



후각 장애를 위한 후각 훈련

김성동 · 조규섭

부산대학교 의과대학 이비인후과학교실

Olfactory Training for Olfactory Dysfunction

Sung-Dong Kim, Kyu-Sup Cho

Department of Otorhinolaryngology and Biomedical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

ABSTRACT

Olfactory dysfunction is a difficult clinical problem affecting 3%–20% of the general population. In particular, from 2019, there has been an increase in the number of patients with olfactory dysfunction due to coronavirus disease. The etiologies of olfactory dysfunction are virus-induced upper respiratory tract infection, head trauma, neurodegenerative disease, sinus disease and aging, and there are few proven treatment options yet. For treatment, surgical procedure can be considered when there are correctable lesions, and systemic steroids can be tried first. However, recently there has been a growing interest in relatively safe and sustainable olfactory training. This review summarizes recent studies reporting the effects and outcomes of olfactory training in patients with olfactory dysfunction.

KEY WORDS: Smell; Anosmia; Olfaction disorder; Rehabilitation; Treatment.

서론

후각 저하와 무후각증과 같은 후각 장애는 전체 인구의 약 20%가량이 겪는 장애라고 알려져 있다.¹⁾ 후각 장애는 장애가 생기는 원인에 따라 크게 2가지로 나누어 진다. 감각신경성 후각 저하는 후각신경이나 중추신경의 기능 이상으로 야기되며, 전도성 후각 장애는 물리적으로 냄새 입자가 이동하는 통로의 폐색으로 유발된다. 전자의 경우 바이러스에 의한 상기도 감염, 두부 외상이 대표적이며 그 외, 알츠하이머나 파킨슨병과 같은 퇴행성 질환, 독성물질의 노출과 내분비 질환, 선천성 질환 등이 원인이 될 수 있다. 후자의 경우 비강이나 부비동종

양이나 알레르기 비염 등이 대표적이다.^{2,3)} 지속적인 산업화로 인해 교통사고나 산업재해가 증가하여 후각 장애의 유병률은 증가하는 추세였으며, 2019년 12월부터 시작된 코로나 바이러스감염증-19(COVID-19)의 증상 중 하나로 후각 장애가 생기면서 그 유병률은 더욱 증가하고 있다.^{4,5)}

후각 장애에 대한 표준 치료는 합의점(consensus)에 기초한 가이드 라인이 없어 명확히 정립되어 있지 않지만, 임상적으로 약물치료가 널리 시행되고 있으며 대표적인 약물로는 전신 및 국소 부신피질호르몬제, 비타민 B, theophyllin, zinc 등이다.⁶⁻⁹⁾ 특히 전신 부신피질호르몬제 치료로 시행하였을 때 후각 장애 환자의 약 20%에서 증상이 호전되었다고 보

Received: May 19, 2022 / Revised: June 8, 2022 / Accepted: June 14, 2022

Corresponding author: Kyu-Sup Cho, Department of Otorhinolaryngology and Biomedical Research Institute, Pusan National University School of Medicine, Pusan National University Hospital, Busan 49241, Korea

Tel: +82-51-240-7824, Fax: +82-51-246-8668, E-mail: choks@pusan.ac.kr

Copyright © 2022. The Busan, Ulsan, Gyeongnam Branch of Korean Society of Otolaryngology-Head and Neck Surgery.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고되었다.¹⁰⁾ 하지만 약물치료는 당뇨와 같은 기저질환이 있는 경우 사용에 제한이 있으며 장기간 치료가 힘들다는 단점이 있다. 2009년 Hummel 등은 후각 신경계가 지속적인 훈련을 하였을 때 후각 기능이 향상될 수 있다는 후각 신경의 가소성을 주장하였으며, 상기도 감염과 외상 그리고 다양한 원인에 의한 후각 장애 환자 40명을 대상으로 4가지 후각원을 이용한 후각 훈련을 시행하여 그 효과를 처음으로 보고하였다.¹⁾ 후각 훈련의 기전에 대해서 다양한 가설들이 보고되고 있으나 아직까지 명확히 규명된 바는 없으며, 그 이후로 후각 훈련의 효과에 대해서도 다양한 연구들이 보고되었지만 훈련에 대한 단일화된 방법이 정립이 되어 있지 않고, 사회문화적 환경이나, 후각 훈련의 기간, 사용하는 향의 종류에 따라서 다양한 결과들이 보고되었다.

본 종설에서는 현재까지 보고된 후각 훈련에 대한 문헌들을 정리하여 기술하고자 한다.

본론

후각 훈련의 방법

후각 훈련을 할 때 기본적으로 4가지 향을 사용하게 된다. Hummel 등은 phenyl ethyl alcohol(rose), eucalyptol-(eucalyptus), citronellal(lemon), eugenol(cloves)과 같이 4개의 향을 사용했는데, 이는 Henning이 보고한 일차 향(primary odor)과 기본 향 분류(basic odor categories)에

의한 여섯 가지 향의 카테고리에서 썩은 냄새, 탄 냄새를 제외한 꽃 향, 과일 향, 향신료, 수지 향을 참고한 것이다.^{1,11)} 그러나 Hummel 등이 사용한 후각원은 서양의 문화적 선호도만 반영되어 있어 동양인에게 친숙하지 않은 향들이 포함되어 있다. 국내에서는 한국인에 익숙한 후각원을 이용한 연구들도 보고되었으며, 연구마다 차이가 있으나 계피, 레몬, 오렌지, 커피, 장미, 복숭아, 페퍼민트가 후각 훈련에 사용된 대표적인 후각원들이다.¹²⁻¹⁴⁾ 후각 훈련의 방법도 연구마다 차이가 있으나 대부분의 연구는 각각의 향을 10-30초의 간격을 두고 10초씩 맡게 되고, 하루 2회씩 최소 3개월간 시행을 하였다. 후각 훈련을 얼마나 오래 지속해야 하는가에 대해서도 명확히 확립된 바가 없지만, 훈련을 오래 할수록 그 효과가 크다는 보고가 있으며¹⁵⁾ 임상적으로 3개월 이상 지속하도록 권유하고 있다.

후각 훈련의 효과

후각 훈련은 상기도 감염, 외상, 퇴행성 질환, 노화 등과 같이 후각신경이나 중추신경의 기능 저하로 야기되는 감각신경성 후각 저하 환자를 대상으로 시행하게 된다(Table 1). 후각 훈련의 효과는 TDI(threshold-discrimination-identification) 점수로 평가를 하게 되고 평균 5.5점 이상의 상승을 보이게 되며, 25%-30% 정도의 환자에서 효과가 있다고 보고된다.^{16,17)} 국내에서는 사용한 향의 종류와 병행한 치료의 유무에 따라 차이가 있으나 40%-90%에서 후각 훈련의 효과가 있다

Table 1. Overview of the studies

Study	Authors	Etiology of olfactory dysfunction	Number of patients	Length of training	Results (%)
1	Hummel et al. (2009) ¹⁾	Postinfectious, posttraumatic, idiopathic	56	12 weeks	>6 TDI score: training (30%)
2	Fleiner et al. (2012) ²⁵⁾	Sinonasal, postinfectious, posttraumatic, idiopathic	46	35 weeks	>6 TDI score: training+topical steroid (33%)
3	Konstantinidis et al. (2013) ²⁰⁾	Postinfectious, posttraumatic	119	16 weeks	>6 TDI score: training (postinfectious 68%, posttraumatic 33%)
4	Damm et al. (2014) ³⁰⁾	Postinfectious	144	16 weeks	High concentration training (63%), low concentration training (19%)
5	Geißer et al. (2014) ²⁴⁾	Postinfectious	39	32 weeks	>6 TDI score: training (56%)
6	Schriever et al. (2014) ²¹⁾	Aging	91	12 weeks	No significant results
7	Jung et al. (2019) ¹⁸⁾	Postinfectious, posttraumatic, idiopathic	134	12 weeks	>6 TDI score: training+topical steroid (55.2%)
8	Choi et al. (2021) ¹²⁾	Postinfectious	104	12 weeks	Significance results in TDI score compare to no training group

TDI: threshold-discrimination-identification.

고 보고되었다.^{12-14,18)}

역치, 인지, 식별 검사로 구성된 후각 검사 중 역치는 주로 말초성 병변을, 인지 및 식별은 중추성 기능을 반영한다고 알려져 있다.^{19,20)} 특히 후각 훈련의 결과를 보면 역치, 인지, 식별 인자 중에 인지와 식별이 유의하게 증가되었고 이로 인한 TDI 점수의 유의한 증가로 이어졌으나, 일부 국내 연구에서는 역치와 인지에서만 유의한 결과를 보고하였다.^{12,16)}

상기도 감염과 외상, 퇴행성 뇌질환에서 호전 정도의 차이가 있으나 후각 훈련의 효과가 있다고 보고되고 있으며 노화로 인한 후각 상실의 경우 유의한 결과를 얻지 못했다는 보고가 있다.²¹⁾ 하지만 최근 한 연구에서 50세 이상, 노화로 인한 후각 상실 환자 91명을 대상으로 무작위 배정 후 하루에 2번씩 5개월간 후각 훈련을 시행하였을 때, 후각 훈련군에서 TDI 점수가 유의하게 상승하였으며, 뿐만 아니라 인지기능과 우울증 척도 또한 유의하게 개선되었음을 보고하였다.²²⁾ 특히 노화로 인한 후각 장애의 치료에 있어 지속적인 후각 훈련은 노인들의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 비용 효율적이고 간단한 방법임을 강조하였다. 그 외에도 후각 훈련이 치매 환자의 인지 기능개선에도 긍정적인 효과가 있다는 보고가 있다.²³⁾

후각 훈련의 효과와 관련된 인자들

후각 훈련을 함에 있어 결과에 미치는 다양한 인자가 있으며 후각 장애의 원인, 후각 장애의 기간, 후각 훈련 향의 종류와 선호도, 비강 스프레이의 병용 유무, 연령, 성별, 후각 훈련 향의 강도, 순응도, 초기 증상의 중등도 등이 훈련의 효과와 관련된 대표적인 인자들이다.

후각 장애의 원인

후각 장애를 유발한 원인에 따라 후각 훈련의 결과는 상이할 수 있다. 먼저 상기도 감염과 외상 후 발생한 후각 저하는 후각 훈련의 유의미한 결과가 보고되었으며,^{1,20,24-27)} 특히 후각 훈련의 효과가 functional magnetic resonance imaging(MRI)을 이용한 영상학적 변화와 유의미한 상관관계가 있다는 보고도 있다.²⁵⁾ 국내에서도 상기도 감염 후 후각 저하 환자를 대상으로 시행한 연구에서 유의미한 결과를 보고하였으며,¹²⁾ 또 다른 연구에서도 상기도 감염 후 후각 저하 환자의 67.1%, 외상 후 후각 저하 환자의 33.3%에서 유의한 결과를 보고하였다.¹⁸⁾ 퇴행성 질환인 파킨슨병에서도 상기도 감염이나 외상 후와 같이 후각 훈련 뒤 유의미한 효과가 보고되었으나,^{28,29)} 노화로 인한 후각 장애에서는 후각 훈련의 효과가 연구자마다 상이하였다.^{21,22)}

후각 장애의 기간

일반적으로 후각의 저하가 생기고 치료를 빨리 할수록 예후가 좋다고 알려져 있다. Konstantinidis 등은 상기도 감염 후 치료 시작까지 기간이 짧을수록 호전율이 높다고 보고하였으며, 특히 Damm 등은 그 기간이 12개월 이내에 시작할수록 좋은 결과로 이어진다고 보고하였다.^{20,30)} 하지만 기간에 따른 치료 결과의 유의한 차이가 없으며 치료 시작까지 1년 이상 걸린 환자들에서도 50%의 호전율을 보였다는 보고도 있다.¹⁸⁾

후각 훈련 향의 종류와 선호도

후각 훈련에 사용하는 향의 종류에 대해서도 명확한 가이드라인이 없으며, 대부분의 보고들이 서양의 문화적 선호도가 반영된 향을 사용하였기 때문에 한국인에게 익숙하지 않은 향들도 존재한다. 국내에서는 한국인에게 상대적으로 익숙한 향을 이용한 후각 훈련을 하기 위한 노력이 있었고, 특히 한국형 시약으로 후각 훈련을 시행한 한 연구에서 훈련 전·후의 후각 검사에서 유의한 호전 소견을 보고하였다.¹⁴⁾ 또한 상기도 감염 후 후각 저하 환자에서 한국인에게 익숙한 향을 이용하여 후각 훈련을 시행하였을 때도 역치와 인지, TDI 점수의 유의한 상승이 있음을 보고하였다.¹²⁾

후각 훈련에 사용한 향에 대한 주관적인 선호도가 결과에 영향을 미친다는 보고도 있었는데, 총 8가지 향 중에 선호하는 향 3개와 선호하지 않는 향 3개를 이용하여 후각 저하 환자를 대상으로 3개월간 후각 훈련을 시행하였고, 결론적으로 선호군에서는 TDI 점수, 역치, 인지, 식별 및 VAS(visual analogue scale) 점수 모두 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, 비선호군에서는 후각 검사상 유의한 차이를 보이지 않았으며 유일하게 VAS 점수만 유의한 차이를 보였다.¹³⁾

비강 스프레이 병용

비강 스프레이는 국소용 부신피질호르몬제제로 비염이나 만성 부비동염에서 주로 사용한다. 후각 저하 환자에서 국소용 부신피질호르몬제제를 치료 약물로서 사용하였을 때, 그 효과에 대해서는 논란이 있지만 유의미한 결과를 얻을 수 없다는 보고들이 있어 부정적이다.^{8,31)} 그러나 Fleiner 등은 후각 훈련과 국소용 부신피질호르몬제제를 병행하였을 때 후각 훈련을 단독으로 시행하였을 때보다 TDI 점수가 유의미하게 높았으며, 특히 식별과 인지 점수가 호전되어 인지 검사만 호전된 후각 훈련 단독 군보다 치료적 이득이 있다고 보고하였다.²⁵⁾ 국내에서도 역치와 인지 및 식별이 호전되었으나 특히 인지와 식별 점수가 더 크게 호전된 유사한 결과가 보고된 바

있다.¹⁸⁾ 또한 budesonide를 이용한 비강 세척의 효과를 보고한 한 연구에서, 후각 저하 환자에서 후각 훈련을 단독으로 시행한 군에 비해 budesonide 비강 세척을 후각 훈련과 병행하였을 때 치료적 이득이 유의하게 크다고 보고하였다.³²⁾

그 외 미치는 인자들(농도, 성별, 연령, 훈련에 대한 순응도, 초기 증상의 중등도)

성별과 연령에 따른 후각 훈련의 효과에 대해서는 호전율이 유의미한 차이가 없다는 보고와^{21,24,25)} 성별과 연령에 따라 차이가 있다는 보고가 있는데,¹⁸⁾ 원인별로 분석하였을 때 상기도 감염에서는 연령별로 유의한 차이가 없었으나 두부외상 후 호전율에서는 여성이 유의하게 높았으며 30, 40대보다 50-60대에서 더 높은 호전율을 보고하였다. 그 외에 후각 훈련을 할 때 저농도보다 고농도로 할수록 결과가 더 좋다는 보고도 있다.³⁰⁾

Fornazieri 등은 훈련 후 3개월까지는 88%의 순응도를 보이는 반면, 3개월부터 6개월까지는 감소하여 56%까지 순응도가 떨어지며, 후각 훈련을 꾸준히 오랜 시간 동안 유지하는 것이 훈련의 긍정적인 효과를 위한 중요한 인자라고 주장하였다.³³⁾ 최근에는 후각 훈련의 순응도를 높이기 위한 후각 훈련용 공을 개발하여 이용하거나, 후각 훈련을 관리해 주는 애플리케이션도 개발되어 소개되고 있다.³⁴⁾

초기 증상의 중등도와 관련하여 증상이 심할수록 호전율이 높다는 연구가 있는 반면,¹²⁾ 훈련의 결과에 유의미한 영향을 미치지 않는다는 상반되는 보고도 있어¹⁶⁾ 초기 증상의 중등도가 훈련의 결과에 미치는 영향에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

후각 훈련 효과 평가의 한계점

후각 저하에 대한 치료 반응을 평가할 때 주로 환자의 주관적인 감각에 의존하는 검사를 사용하므로, 이에 대한 점수의 호전과 관련된 보고들이 있으나, 이러한 결과가 통계적 차이에 국한할 수 있으며 실제 환자들의 증상의 호전에 대한 객관적 평가는 어려울 수 있다. 또한 치료를 하지 않더라도 자연 회복이 될 수 있으며 특히 상기도 감염 후 후각 저하의 경우 1/3에서 자연 회복이 되는데, 실제 치료 효과와 자연 회복 사이의 감별이 어려운 점도 있다. 또한 환자들의 사회문화적 환경이 다양하고, 후각 훈련에 대한 단일화된 방법이나 검사 키트 등도 정립이 되어 있지 않다는 점도 결과 해석에 주의가 필요한 부분이라 생각된다.

결론

최근 급증한 COVID-19 환자의 43%-62%에서 후각 저하가 동반되면서³⁵⁾ 후각 장애의 치료에 대한 관심이 증가한 것이 사실이다. 후각 장애의 치료에 있어 후각 훈련은 약물이나 수술적 치료처럼 효과가 크지 않다. 하지만 안전하고 비용효율적이라는 장점을 가지고 있으며, 단독 또는 병행 치료로서 유의한 치료적 효과가 있음을 알 수 있다. 후각 훈련은 치료로 인한 부작용을 최소화하면서 장기간 유지할 수 있으며, 평소 익숙한 향들로 지속적인 훈련을 하였을 때 좋은 결과를 기대할 수 있을 것이다. 향후 후각 훈련의 기전과 영향을 미치는 인자들에 대한 심도 있는 연구와, 6개월에서 1년 이상 장기간 동안 더 많은 환자를 대상으로 한 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 가까운 미래에는 다양한 환자 친화적인 훈련 키트와, 매일 시행해야 하는 훈련의 특성을 고려하여 순응도를 높일 수 있는 유용한 보조적인 주변기구나 프로그램이 개발되기를 기대한다.

Acknowledgements

Not applicable.

Funding Information

This work was supported by the year 2022 clinical research grant from Pusan National University Hospital.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Sung-Dong Kim, <https://orcid.org/0000-0002-8436-5722>

Kyu-Sup Cho, <https://orcid.org/0000-0002-4381-6996>

Author Contribution

Conceptualization: Kim SD, Cho, KS.

Investigation: Kim SD.

Writing - original draft: Kim SD.

Writing - review & editing: Kim SD, Cho, KS.

Ethics Approval

Not applicable.

References

1. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope* 2009; 119(3):496-9.
2. Lee JE. Olfaction and Alzheimer disease. *J Rhinol* 2017;24(1):1-7.
3. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8(6):329-39.
4. Upadhyay UD, Holbrook EH. Olfactory loss as a result of toxic exposure. *Otolaryngol Clin North Am* 2004;37(6):1185-207.
5. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Horoi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(8):2251-61.
6. Schriever VA, Merkonidis C, Gupta N, Hummel C, Hummel T. Treatment of smell loss with systemic methylprednisolone. *Rhinology* 2012;50(3):284-9.
7. Henkin RI, Velicu I, Schmidt L. An open-label controlled trial of theophylline for treatment of patients with hyposmia. *Am J Med Sci* 2009;337(6):396-406.
8. Heilmann S, Just T, Göktas O, Hauswald B, Hüttenbrink KB, Hummel T. Effects of systemic or topical administration of corticosteroids and vitamin B in patients with olfactory loss. *Laryngorhinootologie* 2004;83(11):729-34.
9. Lyckholm L, Hedding SP, Parker G, Coyne PJ, Ramakrishnan V, Smith TJ, et al. A randomized, placebo controlled trial of oral zinc for chemotherapy-related taste and smell disorders. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2012;26(2):111-4.
10. Choi SH, Kim ST, Park HM, Moon KH, Jung JH, Cha HE. Analysis of characteristics and steroid effects in olfactory dysfunction patients. *J Rhinol* 2016;23(1):39-43.
11. Henning H. *Der geruch*. Leipzig, Germany: Johann Ambrosius Barth; 1916.
12. Choi BY, Jeong H, Noh H, Park JY, Cho JH, Kim JK. Effects of olfactory training in patients with postinfectious olfactory dysfunction. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2021;14(1):88-92.
13. Kim DY, Ha JH, Lee JH, Kim HJ, Park DY. Comparing the effectiveness of olfactory training, according as type and preference of odorant. *J Rhinol* 2019;26(2):92-8.
14. Kim BG, Kim BY, Shin JH, Kim SW, Kim SW. The effect of olfactory training using Korean version odorants: a preliminary study. *Korean J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;61(10):522-7.
15. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Constantinidis J. Long term effects of olfactory training in patients with post-infectious olfactory loss. *Rhinology* 2016; 54(2):170-5.
16. 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(3):299-307.
17. Sorokowska A, Drechsler E, Karwowski M, Hummel T. Effects of olfactory training: a meta-analysis. *Rhinology* 2017;55(1):17-26.
18. Jung YD, Kim DS, Kang BJ, Shin SH, Ye MK. The effects of olfactory training with intranasal corticosteroid spray in Korean patients with olfactory dysfunction. *J Rhinol* 2019;26(2):106-12.
19. Hedner M, Larsson M, Arnold N, Zucco GM, Hummel T. Cognitive factors in odor detection, odor discrimination, and odor identification tasks. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010;32(10):1062-7.
20. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *Laryngoscope* 2013;123(12):E85-90.
21. Schriever VA, Lehmann S, Prange J, Hummel T. Preventing olfactory deterioration: olfactory training may be of help in older people. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62(2):384-6.
22. Birte-Antina W, Ilona C, Antje H, Thomas H. Olfactory training with older people. *Int J Geriatr Psychiatry*

- 2018;33(1):212-20.
23. Cha H, Kim S, Seo MS, Kim HS. Effects of olfactory stimulation on cognitive function and behavior problems in older adults with dementia: a systematic literature review. *Geriatr Nurs* 2021;42(5):1210-7.
 24. Geißler K, Reimann H, Gudziol H, Bitter T, Guntinas-Lichius O. Olfactory training for patients with olfactory loss after upper respiratory tract infections. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(6):1557-62.
 25. Fleiner F, Lau L, Göktas Ö. Active olfactory training for the treatment of smelling disorders. *Ear Nose Throat J* 2012;91(5):198-203.
 26. Borromeo S, Gomez-Calero C, Molina E, Fernández-Huete J, Martínez-Monge N, Toledano Muñoz A, et al. Objective assessment of a new olfactory rehabilitation approach in adults with olfactory impairments using functional magnetic resonance (fMRI). In: Pons JL, Torricelli D, Pajaro M, editors. *Converging clinical and engineering research on neurorehabilitation*. Berlin, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2013. p. 381-4.
 27. Kollndorfer K, Kowalczyk K, Hoche E, Mueller CA, Pollak M, Trattnig S, et al. Recovery of olfactory function induces neuroplasticity effects in patients with smell loss. *Neural Plast* 2014;2014:140419.
 28. Knudsen K, Flensburg Damholdt M, Mouridsen K, Borghammer P. Olfactory function in Parkinson's disease: effects of training. *Acta Neurol Scand* 2015; 132(6):395-400.
 29. Haehner A, Tosch C, Wolz M, Klingelhoefer L, Fauser M, Storch A, et al. Olfactory training in patients with Parkinson's disease. *PLOS ONE* 2013;8(4):e61680.
 30. Damm M, Pikart LK, Reimann H, Burkert S, Göktas Ö, Haxel B, et al. Olfactory training is helpful in post-infectious olfactory loss: a randomized, controlled, multicenter study. *Laryngoscope* 2014;124(4):826-31.
 31. Blomqvist EH, Lundblad L, Bergstedt H, Stjärne P. Placebo-controlled, randomized, double-blind study evaluating the efficacy of fluticasone propionate nasal spray for the treatment of patients with hyposmia/anosmia. *Acta Oto-Laryngol* 2003;123(7):862-8.
 32. Nguyen TP, Patel ZM. Budesonide irrigation with olfactory training improves outcomes compared with olfactory training alone in patients with olfactory loss. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8(9):977-81.
 33. Fornazieri MA, Garcia ECD, Lopes NMD, Miyazawa INI, Silva GS, Monteiro RS, et al. Adherence and efficacy of olfactory training as a treatment for persistent olfactory loss. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34(2):238-48.
 34. Saatci O, Altundag A, Duz OA, Hummel T. Olfactory training ball improves adherence and olfactory outcomes in post-infectious olfactory dysfunction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020;277(7):2125-32.
 35. Aziz M, Goyal H, Haghbin H, Lee-Smith WM, Gajendran M, Perisetti A. The association of "loss of smell" to COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Sci* 2021;361(2):216-25.