

Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 varyantları arası anozmi/hipozmi farkları; objektif olfaktör fonksiyon değerlendirmesi

Anosmia/hyposmia differences between severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 variants; objective olfactory function evaluation

Nihal Seden¹, Enes Yiğit¹, Beyza Nur Ulaş¹, Aysel Karataş², Ozan Özdemir¹, Özgür Yiğit¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 (SARS-CoV-2) varyantlarının artmış mortalite özelliğinin yanı sıra hekimlere yol gösterebilecek klinik bulgu olarak koku kaybına yabani tip varyanttan daha fazla ya da daha az neden olup olmadığı araştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Bu prospektif çalışmada koronavirüs hastalığı 2019 (COVID-19) nedeniyle Mayıs 2021 - Aralık 2021 tarihleri arasında hastaneye yatırılan hastalara Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) koku testi yapıldı ve hastalardan izole edilen SARS-CoV-2 varyantları analiz edildi. Çalışmaya toplam 51 hasta (30 erkek, 21 kadın; ort. yaş 59.3±14.2 yıl; dağılım, 29-88 yıl) dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, COVID-19 aşı durumları kaydedildi. Hastalara yeni başlayan koku veya tat şikayetleri olup olmadığı, daha önce bildikleri kokuları farklı algılayıp algılamadıkları soruldu.

Bulgular: On dört hastada delta varyantı, 20 hastada alfa varyantı tespit edildi ve 17 hastada endişe verici varyant tespit edilmedi. Tüm hastaların %79.4'ünde koku bozukluğu vardı (%13.73'ü anozmi, %15.69'u şiddetli hipozmi, %13.7'si orta derecede hipozmi ve %37.2'si hafif hipozmi). Varyantlara göre hastaların cinsiyet, yaş, sigara içiciliği, parozmi varlığı, koku bozukluğu derecesi ve Vicks tanımlama sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Alfa ve delta varyantları arasında hastaların koku ve tat almada azalma şikayeti, ortalama koku eşik değeri ve ortalama koku alma skoru değişkenleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Yaş ve identifikasyon puanı açısından fark yoktu. Koku ve tat almada bozukluk şikayeti, koku eşik ortalama değeri ve ortalama koku skoru ölçümleri delta varyantında, alfa varyantına göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

Sonuç: SARS-CoV-2 varyantları arası koku fonksiyonu bozukluğu belirgin olarak değişmektedir. İleride yapılacak klinik ve laboratuvar çalışmaları olfaktör sinir hasarının tanınması, klinik ve prognostik önemini gösterebilir.

Anahtar sözcükler: Anozmi, connecticut, koku bozukluğu, SARS-CoV-2 varyantları.

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to investigate whether the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) variants cause more or less loss of smell than the wild type variant as a clinical finding that may guide physicians in addition to the increased mortality feature.

Patients and Methods: In the prospective study, Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) odor testing was performed on patients hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) between May 2021 and December 2021, and variants of SARS-CoV-2 isolated from patients were analyzed. A total of 51 patients (30 males and 21 females; mean age 59.3±14.2 years; range, 29 to 88 years) were included in the study. Age, sex, and COVID-19 vaccine status of the patients were recorded. The patients were asked whether they had new-onset odor or taste complaints and whether they differently perceived smells they knew.

Results: The delta variant was detected in 14 patients, the alpha variant was detected in 20 patients, and no variant of concern was detected in 17 patients. Odor disorders were present in 79.4% of all patients (13.73% anosmia, 15.69% severe hyposmia, 13.7% moderate hyposmia, and 37.2% mild hyposmia). There was no statistically significant difference between sex, age, smoking habits, presence of parosmia, degree of smell disorder, and Vicks definition results according to the variants ($p>0.05$). A statistically significant difference was found between alpha and delta variants in terms of patients' complaints of decreased smell and taste, mean olfactory threshold value, and mean olfactory score variables ($p<0.05$). There was no difference in terms of age and identification score. The complaints of smell and taste disorders, the mean threshold value of odor, and the mean odor score were found to be significantly lower in the delta variant than in the alpha variant.

Conclusion: SARS-CoV-2 variants differ significantly in olfactory dysfunction. Future clinical and laboratory studies may show the diagnostic, clinical, and prognostic significance of olfactory nerve injury.

Keywords: Anosmia, connecticut, olfaction disorder, SARS-CoV-2 variants.

Geliş tarihi: 27 Haziran 2022 Kabul tarihi: 27 Ağustos 2022 Online yayın tarihi: October 28, 2022

İletişim adresi: Dr. Nihal Seden. SBÜ, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz Kliniği, 34098 Fatih, İstanbul, Türkiye.
e-posta: nihalseden@hotmail.com

Atrf:

Seden N, Yiğit E, Ulaş BN, Karataş A, Özdemir O, Yiğit Ö. Şiddetli akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2 varyantları arası anozmi/hipozmi farkları; objektif olfaktör fonksiyon değerlendirmesi. KBB Uygulamaları 2022;10(3):110-114.

Koronavirüs hastalığı (COVID-19) ilk çıktığı zamanlarda anozmi semptom olarak pek dikkat çekmemişti. Çin'den yapılan ilk çalışmalarda anozmi prevalansı çok düşük olarak bildirilmişti.^[1-4] Ancak Avrupa, Orta Doğu ve Kuzey Amerika'dan gelen sonraki çalışmalarda çok daha yüksek oranlar dikkat çekti.^[5,6]

von Bartheld ve ark.^[5] yayınladıkları 30.264 hastayı kapsayan sistematik derlemede, Batı ülkelerindeki nüfusta, Doğu Asya'daki nüfusa kıyasla koku alma ve/veya tat bozukluğunda yaklaşık üç kat daha yüksek bir prevalans bildirilmiştir.

Olfaktör sinir etkilenmesinin COVID-19 hastalığı açısından uzun ve kısa dönemde ne anlama geldiği henüz netlik kazanamamıştır. Farklı varyantlarda objektif olarak olfaktör sinir fonksiyonunun değerlendirilmesi, hastalığın ve kemosensoyriyel defisitlerin patofizyolojisinin anlaşılmasında önemlidir.

Bu çalışmada farklı varyantların farklı klinik tablolarının koku bozukluğu için de geçerli olup olmadığını araştırmayı hedefledik.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmada COVID-19 nedeniyle hastanemize yatırılarak tedavi edilen hastalara Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) koku testinin toplumumuza göre adapte edilen versiyonu uygulandı^[7] ve hastalardan izole edilen SARS-CoV-2 virüslerinin varyantları analiz edildi. COVID-19, nazofarengeal ve orofarengeal sürüntü testlerinde pozitif bir SARS-CoV-2 radyoterapi (RT)-polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanımlandı.

SARS-CoV-2 varyantlarının taranması amacıyla sırasıyla Biospeedy SARS-CoV-2 Variant Plus kit (Bio-speedy, Bioeksen, İstanbul, Türkiye) ve Bio-Speedy® SARS-CoV-2 Emerging Plus kiti (Bio-speedy, Bioeksen, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

Bio-Speedy SARS-CoV-2 Variant Plus kiti SARS-CoV-2 varyantlarında ortak olan ORF1ab ve N gen bölgelerinin yanı sıra, Alfa varyantının (B.1.1.7) tespiti için ND3L mutasyonunun araştırılması hedeflendi. Bio-Speedy SARS-CoV-2 Emerging Plus kiti ile tüm SARS-CoV-2 varyantlarında ortak olan ORF1ab ve N gen bölgeleri yanında, Alfa varyantının (B.1.1.7) saptanması için ND3L mutasyonu, Delta varyant (B.1.617.2) tespiti için S L452R mutasyonları tarandı.

Çalışmamızda toplam 72 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş, cinsiyet, COVID-19 aşı durumları kaydedildi. Hastalara yeni başlayan koku veya tat şikayetleri olup olmadığı, daha önce bildikleri kokuları farklı (parozmi) algılayıp algılamadıkları soruldu.

Dışlama kriterleri, hastalık öncesi koku fonksiyon kaybı veya daha önce geçirilmiş burun ameliyatı veya kafa travması, koku testini yapmak için yetersiz bilişsel veya zihinsel durum, çalışmaya katılmayı istememe olarak belirlendi. Toplam 21 hasta nazal maskeyi çıkaramama, Türkçe konuşamama, geçirilmiş serebrovasküler hastalık ve önceden bilinen olfaktör disfonksiyon olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 51 hasta (30 erkek, 21 kadın; ort. yaş 59.3±14.2 yıl; dağılım, 29-88 yıl) dahil edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS version 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) programı yardımıyla yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama ± standart sapma (SS) ve ortanca (min-maks) değerler kullanıldı. İki grup arasında normal dağılmayan (parametrik olmayan) değişkenler değerlendirilirken Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki anlamlı farklılığın nedeni araştırılırken Benferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanıldı, kategorik değişkenlerin analizi ki-kare testi ile yapıldı. P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Varyant analizinde 14 hastada delta varyantı, 20 hastada alfa varyantı tespit edildi, 17 hastada endişe verici varyant tespit edilmedi.

Aşılama durumu: Sekiz hasta (5 delta, 1 alfa, 2 diğer varyant) 2 doz sinovac aşısı olmuştu. Bir hasta (diğer varyant) 2 doz sinovac 1 doz biontech, bir hasta (delta varyantı) 3 doz sinovac aşısı olmuştu. Kırk bir hasta (8 delta varyantı, 19 alfa varyantı, 14 diğer varyant) hiç aşı olmamıştı. Hastaların çoğunluğu aşı olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılmadı.

Tüm hastaların %80.4'ünde koku bozukluğu vardı (%13.73'ü anozmi, %15.69'u şiddetli hipozmi, %13.7'si orta derecede hipozmi, %37.2'si hafif hipozmi).

Trigeminal sinir fonksiyonunu ölçmek için Vicks tanımlaması ayrı skorlandı ve hastaların %64.7'si Vicks kokusunu tanıdı.

Varyantlara göre hastaların cinsiyet, yaş, sigara içiciliği, parozmi varlığı, koku bozukluğu derecesi ve Vicks tanımlama sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Bu verilerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 1
Varyantlara göre cinsiyet, sigara kullanımı, parozmi varlığı ve koku bozukluğu dereceleri

	SARS-CoV-2						<i>p</i>
	Delta		Alfa		Diğer		
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Cinsiyet							0.286
Kadın	8	57.1	6	30	7	41.1	
Erkek	6	42.8	14	70	10	58.8	
Sigara içiciliği							0.783
Evet	13	92.8	17	85	15	88.2	
Hayır	1	7.1	3	15	2	11.7	
Parozmi							0.199
Evet	14	100	18	90	17	100	
Hayır	0	0	2	10	0	0	
Koku bozukluğu sınıflaması							0.184
Anozmi	4	28.5	1	5	2	11.7	
Ciddi hipozmi	3	21.4	1	5	4	23.5	
Orta hipozmi	2	14.2	2	10	3	17.6	
Hafif hipozmi	2	14.2	12	60	5	29.4	
Normozmi	3	21.4	4	20	3	17.6	
Vicks tanımlama							0.443
Evet	11	78.5	12	60	10	58.8	
Hayır	3	21.4	8	40	7	41.1	

SARS-CoV-2: Akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2; Ki-kare testi.

Alfa ve delta varyanları arasında hastaların koku ve tat almada azalma şikayeti, ortalama koku eşik değeri ve ortalama koku alma skoru değişkenleri açısından istatistiksel olarak farklılık olduğu sonucuna varıldı ($p < 0.05$). Yaş ve identifikasyon puanı açısından fark yoktu (Tablo 2). Koku ve tat almada bozukluk şikayeti,

koku eşik ortalama değeri ve ortalama koku skoru ölçümleri delta varyantında, alfa varyantına kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulundu. Alfa varyantında hastaların subjektif şikayeti daha fazla iken, objektif ölçümlerde delta varyantının daha ciddi koku bozukluğuna neden olduğu tespit edildi.

Tablo 2
Varyantlara göre hastaların yaş ve koku testi skorları

	SARS-CoV-2						<i>p</i> ¹
	Delta		Alfa		Diğer		
	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	Ort±SS	Medyan	
Yaş (yıl)	64.5±16	68.00	58.6±11.1	58.50	57.5±17.7	57.00	0.274
Yeni başlayan koku bozukluğu	3.0±4.1	0.00 ^a	8.6±2.7	10.00 ^b	6.1±4.1	7.00 ^{a,b}	0.003
Yeni başlayan tat alma bozukluğu	4.2±5.14	0.00 ^a	8.8±2.6	10.00 ^b	7.4±3.7	10.00 ^{a,b}	0.033
Eşik testi skoru	3.6±2.7	3.00 ^a	6.0±1.6	6.50 ^b	4.5±2.2	5.00 ^{a,b}	0.017
Tanımlama testi skoru	3.4±2.3	4.50	4.4±1.9	5.00	3.8±2.1	4.00	0.468
Toplam koku testi skoru	3.5±2.3	3.75 ^a	5.1±1.4	5.50 ^b	4.1±1.8	4.00 ^{a,b}	0.045

SARS-CoV-2: Akut solunum yolu sendromu koronavirüsü 2; Ort±SS: Ortalama ± standart sapma; ¹: Kruskal Wallis testi; ^{a,b}: Benferroni testi.

TARTIŞMA

Dünya çapında olgu sayısı arttıkça, ani başlangıçlı hipozmi/anozmi COVID-19'un bir semptomu olarak artan bir ilgi görmüştür. Amerikan Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Akademisi ve İngiliz Kulak Burun Boğaz-Baş ve Boyun Cerrahisi Derneği'nin çabaları sonucunda, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından sırasıyla 17 Nisan 2020 ve 4 Mayıs 2020 tarihlerinde, ani başlangıçlı hipozmi ve anozmi COVID-19 semptomu olarak kabul edilmiştir.^[8]

Pandeminin başlangıcına göre Avrupa bölgesine ulaştığında COVID-19 ile ilişkili anozmi/hipozmideki artış etnik (konakçı) veya viral faktörlere bağlandı. İnsanlarda (konakta) anozmi prevalansında etnik farklılıklara neden olabilecek çeşitli varyant proteinler (anjiotensin dönüştürücü enzim 2 [ACE2], transmembran serin proteaz 2 [TMPRSS2] vb.) vardır. Zaman içerisinde virüs varyantlarının gelişmesiyle de klinik tablolarda görülen değişiklikler, bulaşıcılığın ve mortalitenin artması vb etkiler de viral faktörler olarak sayılabilir. Hastalık fenotipi, konakçı ile virüs arasındaki etkileşime bağlıdır.^[9]

SARS-CoV-2 için 10.000'den fazla mutasyon bildirilmiştir ve bazı mutasyonlar virüse seçici avantajlar sağlamakta ve pandeminin ilerlemesini hızlandırmaktadır.^[10] Çok sayıda endişe oluşturan varyant (VOC: Variants of concern) DSÖ tarafından gözlemlenmektedir. Endişe oluşturan varyantlardan ilki alfa varyantı (İngiltere varyantı) idi. Orijinal virüsle karşılaştırıldığında, alfa (B.1.1.7) varyantının bulaşıcılığı %40-70 daha fazladır.^[11,12] Alfa varyantı ile enfekte olanlarda önceden var olan diğer varyantlara göre %61 daha yüksek ölüm riski vardı. Delta (B.1.617.2) varyantı ise kendinden önceki varyantlara göre daha yüksek bulaşıcılığa sahiptir ve bazı çalışmalar, orijinal türe veya alfa varyantına kıyasla hastaneye yatış riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmektedir.^[13]

Anozmi varlığı ile COVID-19'un seyrinin hafiflediği yönünde çalışmalar bulunmaktadır.^[14-17] Özellikle bunun düşünülmesinin nedeni, COVID-19'un nispeten daha iyi seyrettiği gençlerde ve kadınlarda koku bozukluklarının da daha sık tespit edilmiş olmasıdır. Ayrıca bazı yazarlar koku bozukluğu gelişmesinin virüsün olfaktör sinir üzerinden santral sinir sistemine geçişini engellediğini, olfaktör sinirdeki hücre harabiyetinin vücudun savunma mekanizmaları tarafından yapıldığını ileri sürmektedirler.^[18]

Olfaktör sinir etkilenmesinin COVID-19 hastalığı açısından uzun ve kısa dönemde ne anlama geldiği henüz netlik kazanmamıştır. Ancak belirgin bulaşıcılık, hastaneye yatış ve mortalite farklılıkları

gösteren varyantlarda objektif olarak olfaktör sinir fonksiyonunun değerlendirilmesi, hastalığın ve nörolojik defisitlerin patofizyolojisinin anlaşılmasında önemlidir.

Bu çalışmada koku identifikasyon testinde fark olmamasına karşın, eşik skorları ve total skorları arasında fark vardı. Bizim hastalarımızdaki koku bozukluğu prevalansı %79.4 idi ki bu oran objektif değerlendirmeye ölçüm yapılan çalışmalarla uyumludur. Alfa varyantında, ortalama skorların klinik karşılığı olarak hafif derecede hipozmi varken, delta varyantında ciddi derecede hipozmi tespit edildi. Ayrıca trigeminal sinir fonksiyonu göstergesi olarak Vicks tanımlama testinde gruplar arasında bir fark yoktu ve hastaların çoğunluğu (%64) koku bozukluğu olmasına rağmen Vicks kokusunu ayırt edebildiler. Alfa varyantında hastaların subjektif şikayeti daha fazla iken, objektif ölçümlerde delta varyantı daha ciddi koku bozukluğu yapmıştır.

Çalışmanın en önemli kısıtlamaları arasında hasta sayısının az olması ve hastaların endonazal muayene bulgularının olmaması sayılabilir.

Sonuç olarak, olfaktör tutulumu ile diğer sistemik tutulumlar arasında bir bağlantı olup olmadığını ve uzun dönemde ne anlama geleceğini henüz tam olarak bilmiyoruz. Bunun için varyantlar arası diğer klinik ve laboratuvar bulgularının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi ve ileri araştırmalar gerekmektedir. SARS-CoV-2 varyantlar arası koku fonksiyonu bozukluğu belirgin olarak değişmektedir. İleride yapılacak klinik ve laboratuvar çalışmaları olfaktör sinir hasarının tanısallık, klinik ve prognostik önemini gösterebilir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (tarih: 21.05.2021, no: 2836). Bu çalışma Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapıldı.

Yayın için Hasta Onayı: Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı bilgilendirilmiş hasta onamları alındı.

Veri Paylaşım Beyanı: Bu çalışmanın bulgularını destekleyen veriler talep üzerine ilgili yazardan temin edilebilir.

Yazar Katkıları: Konsept: N.S., O.Ö., Ö.Y., E.Y.; Design: N.S., A.K., B.N.U., Ö.Y.; Süpervizyon: Ö.Y., N.S., A.K.; Veri toplama: B.N.U., N.S., A.K., O.Ö., E.Y.; Analiz: N.S., B.N.U., E.Y., O.Ö., A.K., Ö.Y.; Literatür araştırması: N.S., A.K., E.Y., O.Ö., Ö.Y.; Makalenin yazılması: N.S., O.Ö., A.K., Ö.Y., B.N.U., E.Y.; Kritik inceleme: Ö.Y., E.Y., N.S., O.Ö., B.N.U., A.K.

Çıkar çakışması beyanı: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77:683-90.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet* 2020;395:507-13.
- Chen T, Dai Z, Mo P, Li X, Ma Z, Song S, et al. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A single-centered, retrospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75:1788-95.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020;382:1708-20.
- 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;11:2944-61.
- 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;277:2251-61.
- Veyseller B, Ozucer B, Karaaltın AB, Yildirim Y, Degirmenci N, Aksoy F, et al. Connecticut (CCCRC) olfactory test: Normative values in 426 healthy volunteers. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;66:31-4.
- Anosmia. Available at: <https://www.entnet.org/covid-19/anosmia/> [Accessed: 24 June, 2022]
- Arbour N, Day R, Newcombe J, Talbot PJ. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses. *J Virol* 2000;74:8913-21.
- Davies NG, Jarvis CI; CMMID COVID-19 Working Group, Edmunds WJ, Jewell NP, Diaz-Ordaz K, Keogh RH. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature* 2021;593:270-4.
- Graham MS, Sudre CH, May A, Antonelli M, Murray B, Varsavsky T, et al. Changes in symptomatology, reinfection, and transmissibility associated with the SARS-CoV-2 variant B.1.1.7: An ecological study. *Lancet Public Health* 2021;6:e335-e345.
- Volz E, Mishra S, Chand M, Barrett JC, Johnson R, Geidelberg L, et al. Assessing transmissibility of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Nature* 2021;593:266-9.
- European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 22 September 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern> [Accessed: June 04, 2022]
- Porta-Etessam J, Núñez-Gil IJ, González García N, Fernandez-Perez C, Viana-Llamas MC, Eid CM, et al. COVID-19 anosmia and gustatory symptoms as a prognosis factor: A subanalysis of the HOPE COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry. *Infection* 2021;49:677-84.
- Sampaio Rocha-Filho PA, Magalhães JE, Fernandes Silva D, Carvalho Soares M, Marenga Arruda Buarque L, Dandara Pereira Gama M, et al. Neurological manifestations as prognostic factors in COVID-19: A retrospective cohort study. *Acta Neurol Belg* 2022;122:725-33.
- Sanli DET, Altundag A, Kandemirli SG, Yildirim D, Sanli AN, Saatci O, et al. Relationship between disease severity and serum IL-6 levels in COVID-19 anosmia. *Am J Otolaryngol* 2021;42:102796.
- Purja S, Shin H, Lee JY, Kim E. Is loss of smell an early predictor of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Arch Pharm Res* 2021;44:725-40.
- Le Bon SD, Horoi M. Is anosmia the price to pay in an immune-induced scorched-earth policy against COVID-19? *Med Hypotheses* 2020;143:109881.