

Annina Lyly, Johanna Wikstén ja Marie Lundberg

Hajuaistin arvoitukset

Meneillään oleva pandemia on saattanut hajuaistin ja sen häiriöt suuren yleisön tietoisuuteen. Kiinnostus hajuaistiin liittyvään tutkimukseen on lisääntynyt, ja siihen liittyvien julkaisujen määrä PubMedissä oli vuonna 2021 yli 60 % suurempi kuin kahta vuotta aikaisemmin. Samalla ymmärryksemme niin hajuaistin toiminnasta kuin sen vaikutuksesta elämänlaatuun on lisääntynyt. COVID-19-infektio aiheuttaa hajuaistin puutosta (anosmiaa) sekä usein vasta myöhemmässä vaiheessa ilmeneviä hajuharjoja (parosmiaa). Hajuaistin muutokset voivat liittyä myös muihin sairauksiin, kuten rinosinuiittiin tai neurologisiin sairauksiin sekä ikääntymiseen. Perusterveydenhuollon lääkärin on hyvä tuntea erotusdiagnoosiikkaa, osata lähettää potilaat tarvittaessa jatkotutkimuksiin ja ohjeistaa potilasta tekemään hajuharjoituksia.

Hajueron reseptorisolut sijaitsevat nenäontelon katossa. Niitä ympäröivät tukisolut, uusiutumista vastaavat tyvisolut sekä limaa tuottavat Bowmanin solut (1). Hajuepiteelin hermosolut ovat ainoita hermosoluja, joilla on suora yhteys sekä ulkomaailmaan että hajukäähin kautta keskushermostoon (KUVA 1). Reseptorisolut ovat sijaintinsa vuoksi alttiita vaurioille, joita esimerkiksi taudinaiheuttajat ja ympäristön haitalliset aineet aiheuttavat. Hajuepiteelillä ja sen hermosoluilla onkin erityinen kyky uusiutua (2). Hajukäämistä lähtevät aksonit vaikuttavat sekä ylempien aivoalueiden tietoisiiin prosesseihin että tunteisiin, motivaatioon ja muistiin limbisen järjestelmän kautta.

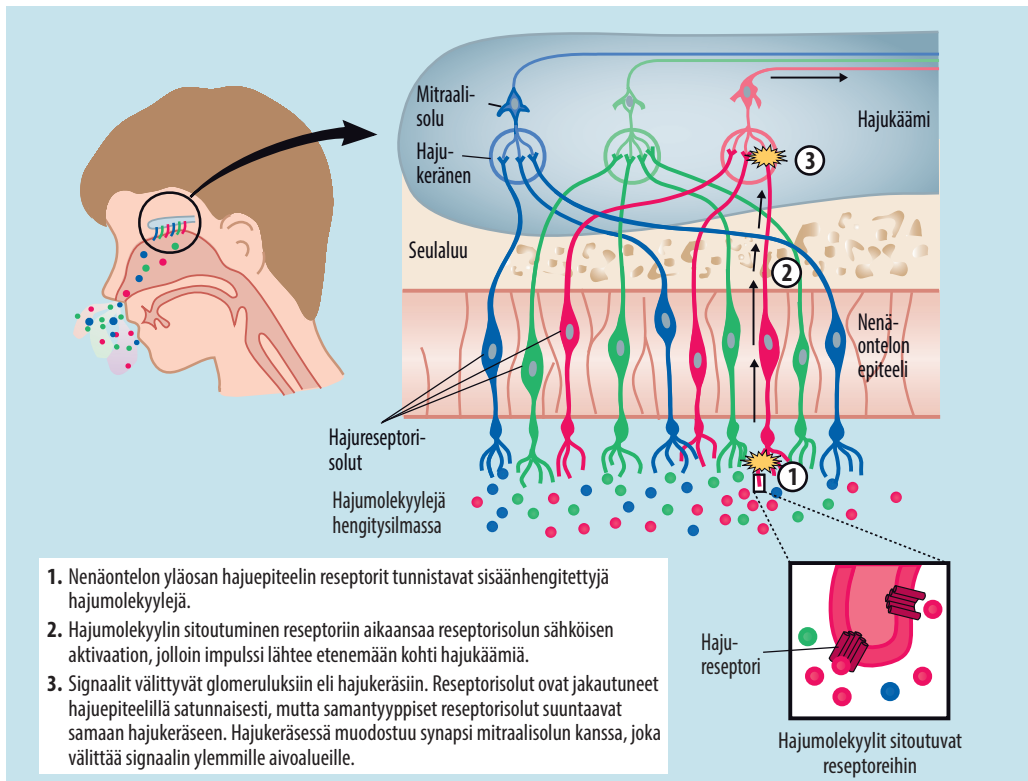
Linda B. Buck ja Richard Axel tunnistivat hajureseptorigeenit ja saivat havainnostaan Nobelin palkinnon vuonna 2004 (3). Kussakin hermosolussa ilmentyy vain yhtä reseptoria, joita on noin 350 erilaista. Samaa reseptoria ilmentävät solut järjestyvät samaan glomerulukseen ja spesifiseen paikkaan hajukorteksilla (KUVA 1). Yksi hajumolekyylillä voi aktivoitua useaa hajureseptoria. Hajuaistimus perustuu eri reseptorien aktivaation yhdistelmiin. Ihminen pystyy erottamaan ja muistamaan jopa 10 000 erilaista hajua (KUVA 2).

Muistin yhteys hajuaistiin

Hajuaistille erityistä on sen suora ja voimakas yhteys muistiin ja tunteisiin. Yhteys välittyy mantelitimakkeen (amygdala) ja hippokampuksen kautta limbiseen järjestelmään (4). Haistaminen ja haistelu (sniffing) aktivoivat vielä omat erilliset aivoalueensa, ja myös sillä on merkitystä, aktivoiko haju vain hajuerhoa vai myös kolmoisherhoa.

Lapsuudesta tuttu tuoksu voi palauttaa vuosien takaiset muistot voimakkaan elävinä mieleen. Ilmiön on kuvannut erityisen hyvin ranskalainen kirjailija Marcel Proust, jonka lapsuudenmuistot laukaisi madeleineleivoksen tuoksu (5). Proustin ilmiölle tyypillisiä ovat hajumuistojen yllättävä, yhtäkkinen ilmeneminen, tuoksuun liittyvä voimakas positiivinen tunne-elämys ja muistojen selkeys (6).

Hajuaistin huononemisen yhteys dementioihin on vahvistunut viime vuosina (7). Hajuaistin puutos ennustaa iäkkäiden kuolleisuutta viiden vuoden kuluessa paremmin kuin syöpä, sydämen vajaatoiminta tai aivoinfarkti (8). Alzheimerin ja Parkinsonin taudissa hajuaistin huononeminen on yksi tyypillisimmistä prodromaali- eli ennako-oireista ja ilmenee yleensä vuosia ennen muita oireita.



KUVA 1. Hajumolekyylin synnyttämän signaalin eteneminen.









Hajuaistin huononemisen mekanismi on epäselvä. Hajukäämi saattaa olla erityisen herkkä neurodegeneratiivisille muutoksille (7). Toinen teoria on vektorihypoteesi, jossa ajatellaan hermosoluja tuhoavien aineiden, kuten ympäristömyrkkujen pääsevän aivoihin hajuepiteelin kautta (1). Hajuaistin tutkiminen mahdollistaa varhaisemman diagnosoinnin ja hoidon sekä auttaa erotusdiagnostiikassa (9).

COVID-19-infektio ja hajuaisti

Ennen omikronmuunnosta COVID-19 infektiioon on raportoitu liittyvän hajuaistin muutoksia jopa yli puolella potilaista, ja anosmiasta tuli patognomoninen eli tyypypoire koronainfektioille (10). Makuaistin häiriöt yhdistyivät usein hajuaistin häiriöön (11). Hajuaistin menetys on tyypillisesti äkillinen, ja siitä toipuminen on nopeaa. Valtaosa hajuaistin menettäneistä toipuu kahden ensimmäisen viikon aikana (11). Tästä huolimatta jopa 7 %:lla potilaista hajuaisti ei ole palautunut vielä vuoden seurannassa (12).

Hajuharhat ja valehajut (fantosmiat) ovat COVID-19-infektioille tyypillisiä (13). Parosmiaa voi esiintyä infektion yhteydessä, mutta usein se kehittyy 1–4 kuukaudessa. Parosmiaa voi esiintyä myös silloin, kun hajuaisti on muuten palautunut tai jopa ainoana hajuaistin häiriönä (13). Tyypillisiä parosmian laukaisijoita ovat kahvi, sipuli ja liha, ja hajuhäiriöitä kuvailaan usein sanoilla mädäntynyt, kemiallinen tai palanut (14). Valtaosa parosmioista on epämiellyttäviä. Tyypillisiä valehajuja ovat ”kemiikaalin haju”, tupakansavu ja bensiini. Parosmia heikentää elämänlaatua merkittävästi (13). Etenevässä kuuden kuukauden seurantatutkimuksessa parosmia ennusti täydellistä toipumista ja valehajut liittyivät huonompaan toipumiseen (11).

Pandemian alussa epäiltiin, että hajuaistin puutos johtuu keskushermoston infektiosta. Belgialainen tutkimusryhmä tutki 85:n COVID-19-infektioon kuolleen potilaan näytteitä (15). Potilaat olivat kuolleet akuutin vaiheen infektion ollessa käynnissä, ja virus

Hajureseptorit	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
Hajumolekyylit																Kuvaus
A 					●											Härski, eltaantunut, hapan
B 		●				●										Makea, yrttinen, puumainen
C 	●			●	●		●			●	●					Härski, eltaantunut, hapan, hikinen
D 		●			●	●										Orvokintuoksuinen, makea, puumainen
E 	●			●	●		●	●		●	●	●				Härski, eltaantunut, hapan, vastenmielinen
F 				●	●		●			●						Makea, appelsiini, ruusu
G 	●			●	●		●	●		●		●			●	Vahamainen, juustoinen, pähkinäinen
H 				●	●		●			●		●				Raikas, ruusu, kukkainen

- A)** Heksaanihappo (kapronihappo, esiintyy mm. vuohenmaidossa)
B) Heksanoli (esiintyy mm. vastaleikatun ruohon tuoksussa)
C) Heptaanihappo
D) Heptanoli
E) Oktaanihappo (kapryylihappo, esiintyy mm. maidossa, kookosöljyssä)
F) Oktanoli
G) Nonaanihappo (pelargonihappo)
H) Nonanoli (esiintyy esim. appelsiineissa)

KUVA 2. Hajumolekyylit voivat aktivoita useampia reseptoreita, ja hajuaistimus syntyy näiden aktivaatioiden yhdistelmästä (39).

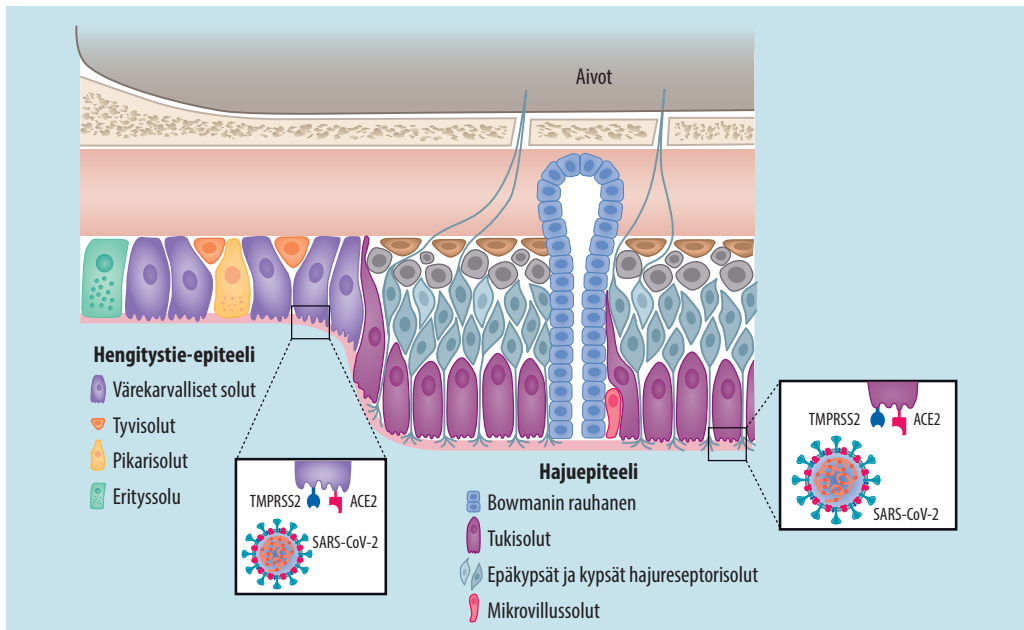
replikoitui potilaiden kudoksissa. Hengitystieepiteelillä värekarvalliset solut olivat viruksen pääasiainen kohde, kun taas hajuepiteelillä infektioituneet solut olivat hermoston tukisoluja, eivät hermosoluja (**KUVA 3**). Potilaiden hajukämeissäkään ei nähty virusta. Hajuhermosolujen toiminnan häiriön arveltiin johtuvan niiden toimintaa säätelevien tukisolujen infektiosta.

Infektioituneita tukisoluja ei kuitenkaan ole kaikkialla hajuepiteelillä, joten sellaisia hajuermosoluja, joiden viereiset tukisolut ovat intakteja, pitäisi olla paljon. COVID-19-infektioille on kuitenkin tyypillistä hajuaistin täydellinen häviäminen. Lisähajua asiaan saatiin, kun hajuepiteelin toimintaa COVID-19-infektiossa tutkittiin hamsterien ja ihmisten geenien ilmentymisen avulla (16). Mielenkiintoiset tulokset osoittivat, että sekä hajureseptorigeenien että muuhun hajuaistimuksen signalointiin liittyvien geenien ilmentyminen romahti infektion myötä. Hajuaistiin liittyvien geenien ilmentyminen ei palautunut yhtä nopeasti kuin resep-

torisolujen muiden geenien tai muiden hajuepiteelin solujen geenien ilmentyminen.

Mullistavammaksi löydöksen tekee se, että samanlainen väheneminen reseptorigeenien ilmentymisessä saatiin aikaan viemällä infektioituneiden hamstereiden inaktivoitua seerumia terveiden hamstereiden hajuepiteelille eli imitoimalla systeemiä tulehdusellisia muutoksia ilman virusta (16). Tukisoluihin vastaavia muutoksia ei havaittu. Tutkimuksessa ei selvitetty, mikä saa hajureseptorien ilmentymisen romahtamaan.

Tutkijat spekuloiivat, että tulokset saattaisivat selittää myös muiden elinten patologisia muutoksia tilanteessa, jossa viruksen infektoimia soluja on vain vähän tai ei ollenkaan, mutta taudin aiheuttamat muutokset ovat laajoja (17). Löydös voisi selittää osin myös tautiin liittyvää parosmiaa – vain osa reseptoreista voi olla pois toiminnasta tai toipuva hermosolu voi alkaa ilmentää jotakin toista reseptoria ja johtaa ylempien aivoalueiden väärinkytentään.



KUVA 3. Hengitystie-epiteelin ja hajuepiteelin rakenne. SARS-CoV-2-virus infektoi pääasiassa värekarvallisia soluja ja hajuepiteelin tukisoluja (40).

Muita syitä huonoon hajuaistiin

Hajuaistin heikkenemisen syitä on arvioitu olevan yli 200, ja niistä tavallisimmat esitetään **TAULUKOSSA** (18). Hajuaisti voi heikentyä pitkäaikaisesti myös muiden kuin koronavirusinfektioiden, esimerkiksi rino-, parainfluenssa- ja Epstein–Barrin virusinfektioiden jälkeen (20). Palautuminen vaihtelee eri lähteiden mukaan 30 %:sta 70 %:iin, ja sen ennustetta huonontavat ikä, heikkenemisen voimakkuus ja kesto (19).

TAULUKKO. Pitkäaikaisen hajuaistin heikkenemisen tavallisimmat syyt. Rinosinuiitti sekä tulehduksen ja pään vamman jälkitila kattavat yli 70 % vastaanotolle tulevien potilaiden hajuaistin heikkenemisen syistä.

Krooninen rinosinuiitti (erityisesti krooninen polypoottinen rinosinuiitti)
 (Virus)tulehduksen jälkitila
 Pään vamman jälkitila
 lääkitys
 Neurologiset syyt (esimerkiksi Alzheimerin tauti, Parkinsonin tauti, aivoverisuonisairaudet, keskushermoston kasvaimet, autoimmuunitaudit)
 Lääkkeet ja toksiinit
 Synnynnäiset syyt
 Kasvaimet
 latrogeeniset syyt
 Idiopaattiset syyt

Tavallisin huonon hajuaistin syy vaihtelee ikäluokan mukaan, mutta kaiken kaikkiaan lähes 30 % hajuaistiongelmasta potilaista sairastaa kroonista rinosinuiittia. Hajuaistin heikkeneminen on kroonisen polypoottisen rinosinuiitin tyypioire, jolloin taustalla on sekä polyyppien aiheuttama rakenteellinen este että eosinofiilinen tulehdus (20). Myös raju väliseinän vinous ja nenän limakalvon turpoaminen flunssan tai allergian yhteydessä voivat heikentää hajuaistia. Nenäontelon kasvaimet ovat harvinaisia, mutta ne voivat tukkoisuuden aiheuttamisen lisäksi vaurioittaa hajukämiä. Kasvaimen aiheuttamia oireita voivat olla toistuva nenäverenvuoto, särky ja toispuolinen nenän tukkoisuus.

Hajuaisti heikkenee iän myötä. Kyselytutkimuksissa hajuaistin häiriöstä kertoi vain pari prosenttia vastaajista. Kun 53–97-vuotiaiden hajuaistia mitattiin, tutkituista 24,5 %:n hajuaisti oli heikentynyt, vaikka vain 9,5 % raportoi siitä itse. Yli 80-vuotiaista 60 %:lla todettiin hajuaistin heikkeneminen. Ikääntymisen myötä hajuepiteeli rappeutuu ja hajukämin tilavuus pienenee (22). Vamman yhteydessä hajurata voi vaurioitua. Erityisesti tajuttomuus, kallolluiden murtumat ja temporaalisesti tai takaraivoon kohdistuvat iskut altistavat vamman

jälkeiselle anosmialle (23). Häiriön vaikeus vaikuttaa ennusteeseen.

Anosmia voi olla myös synnynnäistä. Suurin osa synnynnäisistä anosmioista on isoitoituneita, mutta myös tiettyihin oireyhtymiin liittyy anosmiaa (esimerkiksi Kallmannin ja Turnerin oireyhtymät). Tällöin hajukäämit voivat puuttua kokonaan. Näissä tapauksissa magneettikuvaus voi auttaa diagnosoinnissa. Erilaiset kaasut, metallipölyt ja ilmansaasteet on yhdistetty hajuainin häiriöihin. Tupakansavun on ajateltu toksisena aiheuttavan solukuolemia hajuepiteelillä. Toisaalta tupakoinnin lopettaneiden hajutestitulokset olivat lähes samanlaisia tupakoimattomien verrokkien kanssa, joten tämä vaurio vaikuttaa palautuvalta (21).

Hajuaistin tutkiminen

Hajuaistin luotettava tutkiminen on vaativaa. Potilaan oma käsitys hajuaististaan ei ole aina realistinen, eikä heikkenemisen vaikeutta voida luotettavasti arvioida VAS-asteikoilla tai kyseilytutkimuksilla. Hajuaistin täydellisen puutoksen voi usein selvittää haastattelulla (haistaako tutkittava bensen tai savun), mutta etenkin vanhempien ihmisten huonontunut hajuaisti saattaa jäädä huomaamatta (24).

Kliinisessä työssä hajuastia tutkitaan elämänlaatuselvityllä, psykofyysisellä testauksella ja tietyissä tilanteissa magneettikuvausella. Tutkimusasetelmissä on käytössä myös retrogradisia (suun kautta) menetelmiä, elektrofysiologisia testauksia ja toiminnallista magneettikuvausta (25). Hajuaistia tutkivista elämänlaatuselvityksistä käytetyin on usealle kielelle, ei kuitenkaan suomeksi, validoitu Questionnaire of Olfactory Disorders. Suomessa arviointi tehdään käytännössä vapaalla haastattelulla tai rinosinuiittipotilaille kehitetyllä SNOT-22-mitarilla (Sinonasal Outcome Test).

Psykofyysisessä testauksessa potilas haistaa erilaisia tuttuja tuoksujia, kuten kahvia ja sitruksuhedelmää. Suomessa on tavallisimmin käytössä Sniffin' sticks -hajuntunnistustesti, jossa potilas haistaa kahtatoista eri hajupuikkoa ja valitsee neljästä vastausvaihtoehdosta oikean. Vastaus luokitellaan ikä- ja sukupuolivakioidusti anosmia-, hyposmia- tai normosmialuokkaan. La-

jemmalla versiolla voidaan testata hajukynnystä ja erottelukykä. Hajuharjojen tutkimiseen ei vielä ole testiä kliinisessä käytössä, mutta sellainen on kehitteillä (26). Psykofyysinen testaus edellyttää aikaa ja henkilöresursseja.

Magneettikuvausta suositellaan lähinnä vammautuneille ja epäiltäessä synnynnäistä hajuainin puutosta. Vamman jälkeistä hajuhäiriötä potevista jopa 71 %:lla voidaan havaita muutoksia etuaivolohkossa ja hajukäämin koko voi olla pienentynyt (25). Idiopaattisen hajuhäiriön yhteydessä kuvantamisia ei rutiinimaisesti suositella. Muistisairautta epäiltäessä potilaalla pitäisi olla jokin toinenkin oire, jotta magneettikuvaus olisi kustannustehokas (27). Tyypillinen virustaudin jälkeinen hajuainin heikkeneminen ei yleensä edellytä jatkotutkimuksia.

Mieliala, elämänlaatu ja hajuaisti

Toimiva hajuaisti tuo turvallisuuden tunnetta ja mielihyvää ja on tärkeä sosiaalisessa kommunikaatiossa. Koska maku välittyy suurimmaksi osaksi hajuainin kautta, 70 % anosmiapotilaista ei nauti ruokailusta, ja heillä on todettu niin painon lisääntymistä kuin vähenemistäkin (28). Hajuaistin huononeminen vaimentaa ruuansulatuksen kefaalista vaihetta, jonka vastuulla on eksokriinisen erityksen stimulointi sylkirauhasista, mahalaukusta ja ohutsuoletta, joten se vaikuttaa myös ravintoaineiden imeytymiseen (29).

Kyvyttömyys tunnistaa pilaantunutta ruokaa tai havaita savua tai kaasua aiheuttaa turvotummuuden tunnetta, ja lähes 40 % anosmiapotilaista ilmoittaa joutuneensa tästä syystä vaaralliseen tilanteeseen (30). Mahdolliset omat hajut huolestuttavat ja vaikuttavat sosiaalisiin suhteisiin. Hajuaistittomuus voi aiheuttaa työkyvyttömyyttä, jos kyseessä on esimerkiksi kokki tai pelastaja (30). Noin 30 % anosmiapotilaista kärsii masennuksesta, jonka vaikeus on suorassa yhteydessä hajuainin heikkenemisestä koettuun haittaan (28,31).

Vaikka elämänlaadun ja hajuainin yhteys on ollut tiedossa jo ennen koronaviruspandemiaa, on tiedon määrä lisääntynyt. Esin on tullut aiempaa selvemmin, että hajuainihäiriöiden vaikutukset jokapäiväiseen elämään voivat olla

Ydinasiat

- ▶ Hajuainin heikkenemisen taustalla voi olla infektio, tulehdus, muistisairaus, vamma, mekaaninen este tai ikääntyminen.
- ▶ Koronapandemia on lisännyt ymmärrystä hajuainin vaikutuksesta elämänlaatuun.
- ▶ Ajoissa aloitettu ja pitkään jatkuva hajuharjoittelu parantaa palautumisen ennustetta.

merkittäviä. Noin 9 000 ihmisen kyselytutkimuksessa selvisi, että hajuainin muutosten vaikutuksia on vaikeaa kuvailla muille, ja muut ihmiset vähättelevät usein hajuainin muuttamisen merkitystä, mikä tekee asiasta puhumisen vaikeaksi (32). Potilaat kuvailivat edellä mainittujen muutosten lisäksi esimerkiksi muuttunutta suhdetta ympäristöön ja itseensä, jopa yksinäisyyttä ja yhteydenpuutetta. Esimerkiksi suhde omaan kumppaniin saattoi muuttua kumppanin ominaisuutuksen puuttuessa tai kumppanin ominaisuutuksi oli parosmian myötä muuttunut luotaantyyntäväksi (32).

Miten ohjata potilasta?

Paras näyttö hajuhäiriöiden hoidosta on saatu hajuharjoittelusta (33). Parhaat tulokset on saatu, kun harjoittelu on aloitettu nopeasti häiriön ilmenemisen jälkeen, mutta vastetta on saatu jopa yli vuoden kestäneen anosmian hoidossa (34). Hajuharjoittelu, jossa potilas

TIETOLAATIKKO. Hajuharjoittelu pitkittyneen hajuai-
nihäiriön hoidossa.

Noin 20 % aikuisista kärsii pitkittyneestä hajuainin häiriöstä.

Hajuharjoittelu tulisi aloittaa mahdollisimman aikaisin.

0–3 kk: neljä tuoksua (ruusu, eukalyptus, neilikka, sitruuna), joita haistellaan vuorotellen kymmenen sekunnin ajan kahdesti päivässä

4–6 kk: neljä uutta vapaavalintaista tuoksua, esimerkiksi yrttimausteet, hedelmät, yrttiteet

Nenäglukokortikoidi saattaa parantaa hajuharjoittelun tehoa

haistaa neljää eri hajua vuorotellen 10–20 sekunnin ajan pari kertaa vuorokaudessa ja jossa hajuja vaihdetaan harjoittelun edetessä, on tehokas. Paras tulos saadaan noin 6–9 kuukautta kestäväällä harjoittelulla (**TIETOLAATIKKO**) (35). Hajuharjoittelu on tehokas hoitokeino etenkin virustaudin jälkeisen hajuainin heikkenemisen yhteydessä, mutta myös vammanjälkeisen, idio-
paattisen ja muistisairauteen liittyvän hajuhäiriön hoidossa (33,34,36). Hajuharjoittelu lisää hajuepiteelin elektrofysiologista aktiivisuutta ja harmaan aineen tilavuutta (37).

Satunnaistetuissa tutkimuksissa on saatu lisätehoa yhdistämällä hajuharjoittelu glukokortikoidinenähuuhteluun tai nenäglukokortikoidiin (32,35,36). Pelkästä paikallisesta tai systeemisestä glukokortikoidihoidosta ei sen sijaan ole vakuuttavaa näyttöä kuin kroonisen rinosinuiitin hoidossa. Eri syistä johtuvan hajuainin menetyksen hoidosta muun muassa omega-3:lla ja A-vitamiinilla on saatu alustavaa näyttöä satunnaistamattomista tutkimuksista, mutta hoitosuosituksia näistä ei vielä voida antaa (10). Vertaistuen merkitys on suuri (32).

Uusiakin hoitoja on kehitteillä. Seitsemän potilaan pilottitutkimuksessa, jossa anosmia- ja hyposmiapotilaita hoidettiin ruiskuttamalla hajuepiteelille verihiutalerikastettua plasmaa (platelet rich plasma, PRP), hyposmiapotilaiden hajuaini parani (38). Laajempi tutkimus COVID-potilaiden PRP-ruiskehoidoista on käynnissä. Myös kantasolusiirtojen ja hajuhieron sähköstimulaation vaikutuksia hajuhäiriöihin tutkitaan (10).

Lopuksi

Hajuainin merkitystä ihmiselle on pidetty verrattain vähäisenä. Sen vaikutukset jokapäiväiseen elämään ja mielialaan ovat kuitenkin merkittäviä, joskin usein alitajuisia. Hajuaini kertoo varsinkin iäkkäiden ihmisten nenän toiminnan lisäksi paljon myös keskushermoston toiminnasta. Koronapandemian aikana tutkimustieto hajuainin toiminnasta ja patofysiologiasta on lisääntynyt, ja uusia hoitokeinojakin kehitetään. ■

* * *

Kiitämme dosentti Karin Blomgrenia arvokkaista kommentteista käsikirjoitukseen.

KIRJALLISUUTTA

- Doty RL. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases: is there a common pathological substrate? *Lancet Neurol* 2017;16:478–88.
- Schwob JE. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *Anat Rec* 2002;269:33–49.
- Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell* 1991; 65:175–87.
- Savic I. Imaging of brain activation by odorants in humans. *Curr Opin Neurobiol* 2002;12:455–61.
- Bartolomei F, Lagarde S, Médina Villalon S, ym. The “Proust phenomenon”: odor-evoked autobiographical memories triggered by direct amygdala stimulation in human. *Cortex*. 2017;90:173–5.
- Saive AL, Royet JP, Plailly J. A review on the neural bases of episodic odor memory: from laboratory-based to autobiographical approaches. *Front Behav Neurosci* 2014;8:240.
- Marin C, Vilas D, Langdon C, ym. Olfactory dysfunction in neurodegenerative diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2018; 18:1–19.
- Pinto JM, Wroblewski KE, Kern DW, ym. Olfactory dysfunction predicts 5-year mortality in older adults. *PLOS ONE* 2014;9:e107541.
- Dintica CS, Marseglia A, Rizzuto D, ym. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology* 2019;92:E700–9.
- Karamali K, Elliott M, Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;30:19.
- Teama AA, Salem OM, Team M, ym. Patterns and clinical outcomes of olfactory and gustatory disorders in six months: prospective study of 1031 COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol* 2022;43:103259.
- Boscolo-Rizzo P, Hummel T, Hopkins C, ym. High prevalence of long-term olfactory, gustatory, and chemesthesis dysfunction in post-COVID-19 patients: a matched case-control study with one-year follow-up using a comprehensive psychophysical evaluation. *Rhinology* 2021;59:517–27.
- Lerner DK, Garvey KL, Arrighi-Allisan AE, ym. Clinical features of parosmia associated with covid-19 infection. *Laryngoscope* 2022;132:633–9.
- Parker JK, Methven L, Pellegrino R, ym. Emerging pattern of post-COVID-19 parosmia and its effect on food perception. *Foods* 2022;11:967.
- Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, ym. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell* 2021;184:5932–49.e15.
- Zazhytska M, Kodra A, Hoagland DA, ym. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. *Cell* 2022;185:1052–64.e12.
- Thakur KT, Miller EH, Glendinning MD, ym. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/ New York Presbyterian Hospital. *Brain* 2021;144:2696–708.
- Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, ym. Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinology* 2016;56:1–30.
- Rombaux P, Mouraux A, Bertrand B, ym. Olfactory function and olfactory bulb volume in patients with postinfectious olfactory loss. *Laryngoscope* 2006; 116:436–9.
- Ahmed OG, Rowan NR. Olfactory dysfunction and chronic rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2020;40:223–32.
- Murphy C, Schubert CR, Cruickshanks KJ, ym. Prevalence of olfactory impairment in older adults. *JAMA* 2002;288:2307–12.
- Wang J, Eslinger PJ, Smith MB, ym. Functional magnetic resonance imaging study of human olfaction and normal aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:510–4.
- Renzi G, Carboni A, Gasparini G, ym. Taste and olfactory disturbances after upper and middle third facial fractures: a preliminary study. *Ann Plast Surg* 2002; 48:355–8.
- Philpott CM, Wolstenholme CR, Goodenough PC, ym. Comparison of subjective perception with objective measurement of olfaction. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:488–90.
- Saltagi AK, Saltagi MZ, Nag AK, ym. Diagnosis of anosmia and hyposmia: a systematic review. *Allergy Rhinol* 2021;12:21526567211026568.
- Liu DT, Welge-Lüssen A, Besser G, ym. Assessment of odor hedonic perception: the Sniffin’ sticks parosmia test (SSParoT). *Sci Rep* 2020;10:18019.
- Hoekman PK, Houlton JJ, Seiden AM. The utility of magnetic resonance imaging in the diagnostic evaluation of idiopathic olfactory loss. *Laryngoscope* 2014;124:365–8.
- Croy I, Nordin S, Hummel T. Olfactory disorders and quality of life—an updated review. *Chem Senses* 2014;39:185–94.
- Zafra MA, Molina F, Puerto A. The neural/cephalic phase reflexes in the physiology of nutrition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006;30:1032–44.
- Kim DH, Kim SW, Hwang SH, ym. Prognosis of olfactory dysfunction according to etiology and timing of treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;156:371–7.
- Tchekmedyan R, Lundberg M, Buchheit KM, ym. Loss of smell in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease impacts mental health and quality of life. *Clin Exp Allergy*, julkaistu verkossa 3.5.2022. DOI: 10.1111/cea.14157.
- Watson DLB, Campbell M, Hopkins C, ym. Altered smell and taste: anosmia, parosmia and the impact of long Covid-19. *PLOS ONE* 2021;16:e0256998.
- Pekala K, Chandra RK, Turner JH. Efficacy of olfactory training in patients with olfactory loss: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:299–307.
- Kattar N, Do TM, Unis GD, ym. Olfactory training for postviral olfactory dysfunction: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164:244–54.
- Yuan F, Huang T, Wei Y, ym. Steroids and olfactory training for postviral olfactory dysfunction: a systematic review. *Front Neurosci* 2021;15:916.
- Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, ym. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55:17–26.
- Hummel T, Stupka G, Haehner A, ym. Olfactory training changes electrophysiological responses at the level of the olfactory epithelium. *Rhinology* 2018;56:330–5.
- Yan CH, Mundy DC, Patel ZM. The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: a pilot study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020; 5:187–93.
- Malnic B, Hirono J, Sato T, ym. Combinatorial receptor codes for odors. *Cell* 1999;96:713–23.
- Fodoulan L, Tuberosa J, Rossier D, ym. SARS-CoV-2 Receptors and entry genes are expressed in the human olfactory neuroepithelium and brain. *iScience* 2020; 23:101839.

ANNINA LYLY, LT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

Helsingin yliopisto, HUS, korvaklinikka ja iho- ja allergiasairaala

JOHANNA WIKSTÉN, LKT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri

Helsingin yliopisto, HUS, korvaklinikka

MARIE LUNDBERG, LKT, korva-, nenä- ja kurkkutautien erikoislääkäri, klininen opettaja

Helsingin yliopisto, HUS, korvaklinikka
Brigham and Women’s Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Yhdysvallat

VASTUUTOIMITTAJA

Seppo Meri

SIDONNAISUUDET

Annina Lyly: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Viatrix, Novartis, Sanofi)

Johanna Wikstén: Ei sidonnaisuuksia

Marie Lundberg: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Sanofi, Chordate LTD, Smith+Nephew), apuraha (Finska läkaresällskapet, Korvatautien tutkimussäätiö, Suomen Allergia- ja Immunologiyhdistys, Mjölbolsta stiftelsen)