, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) virüsüne bağlı pandemide ortaya çıkan koku kaybı, rinologlar kadar tüm tıp çevrelerinin de ilgi odağı haline gelmiştir. Bu ilginin sebepleri arasında Covid-19 hastalığındaki koku kaybının kendine has özellikleri, iyileşme paterninin farklılığı, ilk ve bazen tek semptom olarak görülmesi sayılabilir. Koku kaybının hastalığın erken tanısında rol alma olasılığını ve hastalık şiddeti ile ilişkisini gösteren klinik çalışmalar da bu ilginin artmasına sebep olmuştur (1). Ancak koku kaybının tüm bu klinik görünümünü belirlemenin ötesinde, patogenezi anlamaya çabaları, koku kayıplarının %36'sını oluşturan infeksiyöz nedenli koku bozukluklarına (2) olan bakışımızı da etkileyecektir. Bu nedenle yazıda Covid-19 ile ilişkili koku kaybının, günümüzde gelen son noktada öngörülen oluşum mekanizmalarını incelemek ve bu mekanizmaların koku kaybının klinik görünümüyle olan ilgisini anlamak hedeflenmiştir.

Covid-19 ve Klinik Belirti Olarak Koku Kaybı

Korona virüs ailesi üyeleri, çoğunlukla solunum yolu patojenleri olarak bilinirler. Bununla birlikte sinir sisteminde de hastalığa yol açabildikleri deneysel, klinik ve otopsi çalışmaları ile gösterilmiştir (3). 2007 yılında, post-viral koku kaybına neden olan ajanların araştırıldığı bir çalışmada, korona virüsler ilk kez sıralamaya alınmıştır (4). Korona virüslerin nörolojik bulgulara yol açma kapasitesi bilinmesine rağmen, sebep olduğu diğer salgınlarda koku disfonksiyonu ile ilgili sadece tek bir vaka bildirimi olmuştur (5). 2020 yılı korona virüs salgınında ise yoğun şekilde görülen koku kaybı, diğer korona virüs aile üyelerinden farklı olarak bu virüsün sahip olduğu yapısal özellikler nedeniyle olfaktor bölgeye tutunmada artıştan kaynaklanabilir (6).

Covid-19'daki koku kaybı, vakaların bir

kısımında ani olarak ortaya çıkmaktadır. Kişisel farklılıklar göstermekle birlikte, infeksiyonun diğer semptomları ortaya çıkmadan ortalama ilk bir hafta önce hastalar tarafından fark edilebilmekte hatta bazı Covid-19 vakalarında tek semptom olabilmektedir. Burun tıkanıklığı veya rinore çoğunlukla koku kaybına eşlik etmemekte, iyileşme birkaç günden iki haftaya kadar uzayabilmekte, ancak en çok ilk 7-10 gün içerisinde olmaktadır (7-9). Ayrıca koku kaybı, batı ve doğu toplumlarında farklı prevalanslara sahip olduğu gibi cinsiyet ve yaş ile de görülme oranları değişebilmektedir (10).

Covid-19 ve Koku Kaybı Patogenezi

Pandeminin başlangıcında, bu hastalardaki koku bozukluğunun oluşumuyla ilgili öne sürülen hipotezlerden ilki, virüsün nazal epitel hücrelerine bağlanması sonrasında gelişen inflamasyonun, olfaktor mukozaya koku moleküllerinin ulaşımının engellenmesi hatta olfaktor nöronların ölümüne yol açması yönündeydi (11). Ancak hastaların büyük çoğunluğunda koku kaybına eşlik eden burun tıkanıklığı ve rinorenin olmaması, iletim tipi koku kaybı hipotezini önemli ölçüde zayıflatmıştır (12, 13). Bu durumda, virüsün olfaktor bölgedeki hücrelerle nasıl ilişki kurduğu önem kazanmıştır ve koku kaybı gelişimi ile ilgili hipotezler, olfaktor sensoryal nöronların kaybı, olfaktor epiteldeki destek hücrelerinin hasar görmesi, korona virüslerin nörotropik potansiyeli ile olfaktor bulbus ve/veya kokuyla ilişkili beyin alanlarını etkilemesi şeklinde yön değiştirmiştir (3, 14).

SARS-CoV-2 virüsünün yüzeyini kaplayan spike(S) proteini, konakçı hücrenin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 (ACE-2) reseptörüne bağlandığında, konakçı hücre zarındaki transmembran proteaz serin 2 (TMPRSS2) S proteinini aktive ederek virüsün hücreye girişini sağlar (15, 16). ACE-2 reseptörü ve TMPRSS2'nin nazal epitel hücrelerinde ekspresyonunun olduğu gösterilmiştir (17, 18). Olfaktor sensoryal nöronlarda ise ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonunun olmadığı, ancak olfaktor epitelin sustentaküler hücrelerin, bazal

hücrelerin ve olfaktor bulbusun bu ekspresyonu gerçekleştirdiği bulunmuştur (19). Diğer yandan, olfaktor sensoryal nöronlar dahil tüm olfaktor epitel hücrelerinde, S proteini ile bağlanabilen nöropilin-1 reseptörünün (NRP1) aracılık ettiği alternatif bir SARS-CoV-2 giriş yolu da keşfedilmiştir (20, 21).

Daha önce olfaktor sensoryal nöronların virüs için gerekli reseptörlere sahip olmadığı için doğrudan viral kaynaklı hasarın etken olamayacağı düşünülse de virüsün, NRP1 aracılı yol ile olfaktor sensoryal nöronlara hasar verebileceği öngörülmektedir (20-22). Ancak koku kaybı, olfaktor sensoryal nöronlardaki hasardan meydana geliyorsa bilinen hücresel iyileşme süreleri ile Covid-19'daki koku kaybının iyileşme süreleri arasındaki tutarsızlık önemli bir soru haline gelmektedir. Çünkü olfaktor sensoryal nöronların yenilenmesi ve olgunlaşması için en az iki haftalık bir süreye ihtiyaç vardır (23, 24), oysaki Covid-19'da koku kaybının sıklıkla ilk bir haftada geri kazanıldığı gözlenmektedir. Bu durumda koku kaybı için olfaktor bulbus ve kokuyla ilişkili beyin bölgelerinin virüs tarafından invazyonu ya da olfaktor epitelde sensoryal nöron dışındaki hücrelerin etkileniyor olması olası iki mekanizma olarak karşımızda durmaktadır. İlk önerme için, deneysel çalışmalarda, farelerde, intranazal korona virüs inokülasyonu sonrasında olfaktor bulbus ve beyinde tespit edilen virüsün olfaktor sinir ve trigeminal sinir yolu ile bu geçişi gerçekleştirebileceği tartışılmıştır (25-27). Virüs antijeninin olfaktor bulbusda virüs inokülasyonundan yaklaşık 3 gün sonra tespit edildiğini ve olfaktor bulbusla bağlantılı kortikal alanların da infekte olduğunu gösteren sonuçlar (27), Covid-19'da hızlı gelişen ve çabuk iyileşen koku kaybının bir diğer nöral ayağı gibi görünmektedir. Hatta Covid-19 hastalarına yapılan otopsilerde olfaktor bulbusda ve beyinde SARS-CoV-2 RNA'ya rastlanmıştır (28, 29) ki bu bulgular, beyine giriş için olfaktor yolun kullanıldığını ve koku kaybı santral mekanizmasının mümkün olabileceğini göstermektedir. Anozmi

gelişen bazı vakaların MR görüntülerinde olfaktor bulbusta ödem gözlenirken, diğer bazı çalışmalarda herhangi bir değişikliğin olmadığı bildirilmiştir (30-32). Bu durumda SARS-CoV-2'nin hematojen yollarla beyin dokusuna infiltrasyonu, intrakranial invazyonun başka bir yolu olarak karşımıza çıkabilir (14, 22).

Sustentaküler hücrelerde ACE-2 ve TMPRSS2 ekspresyonu yapılabildiği için virüsün bu hücrelere girmesi sonucu oluşan hücre hasarının koku kaybının nedeni olabileceği de diğer bir hipotezdir. Çünkü sustentaküler hücrelerin, olfaktor sensoryal nöronların metabolik gereksinimlerinin karşılanması, toksisiteden korunması, olfaktor epitelin yapısal bütünlüğünün devam ettirilmesi gibi görevleri vardır. Sustentaküler hücrelerin bu görevlerini yapamaz hale gelmesi, olfaktor sensoryal nöronlarda disfonksiyona yol açarak koku kaybına neden olabilir. Ayrıca, sustentaküler hücrelerin, olfaktor sensoryal nöronlara göre daha hızlı rejenerasyon olması nedeniyle daha kısa sürede koku duyusunun geri kazanılmış olabileceği hipotezi, bu durumda sustentaküler hücreleri en rasyonel açıklama haline getirmektedir (14, 33). Ancak sustentaküler hücrelerin yeterince fonksiyonel olmadığı hasar döneminde, oluşan metabolik sorunlar nedeniyle olfaktor sensoryal nöronlarda da olumsuz yönde bir etkilenme söz konusu olabileceği gibi immün yanıtın sonucunda oluşan sitokinlerin ve inflamasyonun da olfaktor sensoryal nöronlara zarar vermesi mümkündür. Bazal hücrelerin de sahip olduğu ACE-2 reseptörleri yoluyla (19), virüsün bu hücrelere infiltrasyonu sonucu olfaktor sensoryal nöronlarını indirekt olarak etkileyen rejenerasyon kapasitesinin azalması mekanizmasının da devrede olması mümkündür.

Tüm bu tartışmalar, Covid-19'daki koku kayıplarının kısa sürede iyileşenleri ve uzun süre devam edenleri için patogeneze bazı değişik mekanizmaların rol alabileceğini gösteren bazı işaretler taşımaktadır. Örneğin, çabuk gelişen ve kısa sürede iyileşme

gösteren koku bozuklukları için sustentaküler hücre hasarına bağlı mekanizma oldukça uygun görünmektedir (14). Daha uzun süre devam eden koku kaybında ise, NRP1 ile bağlanabilen virüslerin olfaktor sensoryal nöronlara zarar vermesi ve virüsün nöronal yolla olfaktor bulbusa taşınması, tüm olfaktor sistemde bir harabiyete ve iyileşme sürecini de uzatacak destek hücre kayıplarına, sonuç olarak kompleks bir mekanizmaya sebep olabilir (22). Ancak destek hücrelerinin de yer aldığı olfaktor epitelyal alandaki hasarın daha geniş olduğu durumlarda olfaktor nöronların metabolik gereksinimlerinin karşılanamaması sonucu nöron kaybı gelişebilir ve bu durum rejenerasyon sürecine ihtiyaç duyduğundan kliniğe uzamış koku kaybı olarak yansiyabilir (34).

Yaklaşık 40000 hastayı içeren 104 çalışmanın incelendiği bir meta analizde, Covid-19 ile birlikte görülen koku kaybının etnik kökenleri bakımından Avrupa ırkında Asya ırkından 3 kat daha fazla görüldüğü, yaşlılarda ve erkek cinsiyette ve hastalık şiddeti fazla olanlarda koku kaybının daha az olduğu ile ilgili birtakım ilişkiler bulunmuştur (10). Bu farklılıklar da koku kaybının patogenezinde yer alan mekanizmalarla ilişkili gözükmektedir. Doğal olarak, SARS-CoV-2'nin mutasyona bağlı virüs suşları ya da etnik gruplar arasında ACE-2 ve/veya TMPRSS2 sekanslarındaki farklılıklar, bireylerde koku kaybı görülme sıklığı ve bunun şiddetini etkiliyor olabilir (35, 36). Örneğin, viral hastalıkların kadın cinsiyet seçiciliği hormonal-genetik nedenlerle ilgili olabileceği gibi bireysel immün yanıt farklılıkları da virüsün oluşturacağı hasarın seviyesinde belirleyici olabilir (22, 37, 38). Yaşla birlikte nazal ve koku alma epitelindeki değişiklikler nedeniyle reseptör ekspresyonundaki azalma virüsün hücreye girişi ve replikasyonu için virüs bakımından dezavantaj oluştururken, konakçı için koruyucu bir faktör olabilir (39, 40). Ayrıca yaşlılarda azalmış lokal immün yanıtın yine virüsün olfaktor bölgede oluşturacağı hasarı azaltabileceği düşünülebilir

(41). Nazal ve özellikle olfaktor epitel yüksek oranda ACE-2 ve TMPRSS2 eksprese ettikleri (19) için belki de bu durum burundaki viral yükün daha fazla olmasına yol açmaktadır (42). Ancak daha şiddetli vakaların viral yükü hafif vakalardan daha fazladır (43) ve bu hastalarda olfaktor disfonksiyon da daha azdır (44), bu da viral yükün etkilerinin olfaktor disfonksiyon için tek başına belirleyici olmadığı, hastalık şiddeti ve koku disfonksiyonu ilişkisinde diğer etkenlerin de rol oynadığı anlamına gelir.

Virüs infeksiyonları sonrası gelişen koku kaybı, bilim insanlarının yeni karşılaştıkları bir hastalığı bu kadar yakından ve derinlemesine inceleme şansı bulunduğu günümüzde bile gizemini korumaya devam etmektedir. Covid-19'a eşlik eden koku kaybının klinik seyri oldukça net bir şekilde ortaya konulabilmiş olsa da patogenezi konusunda yapılacak nöro-radyolojik, nöro-fizyolojik, moleküler ve deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır. Dünyanın gözleri önünde seyreden Covid-19 pandemisi, virüs infeksiyonları sonrası gelişen koku kaybı patogenezinin ait birçok verinin toplanmasını ve birçok hipotezin kurulmasını sağlamıştır. Bundan sonraki adım koku kayıplarının biyolojik mekanizmalarını ortaya konulması ve yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Huart C, Philpott C, Konstantinidis I, Altundag A, Whitcroft KL, Trecca EMC, et al. Comparison of COVID-19 and common cold chemosensory dysfunction. *Rhinology* 2020;58(6):623-5.
2. Temmel AFP, Quint C, Schicking-Fischer B, Klimek L, Stoller E, Hummel T. Characteristics of olfactory disorders in relation to major causes of olfactory loss. *Arch Otolaryngol-Head Neck Surg* 2002;128(6):635-41.
3. Bohmwald K, Gálvez NMS, Ríos M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci* 2018;12:386-92.

4. Suzuki M, Saito K, Min WP, Vladau C, Toida K, Itoh H, et al. Identification of viruses in patients with postviral olfactory dysfunction. *Laryngoscope*. 2007;117(2):272-7.
5. Hwang CS. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: Report of A case. *Acta Neurol Taiwan* 2006;15(1):26-8.
6. Zegarra-Valdivia JA, Chino-Vilca BN, Tairo-Cerron T, Munive V, Lastarria-Perez C, Ames-Guerrero RJ. Neurological components in coronavirus induced disease: A Review of the literature related to SARS, MERS, and COVID-19. *Neurology Research International* 2020;2020:6587875.
7. 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.
8. Gane SB, Kelly C, Hopkins C. Isolated sudden onset anosmia in COVID-19 infection. A novel syndrome? *Rhinology* 2020;1;58(3):299-301.
9. Altundag A, Saatci O, Sanli DET, Duz OA, Sanli AN, Olmuscelik O, et al. The temporal course of COVID-19 anosmia and relation to other clinical symptoms. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020:1-7.
10. Von Bartheld CS, Hagen MM, Butowt R. Prevalence of chemosensory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis reveals significant ethnic differences. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(19):2944-61.
11. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory dysfunction in COVID-19: Diagnosis and management. *JAMA* 2020;323(24):2512-4.
12. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Hans S, Barillari MR, Jouffe L, Saussez S. Loss of smell and taste in 2013 european patients with mild to moderate COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173(8):672-5.
13. Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: Common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020;130(7):1787.
14. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying mechanisms and assessment of an olfactory route to brain infection. *Neuroscientist* 2020:1073858420956905.
15. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol* 2020;5(4):562-9.
16. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, 3rd, et al. SARS-CoV-2 reverse genetics reveals a variable infection gradient in the respiratory tract. *Cell* 2020;182(2):429-46.e14.
17. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TMPRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One* 2012;7(4):e35876.
18. Kesic MJ, Meyer M, Bauer R, Jaspers I. Exposure to ozone modulates human airway protease/antiprotease balance contributing to increased influenza A infection. *PLoS One* 2012;7(4):e35108.
19. Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, Lipovsek M, Van den Berge K, Gong B, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv* 2020;31;6(31):eabc5801
20. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, Djannatian M, Franz J, Kuivanen S, et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science* 2020;370(6518):856-60.
21. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen

- KE, Williamson MK, Antón-Plágaro C, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020;370(6518):861-5.
22. Hopkins C, Lechien JR, Saussez S. More than ACE2? NRP1 may play a central role in the underlying pathophysiological mechanism of olfactory dysfunction in COVID-19 and its association with enhanced survival. *Med Hypotheses* 2021;146:110406.
23. Brann JH, Firestein SJ. A lifetime of neurogenesis in the olfactory system. *Front Neurosci* 2014;8:182.
24. Liang F. Sustentacular Cell Enwrapment of Olfactory Receptor Neuronal Dendrites: An Update. *Genes (Basel)* 2020;30;11(5):493.
25. Perlman S, Evans G, Afifi A. Effect of olfactory bulb ablation on spread of a neurotropic coronavirus into the mouse brain. *J Exp Med* 1990;172(4):1127-32.
26. Barnett EM, Perlman S. The olfactory nerve and not the trigeminal nerve is the major site of CNS entry for mouse hepatitis virus, strain JHM. *Virology* 1993;194(1):185-91.
27. 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(15):7264-75.
28. Al-Dalahmah O, Thakur KT, Nordvig AS, Prust ML, Roth W, Lignelli A, et al. Neuronophagia and microglial nodules in a SARS-CoV-2 patient with cerebellar hemorrhage. *Acta Neuropathol Commun* 2020;8(1):147.
29. Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, Wischnewski S, Fuchs V, Hench J, et al. Correlates of critical illness-related encephalopathy predominate postmortem COVID-19 neuropathology. *Acta Neuropathol* 2020;140(4):583-6.
30. Laurendon T, Radulesco T, Mugnier J, G rault M, Chagnaud C, El Ahmadi A-A, et al. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19-related anosmia. *Neurology* 2020;95(5):224-5.
31. Politi LS, Salsano E, Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia. *JAMA Neurology* 2020;77(8):1028-9.
32. Eliezer M, Hautefort C, Hamel A-L, Verillaud B, Herman P, Houdart E, et al. Sudden and complete olfactory loss of function as a possible symptom of COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;146(7):674-5.
33. Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 2002;269(1):33-49.
34. Cooper KW, Brann DH, Farruggia MC, Bhutani S, Pellegrino R, Tsukahara T, et al. COVID-19 and the chemical senses: Supporting players take center stage. *Neuron* 2020;107(2):219-33.
35. Butowt R, Bilinska K, Von Bartheld CS. Chemosensory dysfunction in COVID-19: Integration of genetic and epidemiological data points to D614G spike protein variant as a contributing factor. *ACS Chem Neurosci* 2020;11(20):3180-4.
36. Meunier N, Briand L, Jacquin-Piques A, Brondel L, P nicaud L. COVID 19-induced smell and taste impairments: Putative impact on physiology. *Frontiers in Physiology* 2021;11(1882).
37. Klein SL. Sex influences immune responses to viruses, and efficacy of prophylaxis and treatments for viral diseases. *Bioessays* 2012;34(12):1050-9.
38. Pan A, Liu L, Wang C, Guo H, Hao X, Wang Q, et al. Association of public health interventions with the epidemiology of the COVID-19 outbreak in Wuhan, China. *Jama* 2020;323(19):1-9.
39. Schr dter S, Biermann E, Halata Z.

- Histological evaluation of age-related changes in human respiratory mucosa of the middle turbinate. *Anat Embryol (Berl)* 2003;207(1):19-27.
40. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: A mini-review. *Gerontology* 2015;61(6):485-90.
41. Walford RL. The immunologic theory of aging. *Immunological reviews* 1969;2(1):171-3.
42. Zou L, Ruan F, Huang M, Liang L, Huang H, Hong Z, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med* 2020;382(12):1177-9.
43. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020;20(6):656-7.
44. Menni C, Valdes AM, Freidin MB, Sudre CH, Nguyen LH, Drew DA, et al. Real-time tracking of self-reported symptoms to predict potential COVID-19. *Nat Med* 2020;26(7):1037-40.