

## اختلالات بویایی: تشخیص، ارزیابی و درمان

صلاح مرادی<sup>۱</sup> (M.Sc)، سید کامران کامروا<sup>۲</sup> (M.D)، مریم جالسی<sup>۳</sup> (M.D)، فاطمه یزدیان<sup>۱</sup> (Ph.D)، سارا سیمرخ<sup>۴</sup> (Ph.D)، محمد فرهادی<sup>۲</sup> (M.D)\*، رفیعه علیزاده<sup>۲</sup> (Ph.D)\*

۱- گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی و سروگردن، پژوهشکده سلامت حواس پنجگانه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات قاعده جمجمه، پژوهشکده سلامت حواس پنجگانه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

۴- گروه مهندسی بافت و علوم سلولی کاربردی، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۲۰۹۱۵۲۱۳-۰۹۱۲۸۲۶۷۶۸۶ alizadeh.r@iums.ac.ir farhadi28@gmail.com تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۲/۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۱/۱۶

### چکیده

حس بویایی یکی از حواس پنج‌گانه است که به انسان برای تشخیص انواع بوها کمک می‌کند. هم‌چنین نقش بسزایی در تشخیص هوای آلوده و گازهای سمی و یا غذاهای فاسد و خطرناک دارد. هر چند که اهمیت آن از سایر حس‌های پنج‌گانه کم‌تر است، اما اختلال در آن می‌تواند مشکلات زیادی، از جمله کاهش تشخیص مزه غذا به دلیل ارتباط حس چشایی و بویایی و هم‌چنین افسردگی و در کل کاهش کیفیت زندگی داشته باشد. هم‌چنین اختلال عملکرد بویایی یکی از اولین علائم بالینی بیماری‌های نورولوژیک مثل بیماری آلزایمر و بیماری پارکینسون است. اختلالات بویایی دلایل زیادی دارند که برخی از آن‌ها واضح‌تر از بقیه می‌باشند. بیش‌تر افراد مبتلا به اختلالات بویایی، اخیراً یک بیماری یا صدمه فیزیکی را تجربه کرده‌اند. علل رایج اختلالات بویایی عبارت‌اند از: پیری، سینوزیت، عفونت‌های تنفسی فوقانی، آسیب به سر و تومورهای بینی و سینوس‌های اطراف بینی و مغز. بقیه موارد کم‌تر مورد توجه هستند. از آن‌جایی که درمان‌های محدودی برای اختلالات بویایی وجود دارد، انتشار اطلاعات در مورد خطرات مربوط به این اختلالات مورد نیاز است. این اطلاعات می‌توانند شامل اقدامات غربالگری عملی و مفید برای اختلال عملکرد بویایی، ارزیابی بالینی مناسب و مشاوره بیمار برای جلوگیری از آسیب و هم‌چنین مدیریت سلامت و افزایش سطح کیفیت زندگی با اختلال بویایی و معرفی درمان‌هایی با درصد بهبود بالاتر باشند. این مطالعه مروری بر علت‌شناسی، شیوع و پیامدهای کوتاه‌مدت و بلندمدت اختلالات بویایی تمرکز دارد. هم‌چنین استراتژی‌های تشخیص تدوین شده و گزینه‌های درمانی جدید ذکر و مورد بحث واقع شده است.

واژه‌های کلیدی: بویایی، اختلال بویایی، کووید-۱۹، آنوسمی

### مقدمه

اگرچه بشر نسبت به سایر پستانداران وابستگی کم‌تری به حس بویایی دارد که منعکس‌کننده تغییرات تکاملی در رشد حسی و مغزی است، اما عملکرد بویایی هنوز نقشی اساسی در فیزیولوژی انسان دارد. با استفاده از سیستم‌های بویایی می‌توان خطرات موجود در محیط را تشخیص داد. دومین عملکرد حیاتی نقشی است که حس بویایی در لذت از جمله تغذیه، روابط جنسی و خلق و خوی بازی می‌کند [۳]. با توجه به کمبود اطلاعات و روش‌های درمانی برای اختلالات بویایی، در این مقاله مروری سعی شده است که این اختلالات و انواع آن توضیح داده شود، سپس بر اساس مطالعاتی که در سال‌های اخیر انجام شده، علت‌ها و تأثیراتی که این اختلالات بر کیفیت زندگی فرد می‌گذارند، آورده شود و در پایان روش‌های تشخیص و درمان این اختلالات مورد بررسی قرار گیرد.

سیستم بویایی یک سیستم حسی اولیه است که مسئول درک طعم و بو می‌باشد [۱]. در انسان، فرآیند بویایی هنگامی شروع می‌شود که مولکول‌های فرار وارد حفره بینی شده و پروتئین‌های گیرنده بویایی (Olfactory receptor) واقع در اپی‌تلیوم بویایی را فعال می‌کنند که مجموعه‌ای از واکنش‌های بیوشیمیایی را شروع کرده و در نهایت به صورت یک سیگنال به پیاز بویایی (Olfactory bulb) ارسال می‌شود و الگوهای سیگنال خروجی از پیاز بویایی به قشر پیریفورم می‌روند. خروجی این سیگنال‌ها از قشر پیریفورم (Piriform cortex) به مناطق مختلف مغز می‌رود و در ترکیب با ورودی‌های دیگر، سرانجام به عنوان درک بو در قشر اوربیتوفرونتال (Orbitofrontal cortex) تفسیر می‌شود [۲].

[۱۲]. شیوع آنوسمی مادرزادی ۱ در ۵۰۰۰-۱۰۰۰۰ نفر تخمین زده می‌شود و این اختلال غالباً نادیده گرفته می‌شود [۱۳]. تقریباً ۱۳ سال از زمانی که این اختلال برای اولین بار مشاهده می‌شود (در حدود ۱۰ سالگی) تا تشخیص نهایی زمان بر است [۱۴]. شیوع اختلالات کیفی به طور قابل توجهی کم‌تر از اختلالات کمی است. در جمعیت عمومی، شیوع فانتوسمی بین ۰/۸٪ تا ۲/۱٪ [۱۵] و پاروسمی تا ۴٪ تخمین زده شده است [۱۶].

تأثیر کاهش حس بویایی بر کیفیت زندگی. بیماران مبتلا به اختلالات بویایی در زمینه‌های مصرف غذا، ایمنی، بهداشت شخصی و زندگی جنسی خود دچار اختلال هستند (شکل ۱) [۱۸، ۱۷]. اغلب، «مشکلات مربوط به غذا خوردن» در بیماران مبتلا به اختلالات بویایی گزارش شده است. طعم و مزه درک شده از غذا به شدت توسط تجربه بویایی تعیین می‌شود و در نتیجه کمبود حس بویایی شدت درک غذا و لذت ناشی از آن را کم می‌کند. کاهش تجربه طعم غذا منجر به کاهش اشتها در بیماران می‌شود [۱۹]. هم‌چنین ارتباط آماری معنی‌داری بین وضعیت تغذیه‌ای با افسردگی در سالمندان وجود دارد [۲۰]. یکی دیگر از مشکلات رایج «عدم تشخیص آتش، گاز یا دود» است که توسط ۶۱٪ از بیماران گزارش شده است [۲۱]. ۲۰٪ از بیماران دچار نقص بویایی توصیف می‌کنند که نتوانسته‌اند دود ناشی از آتش‌سوزی را تشخیص دهند و نگرانی بیش‌تر در مورد عدم شناسایی چنین خطری است [۲۲]. عدم شناسایی حریق یا دود به عنوان اصلی‌ترین خطر مرتبط با اختلالات بویایی توسط ۳۸ تا ۴۵٪ از بیماران ذکر شده است [۲۳، ۲۴]. علاوه بر این، بیماران معمولاً مشکلات مربوط به «بهداشت شخصی» را بیان می‌کنند. آن‌ها نگران بوی بدن، بوی بد دهان و بهداشت کودکان خود هستند. در ۲ مطالعه، ۱۹ و ۳۶٪ از بیماران، آگاهی کم‌تر از بهداشت شخصی را منفی‌ترین اثر اختلال بویایی عنوان کردند. «روابط اجتماعی» نیز تحت تأثیر اختلالات بویایی قرار می‌گیرد. یک‌چهارم تا یک‌سوم از بیماران چنین مشکلاتی را گزارش می‌دهند [۲۳، ۲۴]. اختلالات بویایی بر زندگی جنسی افراد هم تأثیرات منفی می‌گذارد و در بسیاری از گزارش‌ها با کاهش میل جنسی از سوی بیماران مواجه می‌شویم که با توجه به سایر ویژگی‌های فرد می‌تواند شدیدتر شده و مشکلات اساسی را برای بیمار ایجاد کند [۲۵]. مشکلات مربوط به «زندگی کاری» توسط ۸٪ تا حدود یک‌سوم بیماران گزارش شده است [۲۶]. میزان تداخل نقص بویایی در زندگی کاری به حرفه فرد بستگی دارد. کاهش توانایی در کار به عنوان اصلی‌ترین تداخل اختلال بویایی در زندگی روزمره توسط ۸٪-۳٪ از بیماران توصیف شده است [۲۳، ۲۴]. منطقی است که

انواع اختلالات بویایی. اختلالات بویایی به دو منشأ هدایتی (Conductive) (محیطی) و حسی-عصبی (Sensorineural) (مرکزی) تفکیک می‌شوند [۴].

- اختلالات هدایتی از موانع آناتومیک به وجود می‌آیند که از رسیدن بوها به اپی‌تلیوم بویایی و گیرنده‌ها جلوگیری می‌کنند.
- اختلالات حسی-عصبی از دریافت کم یا پردازش نامناسب محرک توسط گیرنده‌های بویایی، نورون‌های بویایی یا مسیرهای مرکزی بویایی در سیستم عصبی مرکزی ناشی می‌شوند.

با استفاده از ابزارهای مناسب (به‌عنوان مثال، تست‌های بویایی)، اختلالات کمی و کیفی بویایی را می‌توان از عملکرد طبیعی بویایی متمایز کرد (جدول ۱). در حالی که بیش‌تر اختلالات بویایی اکتسابی است، برخی از بیماران هستند که بدون حس بویایی متولد شده‌اند (آنوسمی مادرزادی) [۵]. برخی از بیماران اختلالات بویایی کیفی نیز دارند. این اختلالات را می‌توان به پاروسمی (Parosmia) و فانتوسمی (Phantosmia) تقسیم کرد که اغلب به‌عنوان احساس ناخوشایند شناخته می‌شوند [۶]. فانتوسمی و پاروسمی معمولاً به دلایل کلاسیک از بین رفتن بویایی، به‌عنوان مثال، بیماری‌های سینوسی، عفونت‌های دستگاه تنفسی فوقانی یا ضربه به سر، ایجاد می‌شوند [۷]. به نظر می‌رسد اختلالات بویایی کیفی در طی دوره‌های تخریب یا بازسازی سلول‌های عصبی رخ می‌دهند [۸].

جدول ۱. تعریف اختلالات بویایی: اختلالات کمی و اختلالات کیفی

نوع	تشخیص	تعریف
آنوسمی	Anosmia	فقدان کامل حس بویایی
کمی	هیپوسمی Hyposmia	فقدان نسبی حس بویایی
هایپروسمی	Hyperosmia	حساسیت بویایی بیشتر از حد نرمال
پاروسمی		درک غیرعادی بو، با وجود محرک بویایی
کیفی		درک غیرعادی بو، بدون وجود محرک بویایی
فانتوسمی		

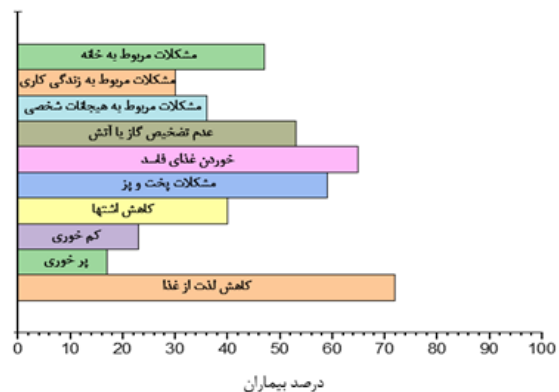
میزان شیوع اختلالات بویایی. مطالعات میزان شیوع اختلالات بویایی را ۲۲٪ (۲۵-۷۵ سال)؛ [۹]، ۱۹٪ (۲۰ ≤ سال)؛ [۱۰]، و ۲۴٪ (۵۳ ≤ سال)؛ [۱۱]، با بیش‌ترین شیوع در مردان مسن گزارش می‌دهند. با این حال، عدم آگاهی از اختلالات بویایی امری رایج است. در نتیجه، شیوع اختلالات بویایی بر اساس گزارش خود بیمار بین ۱/۴ و ۱۵٪ متغیر است

رینوویروس سبب بسیج انتخابی نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها می‌شود. آبخار التهابی حاصل، شامل افزایش غلظت برادی‌کینین، سیتوکین، کموکین و مولکول‌های پذیر چسبندگی بین سلولی نوع ۱ می‌شود [۳۴]. پاسخ در افراد دارای سیستم ایمنی قوی، به صورت فعال شدن لنفوسیت‌های T می‌باشد که منجر به حذف پاتوژن و ویروسی می‌شود. چنین به نظر می‌رسد که این ویروس‌ها با تمایل بالای خود به گیرنده‌های موجود در سیستم بویایی، سبب از بین رفتن نسبی این گیرنده‌ها در اپی‌تلیوم بویایی می‌شوند. در مطالعات، نمونه‌های بیوبسی اپی‌تلیوم بویایی را از لحاظ فراساختاری با میکروسکوپ الکترونی بررسی نمودند و کاهش تعداد نورون‌های بویایی، باندل‌های عصبی و نیز متاپلازی سنگ‌فرشی را در تعداد اندکی از موارد مشاهده کردند [۳۵]. این نوع کاهش گیرنده‌های مزک‌دار بویایی، به معنی کاهش دندریت‌ها و وزیکول‌ها در سطح اپی‌تلیال و در نتیجه، کاهش فضای در دسترس برای تشخیص مولکول‌های بودار است [۳۶]. در مطالعه روی بیماران مبتلا به آنوسمی مادرزادی مشخص شده است که شدت کاهش بویایی با تعداد گیرنده‌های بویایی در نوروپی‌تلیوم رابطه مستقیمی دارد [۳۷]. هنوز به طور دقیق مشخص نشده است چرا یک فرد به عوامل ویروسی حساس است، اما چون طیف سنی بیماران مبتلا، به طور معمول بعد از دهه چهارم زندگی است، نظریه اثر تجمعی ویروس (یا ویروس‌ها) در اپی‌تلیوم بویایی مطرح می‌شود. این امر ممکن است توضیح دهد که چرا برخی از بیماران توانایی بویایی خود را باز نمی‌یابند، مخصوصاً این‌که توانایی بازسازی اپی‌تلیوم بویایی با افزایش سن تحلیل می‌رود [۳۸].

اگرچه شروع اختلال بویایی ناشی از عفونت ویروسی در بیماران، ناگهانی است، اما بسیاری از آنان با فرض این‌که بویایی آنان به حالت اول بر خواهد گشت مراجعه به پزشک را به تعویق می‌اندازند و تنها پس از چندین ماه یا بیش‌تر که در نهایت می‌پذیرند بهبودی آنان غیرمحمتمل است به پزشک مراجعه می‌کنند [۳۹].

یکی از انواع کروناویروس‌ها که باعث اختلال بویایی می‌شود، کووید-۱۹ می‌باشد که امروزه شاهد همه‌گیری آن هستیم:

تصور کنیم محدودیت‌های ذکر شده در زندگی روزمره، کیفیت زندگی را مختل کرده و احتمال افسردگی را افزایش می‌دهند [۲۷].



شکل ۱. مشکلات زندگی روزمره در بیماران مبتلا به اختلالات بویایی. میله‌ها میانگین درصد بیماران مبتلا را تجسم می‌کنند که بر اساس تعداد شرکت‌کنندگان در هر مطالعه محاسبه می‌شود. (نتایج ۸ مطالعه گنجانده شده است: ۲۴، ۲۳، ۲۱، ۲۶، ۲۸-۳۱).

### علل اختلالات بویایی

بیماری‌های سینوسی. بیماری‌های سینوسی یکی از علل اصلی اختلال عملکرد بویایی به شمار می‌آیند که ممکن است حاد (کم‌تر از ۱۲ هفته طول بکشد، با برطرف شدن کامل علائم) یا مزمن (۱۲ هفته یا بیش‌تر) باشد. اختلال عملکرد بویایی به دلیل رینوسینوزیت احتمالاً در اثر ترکیبی از عوامل ایجاد می‌شود. این عوامل شامل: انسداد مسیر انتقال بو به عصب بویایی به علت تورم مخاط، پولیپ و بازسازی طولانی‌مدت نوروپی‌تلیوم می‌باشد [۳۲].

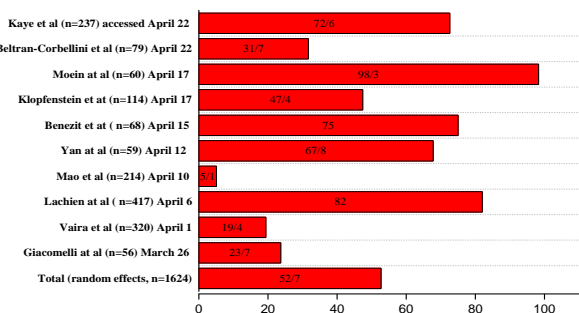
عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی. عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی (URTIs) یکی از علل متداول اختلالات بویایی مداوم است. گمان می‌رود که برخی ویروس‌های خاص ممکن است در اختلال عملکرد بویایی نقش داشته باشند، زیرا بین شروع عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی و ایجاد اختلالات بویایی ارتباط زمانی قوی وجود دارد.

ویروس‌های احتمالی مسئول، شامل رینوویروس‌ها (۵۰-۳۰٪)، ویروس‌های پارائفلوانزا (۵٪)، کروناویروس‌ها (۱۵-۱۰٪)، ویروس‌های آنفلوانزا (۱۵-۵٪)، ویروس کوکساکسی (کم‌تر از ۵٪) و ویروس‌های سن‌سیشیال تنفسی (۱۰٪) هستند. با وجود این، در کل بیش از ۲۰۰ ویروس وجود دارد که می‌توانند سبب عفونت ویروسی دستگاه تنفسی فوقانی (URTIs) شوند [۳۳].

مکانیسمی که ویروس از طریق آن باعث تخریب می‌شود، معمولاً شامل استفاده از اندامک‌های سلول است، اما جزئیات دقیق روند تخریبی به نوع ویروس بستگی دارد. به عنوان مثال،

متوسط  $8.26 \pm 10.73$  روز طول کشید. تنها یک بیمار بعد از ۳۰ روز بهبودی کامل پیدا نکرده بود. مطالعه آنان نشان داد هیچ ارتباط قابل توجهی بین بروز علائم سینوزال و اختلال بویایی وجود ندارد و مکانیسم دیگری برای درگیری راه هوایی فوقانی مسئول از دست رفتن بویایی است [۴۸].

شکل ۲. میزان درصد گزارش اختلالات بویایی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ در مطالعات مختلف [۴۹-۵۸]



ضربه به سر. آسیب به سر یکی از شایع ترین دلایل از بین رفتن بویایی است. مکانیسم‌هایی که منجر به از دست رفتن بخش یا کل عملکرد بویایی می‌شوند، شامل آسیب به فیبرهای عصب بویایی در ایبوتیوم بویایی و کوفتگی و خونریزی در قسمت‌های مرتبط با بویایی در مغز است [۵۹]. شکستگی استخوان قاعده جمجمه و یا تشکیل شدن اسکار به دنبال آسیب رشته عصبی ممکن است مانع عبور آکسون‌ها به قسمت‌های مورد نظر در پیاز بویایی شود [۶۰]. جهت و موقعیت ضربه به سر ممکن است باعث کاهش بویایی شود، ضربات فرونتال (Frontal) و اکسیپیتال (Occipital) با بیشترین درصد بروز آنومی همراه‌اند [۶۱]. کوستانزو و بکر دریافتند که ۱۴ تا ۲۷٪ بیماران با آسیب به سر متوسط و شدید دچار اختلالات بویایی می‌شوند [۶۲]. نکته مهم این است که فقدان حس بویایی پس از ضربه، یکی از علل نادر اختلال بویایی نیست و باید آن را از نظر بالینی به عنوان یک عامل در هر بیمار مبتلا به اختلال بویایی بررسی نمود.

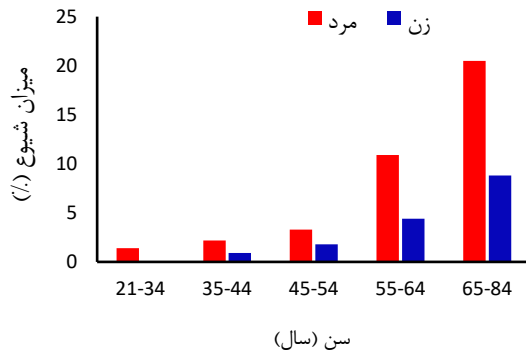
داروها و مواد سمی. اختلال عملکرد بویایی همراه با قرار گرفتن در معرض سموم یا مصرف بعضی از داروها می‌تواند ایجاد شود. عوامل بیماری‌زا شامل فلزات سنگین مانند کادمیوم و منگنز، سموم دفع آفات، علف‌کش‌ها و حلال‌ها هستند. عوامل شیمی‌درمانی و سایر داروها نیز باید در این گروه در نظر گرفته شوند. ارتباط پاتولوژیک اختلال عملکرد بویایی مرتبط با قرار گرفتن در معرض سم ممکن است شامل آسیب عصبی ایبوتیلیال محیطی یا مرکزی باشد [۶۳]. جدول ۲ فهرست مختصری از مواد و داروهایی را نشان می‌دهد که گزارش شده بر بویایی تأثیر می‌گذارند [۶۴-۷۱]. اگرچه گزارش شده که بسیاری از

اختلالات بویایی ناشی از کووید-۱۹. در اواخر سال ۲۰۱۹، ویروس جدیدی به نام SARS-CoV-2 (سندرم حاد تنفسی شدید-کروناویروس-زنجیره ۲)، در ووهان چین گزارش شد و بیماری ناشی از آن که به اختصار بیماری کووید-۱۹ (COVID-19؛ بیماری کروناویروس-۲۰۱۹) نام گرفته، به یک بیماری همه‌گیر جهانی تبدیل شده است [۴۰-۴۲]. تب، احساس خستگی و سرفه خشک شایع‌ترین تظاهرات کووید-۱۹ هستند. گلودرد، آبریزش بینی، سردرد، تهوع و اسهال کم‌تر شایع هستند و در شکل‌های خفیف تا متوسط بیماری دیده می‌شوند [۴۳،۴۴]. هنگام ارزیابی عفونت SARS-CoV-2 پزشکان در ابتدا بر علائمی مانند تب، درد بدن و سرفه خشک تمرکز داشتند تا این‌که بر پایه مطالعات انجام شده، مرکز مدیریت و پیشگیری بیماری اروپا و بسیاری از کشورها اختلال بویایی (شکل-۲) و اختلال چشایی را به‌عنوان نشانه بیماری کووید-۱۹ به رسمیت شناختند [۴۳،۴۵،۴۶]. در تشریح این موضوع می‌توان گفت که یکی از مسیرهای انتقال به سوی مغز، نورون بویایی است. ساختار آناتومیکی منحصر به فرد اعصاب بویایی همانند یک کانال اپیتلیوم بینی را به سیستم اعصاب مرکزی متصل خواهد کرد. بنابراین ویروس می‌تواند در همان مراحل اولیه عفونت، از طریق دستگاه بویایی وارد مغز شود که این روند در طی همان هفت روز اولیه ابتلا تکمیل خواهد شد [۴۷]. در تازه‌ترین مطالعه در اپریل ۲۰۲۱ که بر روی میمون‌های آلوده شده به ویروس کووید-۱۹ انجام شد، مشاهده شد که سایتوکاین‌های التهابی و ضایعات پاتولوژیک در سیستم اعصاب مرکزی توسط عفونت SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود، که به طور بالقوه منجر به واکنش‌های عصبی می‌شود. ویروس‌های کووید-۱۹ احتمالاً در سینوس‌ها تجمع می‌یابند و پاسخ‌های ایمنی را تحریک می‌کنند. در تأیید این موضوع، گزارش‌های متخصصان ایرانی نیز حکایت از اختلال بویایی دارد که در مراحل اولیه عفونت بسیار متداول بوده و می‌تواند در اثر حمله ویروس به گیرنده‌های بویایی عصب جمجمه‌ای در غشاء حفره بینی باشد. گرچه به علت عملکرد ناشناخته ویروس همه این موارد فقط در حد یک تئوری عنوان شده است، اما لازم است که با بروز واکنش‌های اولیه عروق مغزی در کووید-۱۹ آشنا بود. در مطالعه‌ای در ۱۲ ژوئیه ۲۰۲۰، دکتر مریم جالسی و همکاران، ۱۰۰ بیمار بستری با تشخیص قطعی کووید-۱۹ از طریق PCR را جهت تعیین شیوع و نتیجه نهایی اختلال بویایی مورد بررسی قرار دادند. شیوع اختلال بویایی در جمعیت نمونه آن‌ها ۲۳/۹٪ بود و اختلال بویایی در ۶/۵٪ بیماران تظاهر اولیه بیماری بود. ۹۵/۴۵٪ بیماران در پیگیری تلفنی با دامنه ۱۰ تا ۳۰ روز به طور کامل بهبودی پیدا کردند و اختلال بویایی در آنان به طور

داروها می‌توانند بر روی بویایی تأثیر بگذارند، داده‌های دقیق کنترل شده برای تأثیر این داروها بر روی بویایی محدود است.

جدول ۲. داروها و مواد تأثیرگذار بر بویایی

دارو	مواد
هیدروکلراید کوکائین	اسیدها
هیدروکلراید پروکائین	بنزن
هیدروکلراید تتراکائین	کادمیوم
آمینوگلیکوزیدها	اتیل استات
ماکرولیدها	کلر
پنی‌سیلین‌ها	هیدرازین
تتراسایکلین‌ها	گازهای نیتروژن
ترینافین	حلال‌های رنگ
پروپیل تیوراسیل	تری کلرواتیلن
تیوراسیل	سولفید هیدروژن
آنتاگونیست‌های گیرنده آلفا	دی‌اکسید سیلیکون



شکاف بویایی می‌شود، ایجاد شود [۷۱]. همچنین مواردی مانند شرایط روان‌پزشکی [۸۲]، میگرن [۸۳]، رادیوتراپی [۸۴] یا وابستگی به الکل [۸۵] می‌توانند باعث اختلال عملکرد بویایی شوند. نقش سیگار کشیدن در از بین رفتن بویایی هم‌چنان بحث‌برانگیز است [۸۶].

ارتباط اختلالات بویایی و سایر بیماری‌های نورودژنراتیو در سال‌های اخیر، تحقیقات گسترده ارتباط بین بیماری نورودژنراتیو و اختلال بویایی را تأیید کرده و اهمیت تشخیصی بالای این ارتباط را نشان داده است. بدین ترتیب اختلال عملکرد بویایی به‌عنوان یک هشدار اولیه در مورد شایع‌ترین بیماری‌های نورودژنراتیو مانند بیماری پارکینسون (Parkinson's disease) و آلزایمر (Alzheimer's disease) عمل می‌کند و به تشخیص افتراقی کمک می‌کند [۸۸، ۸۷].

#### تشخیص

ارزیابی بالینی. مهم‌ترین نکته هنگام بررسی اختلال عملکرد بویایی، تهیه شرح‌حال پزشکی دقیق است. پزشک بالینی باید نحوه شروع این اختلال را ارزیابی کند. همچنین مصرف داروها، قرار گرفتن در معرض مواد سمی و یا داشتن عمل جراحی باید ارزیابی شود [۸۹، ۹۰]. یک معاینه کامل گوش و حلق و بینی برای اختلالات بویایی، شامل آندوسکوپی بینی برای مشاهده شکاف بویایی و رد مواردی مانند انحراف تیغه بینی، تومورها و علائم بیماری حاد یا مزمن سینوسی مانند ترشحات و پولیپ باید انجام شود [۹۱]. تصویربرداری با تشدید مغناطیسی (MRI) از مغز ممکن است لازم باشد، به‌عنوان مثال، اگر شک به تومورهای داخل جمجمه وجود داشته باشد [۹۲]. بخشی از چالش تشخیص این است که گاهی بیماران در شناسایی و

اختلال عملکرد بویایی مادرزادی. مشخص شده است که برخی از شرایط ژنتیکی با اختلال عملکرد مادرزادی مرتبط هستند، به‌ویژه اختلال غدد درون‌ریز در سندرم کالمن (Kallman syndrome). به‌طور معمول، تشخیص در سنین بین ۱۲ تا ۱۶ سال انجام می‌شود. چنین بیمارانی معمولاً از بدو تولد دارای آنوسمی عملکردی یا هیپوسمی شدید هستند [۷۲].

اختلال عملکرد بویایی همراه با پیری طبیعی. همان‌طور که از طریق مطالعات اپیدمیولوژیک (Epidemiologic) مشهود است، عملکرد بویایی با افزایش سن کاهش می‌یابد. یکی از این مطالعات اختلال بویایی را ۶۲/۵٪ در افراد بالای ۸۰ سال نشان داده است [۷۳]. دلایل بالقوه اختلال بویایی با بالا رفتن سن چندگانه و متنوع است. تعدادی از تغییرات فیزیولوژیک عمومی در بینی افراد مسن رخ می‌دهد که ممکن است بر بویایی تأثیر بگذارند، از جمله بی‌نظمی پاراسمپاتیک/سمپاتیک، کاهش جریان خون مخاطی، اختلال عملکرد مخاطی-وابسته به سن. علاوه بر این، تغییرات مربوط به سن در نوروپی‌تلیوم بویایی، بولب بویایی و سیستم بویایی مرکزی نیز رخ می‌دهد [۷۴]. تغییرات در نوروپی‌تلیوم و بولب بویایی ممکن است تا حدی به دلیل کاهش ظرفیت بازسازی نوروهای عصب بویایی باشد [۷۵]. مطالعات اخیر حاکی از این است که اختلالات بویایی با شیوع بسیار بالاتری از آنچه در گذشته فرض می‌شد، رخ می‌دهد و این میزان با بالا رفتن سن بیش‌تر می‌شود و در افراد بالای ۵۰ سال شیوع این اختلال با شدت بیش‌تری همراه است (شکل ۳). این موضوع نشان می‌دهد که بالا رفتن سن از عوامل مهم از دست دادن بویایی است.

شکل ۳. میزان شیوع اختلالات بویایی بر اساس سن و جنسیت [۷۶]

به این ترتیب که از فرد خواسته می‌شود بوهای موجود در آزمون را بو کرده و یکی از چهار گزینه را انتخاب نماید. آزمون تشخیص بویایی ایران به صورت یک کیت مازیکای حاوی ۲۴ نوع بوی مختلف در هشت دسته‌ی عطری، میوه‌ای، نعنائی، تند، شیرین، ترش، چوبی و زنده می‌باشد و با استفاده از آن می‌توان توانایی افراد در افتراق بوهای مختلف را ارزیابی نمود. نتیجه‌ی تست به صورت یک عدد از صفر تا ۲۴ گزارش می‌شود و عملکرد حس بویایی را در محدوده نرموسمی، آنوسمی، هیپوسمی شدید و خفیف مشخص می‌نماید. آزمون تشخیص بویایی ایران برای مردم ایران استانداردسازی شده است و محدوده‌ی نرمال آن برای سنین ۲۰ تا ۵۰ سال، ۱۹-۲۴ می‌باشد. این محدوده برای افراد با دامنه سنی کم‌تر از ۲۰ و بیش‌تر از ۵۰ سال کمی افت دارد [۱۰۰، ۹۹].

تست (Iranian Sniffin' Sticks (Ir-SST). این تست در واقع نسخه ایرانی تست Sniffin' Sticks است که برای مردم ایران بومی‌سازی شده است و شامل ۳ بخش آستانه، تمایز و تشخیص است و هر بخش حاوی ۱۶ مازیک است. این تست قادر به تشخیص آنوسمی، هیپوسمی و نورموسمی است [۱۰۱]. تصویربرداری پزشکی. برای بررسی بیماری سینوس و بینی، توپوگرافی کامپیوتری (CT) بسیار مناسب است و تصویربرداری از حفره‌های سینوس و بینی، شکاف بویایی و کف جمجمه را فراهم می‌کند و می‌تواند اطلاعات دقیقی در مورد بیماری ناهنجاری‌های ساختاری، مخاط و فرآیند نئوپلاستی یا وجود سینوزیت را فراهم کند. تصویربرداری تشدید مغناطیس (MRI) نسبت به CT، برای تشخیص بافت نرم ارجحیت دارد، اما MRI نسبت به ناهنجاری‌های استخوان حساسیت کم‌تری دارد. MRI یک مطالعه رادیولوژیک انتخابی برای ارزیابی مجاری بویایی و بولب و همچنین علل داخل مغزی اختلال بویایی است [۱۰۲، ۱۰۳].

درمان اختلالات بویایی. درمان اختلالات بویایی بستگی به علت و ریشه ایجاد آن دارد. اختلالات هدایتی معمولاً قابل درمان هستند، زیرا علت آن انسداد است، اما درمان اختلالات حسی-عصبی تنها در بعضی مواقع نتیجه می‌دهد. متأسفانه برای درمان اختلالات بویایی پروتکل یا روش معتبر، استاندارد و قطعی در هیچ کشوری وجود ندارد [۱۰۴]. در حال حاضر، روش‌های درمانی به طور کلی به چند بخش تقسیم می‌شوند:

#### داروها:

کورتیکواستروئیدها. در ابتدا، یک دوره کوتاه درمان استروئیدی خوراکی می‌تواند به تعیین این‌که آیا التهاب عامل اصلی تعیین‌کننده اختلال عملکرد بویایی است یا نه، کمک کند. در صورت دریافت پاسخ مثبت، حفظ اثربخشی به مرور زمان

تشخیص اختلال بو و چشایی خود مشکل دارند. تمل و همکاران در مطالعه خود شامل ۱۱ بیمار که عملکرد بویایی خود را طبیعی گزارش کرده بودند، پس از تست بویایی دریافتند که از ۱۱ نفر ۵ نفر دچار آنوسمی و ۶ نفر هیپوسمی هستند [۲۶].

تست‌های بویایی. پس از ارزیابی اولیه، تست‌های غربالگری ساده‌ای وجود دارد که بین افراد «سالم» و «بیمار» تمایز قائل می‌شوند که در عرض چند دقیقه نتایج مفید و قابل فهم را ارائه می‌دهند و کاربرد آن‌ها نیز آسان است [۹۳]. اگر در تست غربالگری، فرد مشکل بویایی داشت باید تست‌های بویایی تخصصی انجام شود. نمونه‌ای از مهم‌ترین تست‌های تخصصی در زیر آورده شده است:

تست دانشگاه پنسیلوانیا. تست شناسایی بو از دانشگاه پنسیلوانیا (UPSIT) حدود ۱۰-۱۵ دقیقه طول می‌کشد و حاوی چهل ماده بویایی است که در داخل کریستال‌هایی قرار داده شده‌اند. هر ماده بویایی بر روی نواری قهوه‌ای قرار دارد که با یک قلم خراش داده می‌شود. با این تست می‌توان آنوسمی و هیپوسمی را تشخیص داد. تست UPSIT به دلیل قابلیت اطمینان بالای تست/آزمایش مجدد، سهولت در اجرا و سادگی در تست بسیار محبوب است [۹۴]. با وجود تمام مزایا، تست فوق برای ایرانیان مناسب نیست، چرا که خیلی از بوهای موجود در این تست، برای مردم ایران ناآشنا هستند [۹۵].

تست Sniffin' Sticks. این تست بویایی به صورت مازیک است که پدهای داخل آن به جای جوهر، حاوی عصاره بوهای مختلف است و یک تست کاملاً معتبر است. شامل سه بخش (هر بخش ۱۶ عدد مازیک) تمایز، تشخیص و آستانه است که این تست را به یکی از کامل‌ترین تست‌های بویایی تبدیل کرده است. این تست حدوداً ۴۰ دقیقه طول می‌کشد و خود بیمار نیز می‌تواند آن را انجام دهد و در نهایت بر اساس سن و جنسیت بیمار پاسخ‌های بیمار جمع زده می‌شود. شناسایی بعضی از بوها در این تست دشوار بود، بنابراین، محققان دانمارکی [۹۶] برخی از گزینه‌های پاسخ را جایگزین کردند و پس از انجام این کار به درصد شناسایی بالاتری رسیدند. در اروپا، معمول‌ترین آزمایش شناسایی بو، Sniffin' Sticks است [۹۷]. هم‌چنین برای کودکان نیز تست U-Sniff بسیار قابل اعتماد و مؤثر می‌باشد [۹۸].

تست تشخیص بویایی ایران Iranian Smell identification test (ISIT). این تست در واقع نسخه ایرانی «آزمون تشخیص بویایی» است و به صورت یک آزمون بسیار ساده و به صورت مازیکای طراحی شده است. با انجام این آزمون، توانایی افراد در افتراق بوهای مختلف ارزیابی می‌گردد،

دریافت نکرده بودند، به طور قابل توجهی کوتاه تر بود، در حالی که میانگین مدت زمان بهبودی کامل از کووید-۱۹ در بین آنها تفاوت معنی داری نداشت [۱۱۳]. کمبود حاد روی در طی عفونت حاد رخ می دهد که می تواند منجر به کاهش فعالیت آلکالین فسفاتاز سلول جوانه چشایی، تغییر در پروتئین های بزاق حاوی روی و یا اختلال عملکرد عصبی شود. همچنین روی به عنوان یک فاکتور رشد عمل می کند و در تکثیر، تمایز و مهاجرت سلولی نقش دارد.

روی اگر در شکل رایج خود (زینک گلوکونات) استفاده شود خود ممکن است باعث اختلال بویایی شود. اما استفاده از نانوذرات زینک برای مطالعه بیش تر در آینده امیدوارکننده بوده است.

جراحی. درمان به صورت عمل جراحی آندوسکوپیک سینوس ممکن است برخی از موارد اختلال عملکرد بویایی را بهبود بخشد. دلیل اصلی این امر بهبود تهویه و در نتیجه کاهش التهاب در ناحیه شکاف بویایی است که احتمالاً در ایجاد اختلال نقش دارد [۱۱۴، ۱۱۵]. چندین تلاش برای شناسایی عوامل پیش بینی کننده نتیجه جراحی و میزان موفقیت در رابطه با عملکرد بویایی انجام شده است، اما تا به امروز هیچ فاکتور هیستولوژیک برای پیش بینی نتیجه بعد از عمل شناسایی نشده است [۱۱۶، ۱۱۷]. گوکتاس و همکارانش در سال ۲۰۱۴ مطالعه ای انجام دادند که هدف آنان بررسی این مسئله بود که آیا بهبود جریان هوای داخل بینی بر بهبود عملکرد بویایی مؤثر است یا خیر. ۲۰ بیمار با اختلال بویایی و ۱۰ بیمار بدون اختلال بویایی با هایپرتروفی توربینیت تحتانی توسط لیزر دایود در مد تماسی پس از بی حسی موضعی مورد درمان قرار گرفتند. تأثیر درمان قبل و دو ماه پس از جراحی مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس جریان هوای بینی و عملکرد بویایی افراد توسط مقیاس آنالوگ بصری Visual analog scale (VAS) ارزیابی شد، همچنین تست Sniffin' Stick نیز انجام شد. پس از گذشت دو ماه، بهبود قابل توجهی در عملکرد بویایی آبیجکتیو طبق نمره TDI مشاهده نشد، اما VAS بهبود اندکی در گروه بیماران با اختلال بویایی نشان داد. همچنین جریان هوای بینی بهبود قابل توجهی را از نظر آماری به دست آورد. طبق این مطالعه، لیزر دایود تأثیر مثبتی در بهبود جریان هوای بینی داشته است، اما بهبود قابل توجهی در عملکرد بویایی ایجاد نکرده است [۱۱۸].

بازسازی نورون های بویایی. سیستم بویایی ویژگی نورونی منحصر به فردی دارد که در جاهای دیگر سیستم عصبی مرکزی وجود ندارد. در سیستم بویایی، بازسازی اپی تلیوم بویایی و قسمتی از عصب بویایی در تمام طول عمر فرد صورت می گیرد. این موضوع نشان می دهد که مداخلات خاص، احتمالاً می توانند

چالش برانگیز است [۱۰۵]. در موارد از دست دادن بویایی مربوط به رینوسینوزیت، این فرضیه مطرح شده است که درمان با کورتیکواستروئیدهای سیستمیک به طور مستقیم عملکرد بویایی را بهبود می بخشد [۱۰۶، ۱۰۷]. در بیمارانی که استروئید خوراکی باعث بهبود شده است می توان به صورت موضعی نیز استفاده کرد. نتایج حاصل از ۲۰ مطالعه بر روی ۲۴۱۵ بیمار مبتلا به اختلالات بویایی ناشی از عفونت ویروسی نشان داده است که تزریق مستقیم استروئیدهای خوراکی در شکاف بینی بسیار مؤثرتر از استفاده از اسپری های استروئیدی است. همچنین تمرین بویایی مدت زمان درمان بیماری را کاهش داده است و اگر هم زمان با تمرین بویایی استروئید هم در شکاف بینی تزریق شود، باعث افزایش کارآمدی این روش می شود [۱۰۸].

اسید آلفا-لیپوئیک. تصور می شود که یکی از مکانیسم های اختلال عملکرد بویایی پس از UTRIs، اختلال در سلول های عصبی بویایی باشد. آلفالیپوئیک اسید و متابولیت فعال آن دی هیدرولپوئیک باعث تحریک بیان فاکتور رشد عصب (NGF) می شوند و سرعت هدایت اعصاب حرکتی را افزایش می دهند [۱۰۹]. بنابراین تصور می شد که کاندید بالقوه ای برای درمان هستند. در مطالعه ای بر بیماران دارای اختلال بویایی، به مدت چهار ماه و نیم، ۶۰۰ میلی گرم آلفالیپوئیک اسید مصرف کرده بودند؛ بر اساس تست بویایی، در مجموع بهبود معنی داری در عملکرد بویایی حاصل شد که این بهبود در افراد جوان تر بیش تر بود [۱۱۰]. با این وجود برای تأیید این نتایج تا به امروز هیچ گونه کارآزمایی دوسویه کور دارای گروه شاهد دریافت کننده دارونما انجام نشده است.

روی. بیمارانی که تحت عوامل مختلف شیمی درمانی هستند، اغلب اختلال در عملکرد بویایی خود را گزارش می کنند [۱۱۱]. مکانیسم بالقوه در این موارد، مهار فاکتورهای رشد درگیر در عملکردهای حسی سلول های اپیتلیال بویایی است [۱۱۲]. در سال ۲۰۲۱ و پس از پاندمی کرونا، مطالعه ای با هدف بررسی سطح روی در بیماران مبتلا به کووید-۱۹ با شدت های مختلف، با و بدون اختلال بویایی به منظور ارزیابی تأثیر درمان روی در بهبود اختلال بویایی در چنین بیمارانی انجام شد. این مطالعه شامل ۱۳۴ بیمار بود. سطح روی برای همه بیماران آلوده اندازه گیری شد. ۱۰۵ بیمار مبتلا به آنوسمی و یا هیپوسمی تشخیص داده شدند و به طور تصادفی در ۲ گروه طبقه بندی شدند. گروه اول شامل ۴۹ بیمار تحت درمان با روی و گروه دوم شامل ۵۶ بیمار بود که روی دریافت نکرده بودند. مشاهده شد که میانگین مدت زمان بهبود عملکرد بویایی در بین بیمارانی که تحت درمان روی قرار گرفته بودند نسبت به افرادی که روی

سلول‌های مزانشیمی خواهند بود، زیرا به دلیل منشأ یکسان این سلول‌ها یا نورون‌های بویایی، تمایزشان به نورون بویایی آسان‌تر خواهد بود [۱۲۹].

سلول‌های بنیادی در درمان دو نقش اساسی ایفا می‌کنند: (۱) تمایز به سلول‌های مورد نظر و تجمع در بافت‌ها و (۲) تولید کوچک مولکول‌های درمانی که می‌توانند بر رشد و تمایز سلول‌های اطراف خود مؤثر بوده و همچنین سبب سرکوب فیبروز و التهاب در بافت‌های صدمه دیده شوند. اما برای محافظت بهتر از سلول‌های بنیادی و افزایش اثربخشی آن‌ها در درمان‌های سلولی، معمولاً آن‌ها را میکروکپسوله می‌نمایند [۱۳۱].

تمرین بویایی. اکثر مطالعات نشان داده‌اند که در آنوسمی، نورون‌های بویایی موجود در اپی‌تلیوم بویایی باید بازسازی شوند. از طرفی نشان داده شده است که قرار گرفتن مکرر در معرض رایحه‌ها به بازسازی این نورون‌ها کمک می‌کند. نتایج مطالعات تجربی، تمرین بویایی را به عنوان یک روش درمانی جدید و امیدوارکننده مطرح می‌کنند که می‌تواند درمان مؤثری برای اختلال بویایی با علل متفاوت باشد [۱۳۲، ۱۳۳]. مطالعات نشان داده‌اند که تمرین بویایی به صورت نسبی باعث بهبود آنوسمی شده است، به‌خصوص در بیمارانی که علت اختلال بویایی آن‌ها، عفونت مجاری تنفسی فوقانی و پارکینسون بوده است. روش تمرین بویایی در افراد پارکینسونی که از اختلال بویایی رنج می‌برند، بدون ارتباط با سن، جنس، مدت و شدت اختلال بویایی می‌تواند مفید باشد [۱۳۴، ۱۳۳]. در سال ۲۰۰۹، برای اولین بار هامل و همکارانش اثر تمرین بویایی را به مدت ۱۲ هفته روی بیمارانی که اختلال بویایی داشتند، بررسی کردند. در گروه تمرین، ۴۰ نفر و در گروه کنترل ۱۶ نفر انتخاب شدند و از تست بویایی برای ارزیابی میزان اثربخشی تمرین بویایی استفاده شد و به این نتیجه رسیدند که در ۳۰٪ این افراد بهبود عملکرد بویایی حاصل شده است [۱۳۵]. در ادامه، آن‌ها در سال ۲۰۲۰ از روش تمرین بویایی در بیماران پاروسمی به مدت ۶ ماه استفاده کردند و اثربخشی آن را به‌خصوص در تست identification و discrimination گزارش کردند [۱۳۶]. مکانیسم اثر تمرین بویایی و چگونگی بهبود اختلال بویایی هنوز مشخص نشده است. این‌که این بهبود در نتیجه تغییراتی است که در اپی‌تلیوم بویایی رخ می‌دهد و یا قسمت‌های دیگر مثل بولب بویایی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، هنوز به صورت سؤالی باقی مانده است.

به طور بالقوه در بازسازی نورون‌های بویایی و بهبود بویایی و یا تعدیل عملکرد نورونی نقش داشته باشند [۱۱۹-۱۲۱]. ایوما و همکارانش در سال ۲۰۰۴ مطرح کردند رشد مجدد و حفظ ارتباطات گیرنده‌های بویایی بستگی به نوع و شدت صدمه دارد. به عنوان مثال، صدمه به سلول‌های بویایی در نوروپی‌تلیوم، در صورتی که سلول‌های بازال تخریب شوند، برگشت‌ناپذیر است. اما در صورتی که سلول‌های بازال قادر به بازسازی مجدد باشند، منجر به بازسازی اپی‌تلیوم حسی شده و به دنبال آن حفظ عملکرد بویایی را خواهیم داشت [۱۲۲].

فاکتورهای رشد. فاکتورهای رشد، مولکول‌هایی طبیعی با ساختار پروتئینی یا استروئیدی هستند. این فاکتورها در رشد و تمایز و مهاجرت سلول‌های زیادی دخیل هستند و نوعی سیتوکین می‌باشند. تاکنون تعداد زیادی از این فاکتورها و عملکرد آن‌ها در ادامه اشاره شده است. از جمله وظایف فاکتورهای رشد در بدن می‌توان به مهاجرت سلولی، تقسیم سلولی، تمایز سلولی، مرگ سلول و تنظیم سوخت‌وساز سلولی اشاره کرد [۲۷]. طبق مطالعات اخیر مشاهده شد که فاکتورهای نوروتروفیکی نظیر PDGF، IGF، TGF- $\beta$ 2، TGF- $\alpha$ ، bFGF در تکثیر سلول‌های بنیادی موکوس بویایی، تمایز و زنده‌مانی آن‌ها نقش دارند [۱۲۳-۱۲۵]. از میان این فاکتورها، bFGF باعث تکثیر سلولی سلول‌های بنیادی بویایی می‌شود و اثرات مثبت آن توسط محققین زیادی تأیید شده است. این فاکتور فقط باعث ایجاد نورون‌های بویایی می‌شود. TGF- $\alpha$  نیز باعث تکثیر سلول‌های بنیادی می‌شود و باعث به وجود آمدن تمام رده‌های سلولی اپی‌تلیوم بویایی می‌شود، ولی تحقیقات زیادی روی آن انجام نشده است. یکی از دلایل انتخاب TGF- $\alpha$  در این مطالعه، استفاده از مقدار پایین این فاکتور می‌باشد. فاکتور TGF- $\beta$ 2 هم در تمایز و تکثیر سلول‌های بنیادی به سمت نورون بویایی نقش اساسی دارد [۱۲۴، ۱۲۶]. از آنجایی که نقش سیگنالینگ فاکتورهای رشد در بازسازی و نگهداری سیستم بویایی قوی است، این نظریه مطرح است که درمان با فاکتورهای رشد ممکن است مفید باشد. برای دور زدن عوارض جانبی بالقوه درمان سیستمیک با دوز بالا، استفاده از سیستم‌های دارورسانی می‌تواند بسیار مفید واقع شود.

سلول‌درمانی. تاکنون از سلول‌های مزانشیمی با منابع مختلف به روش سیستماتیک برای جایگزینی نورون‌های بویایی از بین رفته و بهبود آنوسمی استفاده کرده‌اند [۱۲۷-۱۳۰]. به نظر می‌رسد روش سیستماتیک روش مناسبی نباشد، چرا که مقدار زیادی از سلول‌ها در ریه به دام افتاده و قادر به مهاجرت به بافت مورد نظر (اپی‌تلیوم بویایی) نخواهند بود. از طرفی از بین سلول‌ها، احتمالاً سلول‌های بنیادی عصبی مناسب‌تر از



## بحث و نتیجه گیری

تشخیص و درمان بیماران مبتلا به اختلال عملکرد بویایی می تواند چالش برانگیز باشند. شیوع زیاد و بار سنگینی که اختلال بویایی بر دوش جامعه می گذارد، مستلزم توجه و تحقیق مداوم است. دانش بیشتر در مورد پاتوفیزیولوژی و سازوکارهای اساسی ایجاد اختلالات بویایی، به کشف گزینه های درمانی بهتر و امکان بازسازی سلول های عصبی بویایی آسیب دیده کمک شایانی می کند.

## تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مرکز تحقیقات گوش، گلو، بینی و سرو گردن وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران به خاطر حمایت مالی این مطالعه در قالب طرح شماره (Grant number) 950111928489 و آزمایشگاه های مرکزی دانشگاه تهران و دانشکده علوم و فنون نوین بابت همکاری در انجام این پژوهش، تقدیر و تشکر می گردد.

## مشارکت و نقش نویسندگان

سید کامران کامروا و صلاح مرادی: ایده اصلی و تعیین چهار چوب مطالعه و جمع آوری داده ها. مریم جالسی: بررسی صحت داده ها از نظر علمی و آماری. فاطمه یزدیان: تعیین روش های مناسب برای جمع آوری اطلاعات و جهت دادن به جست و جو و یافتن اطلاعات. سارا سیمیرغ: طراحی جداول و ویرایش متن و کمک در جمع آوری اطلاعات. محمد فرهادی و رفیعه علیزاده: نظارت مستقیم و مستمر بر نحوه جمع آوری، تفسیر، و کاربرد داده ها همچنین ایجاد تغییرات مناسب در چهارچوب نگارشی و علمی مقاله.

## منابع

- [1] Kishida T. Olfaction of aquatic amniotes. *Cell Tissue Res* 2021; 1-13. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03382-8> PMID:33409651
- [2] Sell C. The mechanism of olfaction. chemistry and the sense of smell; sell, CS, Ed; John Wiley & Sons, Inc; Hoboken, NJ, USA. 2014. <https://doi.org/10.1002/9781118522981>
- [3] Lyons-Warren AM, Herman I, Hunt PJ, Arenkiel B. A systematic-review of olfactory deficits in neurodevelopmental disorders: from mouse to human. *Neurosci Biobehav Rev* 2021; 125: 110-121. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.02.024> PMID:33610612 PMCid:PMC8142839
- [4] İşlek A, Balcı MK. Phantosmia with COVID-19 related olfactory dysfunction: report of nine case. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 1-3. <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02505-z> PMID:33728275 PMCid:PMC7953190
- [5] Abolmaali ND, Hietschold V, Vogl TJ, Hüttenbrink KB, Hummel T. MR evaluation in patients with isolated anosmia since birth or early childhood. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 157-164
- [6] Pellegrino R, Mainland JD, Kelly CE, Parker JK, Hummel T. Prevalence and correlates of parosmia and phantosmia among smell disorders. *Chem Senses* 2021; 46. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjab046> PMID:34698820
- [7] Whitcroft K, Gunder N, Cuevas M, Andrews P, Menzel S, Haehner A, et al. Intranasal sodium citrate in quantitative and qualitative olfactory dysfunction: results from a prospective, controlled trial of prolonged use in 60 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021; 278: 2891-2897. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06567-7> PMID:33471169 PMCid:PMC8266781
- [8] Leopold D. Distortion of olfactory perception: diagnosis and treatment. *Chem Senses* 2002; 27: 611-615. <https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.611> PMID:12200340
- [9] Vennemann MM, Hummel T, Berger K. The association between smoking and smell and taste impairment in the general population. *J Neurology* 2008; 255: 1121-1126. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0807-9> PMID:18677645
- [10] Brämerson A, Johansson L, Ek L, Nordin S, Bende M. Prevalence of olfactory dysfunction: the Skövde population-based study. *Laryngoscope* 2004; 114: 733-737. <https://doi.org/10.1097/00005537-200404000-00026> PMID:15064632
- [11] Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, Klein BE, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Jama* 2002; 288: 2307-2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307> PMID:12425708
- [12] Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life-an updated review. *Chem Senses* 2014; 39: 185-194. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjt072> PMID:24429163
- [13] Croy I, Negoias S, Novakova L, Landis BN, Hummel T. Learning about the functions of the olfactory system from people without a sense of smell. *PLoS One* 2012; 7: e33365. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033365> PMID:22457756 PMCid:PMC3310072
- [14] Bojanowski V, Hummel T, Croy I. Isolated congenital anosmia--clinical and daily life aspects of a life without a sense of smell. *Laryngorhinootologie* 2013; 92: 30-33.
- [15] Landis BN, Konnerth CG, Hummel T. A study on the frequency of olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2004; 114: 1764-1769. <https://doi.org/10.1097/00005537-200410000-00017> PMID:15454769
- [16] Nordin S, Brämerson A, Millqvist E, Bende M. Prevalence of parosmia: the Skövde population-based studies. *Rhinology* 2007; 45: 50-53.
- [17] Zou L, Hummel T, Otte M, Bitter T, Besser G, Mueller C, et al. Association between olfactory function and quality of life in patients with olfactory disorders: a multicenter study in over 760 participants. *Rhinology* 2021; 59: 164-172. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.403> PMID:33395453
- [18] Oleszkiewicz A, Park D, Resler K, Draf J, Schulze A, Zang Y, et al. Quality of life in patients with olfactory loss is better predicted by flavor identification than by orthonasal olfactory function. *Chem Senses* 2019; 44: 371-377. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjz027> PMID:31046120
- [19] Boesveldt S, Parma V. The importance of the olfactory system in human well-being, through nutrition and social behavior. *Cell Tissue Res* 2021; 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03367-7> PMID:33433688 PMCid:PMC7802608
- [20] Arsalani N, Nobahar M, Ghorbani R, Kia NS, Etemadi M. Nutrition status and its relationship with depression in elderly people. *Koomesh* 2017; 401-411. (Persian).
- [21] Miwa T, Furukawa M, Tsukatani T, Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Impact of olfactory impairment on quality of life and disability. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127: 497-503.

- [22] Haxel B, Nisius A, Fruth K, Mann W, Muttray A. Deficits in medical counseling in olfactory dysfunction. *HNO* 2012; 60: 432-438.  
<https://doi.org/10.1007/s00106-011-2448-z>  
PMid:22271138
- [23] Blomqvist EH, Brämerson A, Stjärne P, Nordin S. Consequences of olfactory loss and adopted coping strategies. *Rhinology* 2004; 42: 189-194.
- [24] Nordin S, Hedén Blomqvist E, Olsson P, Stjärne P, Ehnhage A, Group NS. Effects of smell loss on daily life and adopted coping strategies in patients with nasal polyposis with asthma. *Acta Otolaryngol* 2011; 131: 826-832.  
<https://doi.org/10.3109/00016489.2010.539625>  
PMid:21595508
- [25] Siegel JK, Kung SY, Wroblewski KE, Kern DW, McClintock MK, Pinto JM. Olfaction is associated with sexual motivation and satisfaction in older men and women. *J Sexual Med* 2021; 18: 295-302.  
<https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2020.12.002>  
PMid:33423973 PMCID:PMC8694566
- [26] Temmel AF, Quint C, Schickinger-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: 635-641.  
<https://doi.org/10.1001/archotol.128.6.635>  
PMid:12049556
- [27] Chen B, Benzien C, Faria V, Ning Y, Cuevas M, Linke J, et al. Symptoms of Depression in Patients with Chemosensory Disorders. *ORL* 2021; 83: 135-143.  
<https://doi.org/10.1159/000513751>  
PMid:33756467
- [28] Getchell TV, Bartoshuk L, Doty RL, Snow JB. *Smell and taste in health and disease*: Raven Press 1991.
- [29] Ferris AM, Duffy VB. Effect of olfactory deficits on nutritional status: does age predict persons at risk? *Ann N Y Acad Sci* 1989; 561: 113-123.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1989.tb20975.x>  
PMid:2735670
- [30] Brämerson A, Nordin S, Bende M. Clinical experience with patients with olfactory complaints, and their quality of life. *Acta Otolaryngol* 2007; 127: 74-167.  
<https://doi.org/10.1080/00016480600801357>  
PMid:17364348
- [31] Aschenbrenner K, Hummel T, Teszmer K, Krone F, Ishimaru T, Seo HS, et al. The influence of olfactory loss on dietary behaviors. *Laryngoscope* 2008; 118: 135-144.  
<https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318155a4b9>  
PMid:17975508
- [32] Jafek BW, Murrow B, Michaels R, Restrepo D, Linschoten M. Biopsies of human olfactory epithelium. *Chem Senses* 2002; 27: 623-628.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/27.7.623>  
PMid:12200342
- [33] Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 718-725.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)70270-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)70270-X)
- [34] Van Kempen M, Bachert C, Van Cauwenberge P. An update on the pathophysiology of rhinovirus upper respiratory tract infections. *Rhinology* 1999; 37: 97-103.
- [35] Yamagishi M, Fujiwara M, Nakamura H. Olfactory mucosal findings and clinical course in patients with olfactory disorders following upper respiratory viral infection. *Rhinology* 1994; 32: 113-118.
- [36] Moran DT, Jafek BW, Eller PM, Rowley III JC. Ultrastructural histopathology of human olfactory dysfunction. *Microsc Res Tech* 1992; 23: 103-110.  
<https://doi.org/10.1002/jemt.1070230202>  
PMid:1421550
- [37] Jafek B, Gordon A, Moran D, Eller P. Congenital anosmia. *Ear Nose Throat J* 1990; 69: 331-337.
- [38] Mueller A, Rodewald A, Reden J, Gerber J, von Kummer R, Hummel T. Reduced olfactory bulb volume in post-traumatic and post-infectious olfactory dysfunction. *Neuroreport* 2005; 16: 475-478.  
<https://doi.org/10.1097/00001756-200504040-00011>  
PMid:15770154
- <https://doi.org/10.1001/archotol.127.5.497>  
PMid:11346423
- [39] Welge-Lüssen A, Wolfensberger M. Olfactory disorders following upper respiratory tract infections. *Taste Smell* 2006; 63: 125-132.  
<https://doi.org/10.1159/000093758>  
PMid:16733337
- [40] Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105948.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105948>  
PMid:32201353 PMCID:PMC7156162
- [41] Mirmohammadkhani M, Paknazar F, Rashidy-Pour A. Evaluation of the epidemiological pattern of COVID-19 applying basic reproduction number: an educational review article. *Koomesh* 2020; 22. (Persian).  
<https://doi.org/10.29252/koomesh.22.3.373>
- [42] Jaber A. Psychological issues in children and youth during COVID-19 outbreak: A letter to Editor. *Koomesh* 2021; 23: 317-319. (Persian).  
<https://doi.org/10.52547/koomesh.23.3.317>
- [43] Bagheri SH, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava SK, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islamic Republic Iran* 2020; 34: 62. (Persian).  
<https://doi.org/10.47176/mjiri.34.62>
- [44] Bagheri S, Asghari A, Farhadi M, Shamshiri AR, Kabir A, Kamrava S, et al. Coincidence of COVID-19 epidemic and olfactory dysfunction outbreak in Iran. *Med J Islam Repub Iran* 2020; 34: 62.  
<https://doi.org/10.47176/mjiri.34.62>  
PMid:32974228 PMCID:PMC7500422
- [45] Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More than smell-COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chem Senses* 2020; 45: 609-622.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjaa041>  
PMid:32564071 PMCID:PMC7337664
- [46] Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, Onder G, Maggi S, Michel J-P, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging clinical and experimental research*. 2020;32(7):1189-94.  
<https://doi.org/10.1007/s40520-020-01601-4>  
PMid:32458356 PMCID:PMC7248450
- [47] Jiao L, Yang Y, Yu W, Zhao Y, Long H, Gao J, et al. The olfactory route is a potential way for SARS-CoV-2 to invade the central nervous system of rhesus monkeys. *Signal Transduct Target Ther* 2021; 6: 1-11.  
<https://doi.org/10.1038/s41392-021-00591-7>  
PMid:33895780 PMCID:PMC8065334
- [48] Jalessi M, Barati M, Rohani M, Amini E, Ourang A, Azad Z, et al. Frequency and outcome of olfactory impairment and sinonasal involvement in hospitalized patients with COVID-19. *Neurol Sci* 2020; 41: 2331-2338.  
<https://doi.org/10.1007/s10072-020-04590-4>  
PMid:32656713 PMCID:PMC7354355
- [49] 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: 889-890.  
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa330>  
PMid:32215618 PMCID:PMC7184514
- [50] Vaira LA, Salzano G, Deiana G, De Riu G. Anosmia and ageusia: common findings in COVID-19 patients. *Laryngoscope* 2020.  
<https://doi.org/10.1002/lary.28753>
- [51] 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: 2251-2261.  
<https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>  
PMid:32253535 PMCID:PMC7134551
- [52] 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: 683-690.  
<https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>  
 PMID:32275288 PMCID:PMC7149362
- [53] Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Boone CE, DeConde AS. Association of chemosensory dysfunction and Covid-19 in patients presenting with influenza-like symptoms. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 806-813.  
<https://doi.org/10.1002/alr.22579>  
 PMID:32279441 PMCID:PMC7262089
- [54] Bénézit F, Le Turnier P, Declerck C, Paillé C, Revest M, Dubée V, et al. Utility of hyposmia and hypogeusia for the diagnosis of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: 1014-1015.  
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30297-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30297-8)  
 PMID:32305563 PMCID:PMC7162775
- [55] Klopfenstein T, Kadiane-Oussou N, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect* 2020; 50: 436-439.  
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>  
 PMID:32301284 PMCID:PMC7262123
- [56] Moein ST, Hashemian SM, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10: 944-950.  
<https://doi.org/10.1002/alr.22587>  
 PMID:32301284 PMCID:PMC7262123
- [57] Kaye R, Chang CD, Kazahaya K, Brereton J, Denny III JC. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163: 132-134.  
<https://doi.org/10.1177/0194599820922992>  
 PMID:32340555
- [58] Beltrán-Corbellini Á, Chico-García JL, Martínez-Poles J, Rodríguez-Jorge F, Natera-Villalba E, Gómez-Corral J, et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: a pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol* 2020; 27: 1738-1741.  
<https://doi.org/10.1111/ene.14273>  
<https://doi.org/10.1111/ene.14359>
- [59] Costanzo RM, DiNardo LJ, Reiter ER. Head injury and olfaction. In *Handbook of olfaction and gustation 2003* Mar 27 (pp. 1108-1123). CRC Press.  
<https://doi.org/10.1201/9780203911457-35>
- [60] Kobayashi M, Costanzo RM. Olfactory nerve recovery following mild and severe injury and the efficacy of dexamethasone treatment. *Chem Senses* 2009; 34: 573-580.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjp038>  
 PMID:19578153 PMCID:PMC2728832
- [61] Doty RL, Yousem DM, Pham LT, Kreshak AA, Geckle R, Lee WW. Olfactory dysfunction in patients with head trauma. *Arch Neurol* 1997; 54: 1131-1140.  
<https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550210061014>  
 PMID:9311357
- [62] IKEDA K, SAKURADA T, TAKASAKA T, OKITSU T, YOSHIDA S. Anosmia following head trauma: preliminary study of steroid treatment. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 1995;177(4):343-51.  
<https://doi.org/10.1620/tjem.177.343>  
 PMID:8928194
- [63] Limphaibool N, Iwanowski P, Kozubski W, Swidziński T, Frankowska A, Kamińska I, et al. Subjective and objective assessments of post-traumatic olfactory dysfunction. *Front Neurol* 2020; 11: 970.  
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00970>  
 PMID:32982956 PMCID:PMC7479332
- [64] Doty RL, Bromley SM. Effects of drugs on olfaction and taste. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 1229-1254.  
<https://doi.org/10.1016/j.otc.2004.05.002>  
 PMID:15563912
- [65] Henkin R. Drug effects on smell and taste. *Pharmacology in Medicine: Principles and Practice*, eds Pradham SN, Maickel RP, Dutta SN Bethesda: SP Press Int. 1986; 748-753.
- [66] Ackerman BH, Kasbekar N. Disturbances of taste and smell induced by drugs. *Pharmacotherapy*: *Pharmacotherapy* 1997; 17: 482-496.  
<https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1997.tb03058.x>
- [67] Upadhyay UD, Holbrook EH. Olfactory loss as a result of toxic exposure. *Otolaryngol Clin North Am* 2004; 37: 1185-1207.  
<https://doi.org/10.1016/j.otc.2004.05.003>  
 PMID:15563910
- [68] Nakamura H, Nonomura N, Fujiwara M, Nakano Y. Olfactory disturbances caused by the anti-cancer drug tegafur. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 48-52.  
<https://doi.org/10.1007/BF00171440>  
 PMID:7718227
- [69] Lim JH, Davis GE, Wang Z, Li V, Wu Y, Rue TC, et al. Zicam-induced damage to mouse and human nasal tissue. *PLoS One* 2009; 4: e7647.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007647>  
 PMID:19876403 PMCID:PMC2765727
- [70] Lötsch J, Daiker H, Hähner A, Ultsch A, Hummel T. Drug-target based cross-sectional analysis of olfactory drug effects. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71: 461-471.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-015-1814-2>  
 PMID:25666029
- [71] Murphy C, Doty R, Duncan H. Clinical disorders of olfaction. *Neurol Dis Ther* 2003; 57: 461-478.
- [72] Ottaviano G, Cantone E, D'Errico A, Salvalaggio A, Citton V, Scarpa B, et al. Sniffin'Sticks and olfactory system imaging in patients with Kallmann syndrome. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5: 855-861.  
<https://doi.org/10.1002/alr.21550>  
 PMID:25951300
- [73] Murphy C, Cruickshanks KK, Klein R, Nondahl DM. Prevalence of olfactory impairment. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 2307-2312.  
<https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>  
 PMID:12425708
- [74] Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and aging: a mini-review. *Gerontology* 2015; 61: 485-490.  
<https://doi.org/10.1159/000381619>  
 PMID:25968962
- [75] Loo AT, Youngentob SL, Kent PF, Schwob JE. The aging olfactory epithelium: Neurogenesis, response to damage, and odorant-induced activity. *Int J Dev Neurosci* 1996; 14: 881-900.  
[https://doi.org/10.1016/S0736-5748\(96\)00046-9](https://doi.org/10.1016/S0736-5748(96)00046-9)
- [76] Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang G-H, Klein BEK, Klein R, et al. Olfactory impairment in an adult population: the beaver dam offspring study. *Chem Senses* 2011; 37: 325-334.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjr102>  
 PMID:22045704 PMCID:PMC3325763
- [77] Saltagi AK, Saltagi MZ, Nag AK, Wu AW, Higgins TS, Knisely A, et al. Diagnosis of anosmia and hyposmia: a systematic review. *Allergy Rhinol (Providence)* 2021; 12: 21526567211026568.  
<https://doi.org/10.1177/21526567211026568>  
 PMID:34285823 PMCID:PMC8264728
- [78] Bayram A, Cingi C, Rombaux P. Recent advances in olfactory dysfunction treatment and rehabilitation. *Chall Rhinol* 2021; 387-396.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-50899-9\\_38](https://doi.org/10.1007/978-3-030-50899-9_38)
- [79] Schäfer L, Schriever VA, Croy I. Human olfactory dysfunction: causes and consequences. *Cell Tissue Res* 2021; 1-11.  
<https://doi.org/10.1007/s00441-020-03381-9>  
 PMID:33496882 PMCID:PMC7835667
- [80] Liu YH, Huang Z, Vaidya A, Li J, Curhan GC, Wu S, et al. A longitudinal study of altered taste and smell perception and change in blood pressure. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018; 28: 877-883.  
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2018.05.002>  
 PMID:29858155 PMCID:PMC6428580
- [81] Blioskas S. Anosmia: Sensorineural. In *Rhinology and Anterior Skull Base Surgery* 2021 (pp. 271-274). Springer, Cham.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-030-66865-5\\_57](https://doi.org/10.1007/978-3-030-66865-5_57)
- [82] Kayser J, Tenke CE, Kroppmann CJ, Alschuler DM, Ben-David S, Fekri S, et al. Olfaction in the psychosis prodrome: electrophysiological and behavioral measures of odor detection. *Int J Psychophysiol* 2013; 90: 190-206.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.07.003>  
 PMID:23856353 PMCID:PMC3962291

- [83] De Luca C, Cafalli M, Della Vecchia A, Gori S, Tessitore A, Silvestro M, et al. Olfaction in migraine and its psychiatric comorbidities: a narrative review.
- [84] Hölscher T, Seibt A, Appold S, Dörr W, Herrmann T, Hüttenbrink KB, Hummel T. Effects of radiotherapy on olfactory function. *Radiother Oncol* 2005; 77: 157-163. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2005.09.015> PMID:16226328
- [85] Maurage P, Callot C, Philippot P, Rombaux P, De Timary P. Chemosensory event-related potentials in alcoholism: A specific impairment for olfactory function. *Biol Psychol* 2011; 88: 28-36. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.06.004> PMID:21718751
- [86] Fjaeldstad AW, Ovesen T, Hummel T. The association between smoking on olfactory dysfunction in 3,900 patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2021; 131: E8-E13. <https://doi.org/10.1002/lary.28552> PMID:32096874
- [87] Saramago I, Franceschi AM. Olfactory dysfunction in neurodegenerative disease. *Top Magn Reson Imaging* 2021; 30: 167-172. <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000271> PMID:34096900
- [88] Rezaee Z, Marandi SM, Alaei H, Esfarjani F. Neuroprotective effects of endurance training in 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Koomesh* 2020; 22: 556-562. (Persian). <https://doi.org/10.29252/koomesh.22.3.556>
- [89] Welge-Lüssen A. Gestörte riech- und schmeckfunktionTherapieoptionen bei Riech- und Schmeckstörungen. *Laryngorhinootologie* 2005; 84: 92-105. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861129> PMID:15846544
- [90] Miwa T, Ikeda K, Ishibashi T, Kobayashi M, Kondo K, Matsuwaki Y, et al. Clinical practice guidelines for the management of olfactory dysfunction-secondary publication. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46: 653-662. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2019.04.002> PMID:31076272
- [91] Mann NM. Management of smell and taste problems. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2002 Apr 1;69(4):329-36. <https://doi.org/10.3949/ccjm.69.4.329> PMID:11996203
- [92] Hummel T, Landis BN, Hüttenbrink K. Dysfunction of the chemical senses smell and taste. *Laryngorhinootologie* 2011; 90: S44-55. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270445> PMID:21523633
- [93] Oleszkiewicz A, Alizadeh R, Altundag A, Chen B, Corrai A, Fanari R, et al. Global study of variability in olfactory sensitivity. *Behav Neurosci* 2020; 134: 394. <https://doi.org/10.1037/bne0000378> PMID:33001681
- [94] Doty RL, Shaman P, Dann M. Development of the University of Pennsylvania Smell Identification Test: a standardized microencapsulated test of olfactory function. *Physiol Behav* 1984; 32: 489-502. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(84\)90269-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(84)90269-5)
- [95] Kamrava SK, Farhadi M, Jalessi M, Khosravian B, Pousti B, Hemami MR. University of Pennsylvania smell identification on Iranian population. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16: e7926. <https://doi.org/10.5812/ircmj.7926> PMID:24719716 PMID:PMC3964434
- [96] Fjaeldstad A, Kjaergaard T, Van Hartevelt T, Moeller A, Kringelbach M, Ovesen T. Olfactory screening: validation of Sniffin'Sticks in Denmark. *Clin Otolaryngol* 2015; 40: 545-550. <https://doi.org/10.1111/coa.12405> PMID:25721152
- [97] Sorokowska A, Albrecht E, Haehner A, Hummel T. Extended version of the "Sniffin'Sticks" identification test: Test-retest reliability and validity. *J Neurosci Methods* 2015; 243: 111-114. <https://doi.org/10.1016/j.neumeth.2015.01.034> PMID:25677404
- [98] Zou L, Dworschak A, Alizadeh R, Kamrava S, Alwashahi M, Bock M, et al. "U-Sniff"-the international odor identification test for children: an extension of its normative database and study of global reliability. *Rhinology* 2020; 58: 471-476. <https://doi.org/10.4193/Rhin19.355> PMID:32333750
- [99] Jalessi M, Kamrava SK, Amini E, Rafiei F, Nasouti MA, Moosavi N, et al. Is the Persian version of the "Olfactory Disorder Questionnaire" reliable and valid? *Iran J Otorhinolaryngol* 2017; 29: 209.
- [100] Kamrava SK, Jalessi M, Ghalehbaghi S, Amini E, Alizadeh R, Rafiei F, et al. Validity and reliability of Persian smell identification test. *Iran J Otorhinolaryngol* 2020; 32: 65.
- [101] Kamrava SK, Hosseini SF, Farhadi M, Jalessi M, Talebi A, Amini E, et al. Cultural adaptation of the Iranian version of the "Sniffin'Sticks" olfactory test. *Med J Islam Repub Iran* 2021; 35: 1141-1148. <https://doi.org/10.47176/mjiri.35.153> PMID:35341085 PMID:PMC8932212
- [102] Duprez TP, Rombaux P. Imaging the olfactory tract (cranial nerve# 1). *Eur J Radiol* 2010; 74: 288-298. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.065> PMID:20303227
- [103] Yousem DM, Oguz KK, Li C. Imaging of the olfactory system. *Semin Ultrasound CT MR* 2001; 22: 456-472. [https://doi.org/10.1016/S0887-2171\(01\)90001-0](https://doi.org/10.1016/S0887-2171(01)90001-0)
- [104] Wrobel BB, Leopold DA. Smell and taste disorders. *Fac Plast Surg Clin* 2004; 12: 459-468. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2004.04.006> PMID:15337114 PMID:PMC7129740
- [105] Doty RL. Treatments for smell and taste disorders: a critical review. *Handb Clin Neurol* 2019; 164: 455-479. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00025-3> PMID:31604562
- [106] Stuck B, Blum A, Hagner A, Hummel T, Klimek L, Hörmann K. ALLERGY Net. *Allergy* 2003; 58: 1195-1216. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2003.00162.x> PMID:14616133
- [107] Fong KJ, Kern RC, Foster JD, Zhao JC, Pitovskii DZ. Olfactory secretion and sodium, potassium-adenosine triphosphatase: Regulation by corticosteroids. *Laryngoscope* 1999; 109: 383-388. <https://doi.org/10.1097/00005537-199903000-00008> PMID:10089962
- [108] Yuan F, Huang T, Wei Y, Wu D. Steroids and olfactory training for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Front Neurosci* 2021; 15. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.708510> PMID:34456675 PMID:PMC8387929
- [109] Stevens MJ, Obrosova I, Cao X, Van Huysen C, Greene DA. Effects of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism, and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 2000; 49: 1006-1015. <https://doi.org/10.2337/diabetes.49.6.1006> PMID:10866054
- [110] Hummel T, Heilmann S, Hüttenbrink KB. Lipoic acid in the treatment of smell dysfunction following viral infection of the upper respiratory tract. *Laryngoscope* 2002; 112: 2076-2080. <https://doi.org/10.1097/00005537-200211000-00031> PMID:12439184
- [111] Halyard MY. Taste and smell alterations in cancer patients-real problems with few solutions. *J Support Oncol* 2009; 7: 68-69.
- [112] Henkin RI. Decreased parotid saliva gustin/carbonyl anhydrase VI secretion: an enzyme disorder manifested by gustatory and olfactory dysfunction. *Am J Med Sci* 1999; 318: 380-391. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40663-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40663-9) <https://doi.org/10.1097/00000441-199912000-00005> PMID:10616163
- [113] Abdelmaksoud AA, Ghweil AA, Hassan MH, Rashad A, Khodeary A, Aref ZF, et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: possible role of zinc. *Biol Trace Elem Res* 2021; 199: 1-8.

- <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02546-5>  
PMid:33409924 PMCID:PMC7787876  
[114] Yee KK, Pribitkin EA, Cowart BJ, Vainius AA, Klock CT, Rosen D, et al. Neuropathology of the olfactory mucosa in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 110-120.
- <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3435>  
PMid:20021743 PMCID:PMC5903554  
[115] Rimmer J, Fokkens W, Chong LY, Hopkins C. Surgical versus medical interventions for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cochrane Database Syst Rev* 2014.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006991.pub2>  
[116] Nguyen DT, Bey A, Arous F, Nguyen-Thi PL, Felix-Ravelo M, Jankowski R. Can surgeons predict the olfactory outcomes after endoscopic surgery for nasal polyposis? *Laryngoscope* 2015; 125: 1535-1540.  
<https://doi.org/10.1002/lary.25223>  
PMid:25752823  
[117] Soler ZM, Sauer DA, Mace JC, Smith TL. Ethmoid histopathology does not predict olfactory outcomes after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24: 281-285.  
<https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3477>  
PMid:20819467 PMCID:PMC2936485  
[118] Göktas O, Lau L, Fleiner F. Effect of laser treatment on olfactory dysfunction. Effect of laser treatment on olfactory dysfunction. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 66: 173-179.  
<https://doi.org/10.1007/s12070-011-0413-5>  
PMid:24533379 PMCID:PMC3918284  
[119] Alizadeh R, Kamrava SK, Bagher Z, Farhadi M, Falah M, Moradi F, et al. Human olfactory stem cells: As a promising source of dopaminergic neuron-like cells for treatment of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2019; 696: 52-59.  
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.12.011>  
PMid:30552942  
[120] Alizadeh R, Bagher Z, Kamrava SK, Falah M, Hamidabadi HG, Boroujeni ME, et al. Differentiation of human mesenchymal stem cells (MSC) to dopaminergic neurons: A comparison between Wharton's Jelly and olfactory mucosa as sources of MSCs. *J Chem Neuroanat* 2019; 96: 126-133.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2019.01.003>  
PMid:30639339  
[121] Alizadeh R, Hassanzadeh G, Joghataei MT, Soleimani M, Moradi F, Mohammadpour S, et al. In vitro differentiation of neural stem cells derived from human olfactory bulb into dopaminergic-like neurons. *Eur J Neurosci* 2017; 45: 773-784.  
<https://doi.org/10.1111/ejn.13504>  
PMid:27987378  
[122] Costanzo RM. Regeneration and rewiring the olfactory bulb. *Chem Senses* 2005; 30: i133-i134.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjh150>  
PMid:15738076 PMCID:PMC2387238  
[123] Beites CL, Kawauchi S, Crocker CE, Calof AL. Identification and molecular regulation of neural stem cells in the olfactory epithelium. *Exp Cell Res* 2005; 306: 309-316.  
<https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.03.027>  
PMid:15925585  
[124] Salah Moradi, Rafieh Alizadeh, Fatemeh Yazdian, Mohammad Farhadi, Seyed Kamran Kamrava, Sara Simorgh. A TGF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 Poloxamer-based micelle/hydrogel composite: A promising novel candidate for the treatment of anosmia. *Biotechnology progress*. In press 2022.  
<https://doi.org/10.1002/btpr.3294>  
[125] Clevenger AC, Salcedo E, Jones KR, Restrepo D. BDNF promoter-mediated  $\beta$ -galactosidase expression in the olfactory epithelium and bulb. *Chem Senses* 2008; 33: 531-539.  
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjn021>  
PMid:18495654 PMCID:PMC2467464  
[126] Mackay-Sim A. Stem cells and their niche in the adult olfactory mucosa. *Arch Ital Biol* 2010; 148: 47-58.  
[127] Farhadi M, Boroujeni ME, Kamrava SK, Bagher Z, Tehrani AM, Aghajanzpour F, et al. Implantation of human olfactory ecto-mesenchymal stem cells restores locomotion in a rat model of Parkinson's disease. *J Chem Neuroanat* 2021; 114: 101961.  
<https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.101961>  
PMid:33933574  
[128] Simorgh S, Alizadeh R, Shabani R, Karimzadeh F, Seidkhani E, Majidpoor J, et al. Olfactory mucosa stem cells delivery via nasal route: a simple way for the treatment of Parkinson disease. *Neurotox Res* 2021; 39: 598-608.  
<https://doi.org/10.1007/s12640-020-00290-1>  
PMid:33433781  
[129] Lee CH, Jeon SW, Seo BS, Mo JH, Jeon EH, Choi AR, et al. Transplantation of neural stem cells in anosmic mice. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2010; 3: 84.  
<https://doi.org/10.3342/ceo.2010.3.2.84>  
PMid:20607077 PMCID:PMC2896738  
[130] Simorgh S, Bagher Z, Farhadi M, Kamrava SK, Boroujeni ME, Namjoo Z, et al. Magnetic targeting of human olfactory mucosa stem cells following intranasal administration: a novel approach to Parkinson's disease treatment. *Mol Neurobiol* 2021; 1-13.  
<https://doi.org/10.1007/s12035-021-02392-z>  
PMid:33860441  
[131] Choe G, Park J, Park H, Lee JY. Hydrogel biomaterials for stem cell microencapsulation. *Polymers* 2018; 10: 997.  
<https://doi.org/10.3390/polym10090997>  
PMid:30960922 PMCID:PMC6403586  
[132] Liu DT, Sabha M, Damm M, Philpott C, Oleszkiewicz A, Hähner A, et al. Parosmia is associated with relevant olfactory recovery after olfactory training. *Laryngoscope* 2021; 131: 618-623.  
<https://doi.org/10.1002/lary.29277>  
PMid:33210732  
[133] Kattar N, Do TM, Unis GD, Migneron MR, Thomas AJ, McCoul ED. Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 0194599820943550.  
<https://doi.org/10.1177/0194599820943550>  
PMid:32660334  
[134] Tremblay C, Mei J, Frasnelli J. Olfactory bulb surroundings can help to distinguish Parkinson's disease from non-parkinsonian olfactory dysfunction. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102457.  
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102457>  
PMid:33068873 PMCID:PMC7567959  
[135] Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009; 119: 496-499.  
<https://doi.org/10.1002/lary.20101>  
PMid:19235739  
[136] Liu DT, Sabha M, Damm M, Philpott C, Oleszkiewicz A, Hähner A, et al. Parosmia is associated with relevant olfactory recovery after olfactory training. *Laryngoscope* 2020; 131: 618-623.  
<https://doi.org/10.1002/lary.29277>  
PMid:33210732

## Olfactory disorders: Diagnosis, evaluation, and treatment

Salah Moradi (M.Sc)<sup>1</sup>, Seyed Kamran Kamrava (M.D)<sup>2</sup>, Maryam Jalessi (M.D)<sup>3</sup>, Fatemeh Yazdian (Ph.D)<sup>1</sup>, Sara Simorgh (Ph.D)<sup>4</sup>, Mohammad Farhadi (M.D)<sup>\*2</sup>, Rafieh Alizadeh (Ph.D)<sup>\*2</sup>

1 – Dept. of Life Science Engineering, Faculty of New Science and Technology, University of Tehran, Tehran, Iran

2 - ENT and Head and Neck Research Center and Department, the Five Senses Health Institute, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Skull Base Research Center, the Five Senses Health Institute, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Dept. of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Faculty of Advanced Technologies in Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\* Corresponding author. +98 9120915313- 9128267686

Alizadeh.r@iums.ac.ir farhadi28@gmail.com

Received: 27 Apr 2021 ; Accepted: 5 Feb 2022

The sense of smell, one of the five basic senses that humans have, helps us detect different types of odors. It also plays an important role in the detection of pollutants, toxic gases, or rotten and hazardous foods. Although olfaction is considered less important than the other senses, smell disorders could cause a variety of problems, including reduced taste detection due to the relationship between taste and smell, depression, and overall loss of quality of life. Olfactory dysfunction is one of the first clinical signs of neurological diseases such as Alzheimer's and Parkinson's disease. The olfactory disorder has many etiologies, some of which are more obvious. Most people with olfactory disorders have experienced a recent illness or trauma. Common causes of olfactory disorders include aging, rhinosinusitis, upper respiratory infections, and cerebral lesion; the rest of the cases are less relevant. Since there are limited evidence-based treatments for olfactory disorders, it is necessary to share information about the risks associated with these disorders. This information includes practical and useful screening measures for olfactory dysfunction, appropriate clinical evaluation, patient counseling to prevent injury, health and quality of life management, and the introduction of treatments with higher recovery rates. This review study focuses on the etiology, prevalence, and short-term and long-term consequences of olfactory disorders. Also, diagnostic strategies and new treatment options have been developed and discussed.

**Keywords:** Smell, Olfaction Disorders, Covid-19, Anosmia