

นิพนธ์ต้นฉบับ

Original Article

การประเมินการรับกลิ่นในผู้ป่วยโควิด 19 ที่อาการไม่รุนแรง

Assessment of smell dysfunction in mild symptomatic COVID-19 patients

นันท์นภัส ประดุดecha¹Nannaphat Pradutdecha¹กัญจน์ ภักดีสงคราม²Gun Bhakisongkhram²จิริยุพา แฝ้วพลสง²Jirayupa Paewponsong²¹สำนักงานป้องกันควบคุมโรคที่ 9 นครราชสีมา¹Office of Disease Prevention and Control,

กรมควบคุมโรค

Region 9 Nakhon Ratchasima,

Department of Disease Control

²โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี²Suranaree University of Technology Hospital

จังหวัดนครราชสีมา

Nakhon Ratchasima

DOI: 10.14456/dcj.2024.3

Received: May 8, 2023 | Revised: October 28, 2023 | Accepted: November 9, 2023

บทคัดย่อ

การวิจัยกึ่งทดลองนี้ศึกษาอุบัติการณ์การรับกลิ่นลดลง ระยะเวลาการฟื้นตัวของ การรับกลิ่น และปัจจัยที่มี ผลต่อการสูญเสียการรับกลิ่นในผู้ป่วยโควิด 19 ที่อาการไม่รุนแรง ที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย เทคโนโลยีสุรนารี ช่วงเมษายน ถึง กรกฎาคม 2564 จำนวน 125 ราย พบว่ามีผู้ป่วยโควิด 19 มีการรับกลิ่นลดลง ร้อยละ 49.6 และทดสอบการดมกลิ่นด้วยสาร phenyl ethyl alcohol (PEA) พบการดมกลิ่นลดลง ร้อยละ 60.8 ผู้ป่วยโควิด 19 มีความเสี่ยงของการสูญเสียการรับกลิ่นเพิ่มขึ้น 6.2 เท่าของคนที่ไม่ได้ติดเชื้อ (95% CI: 2.4-16.3) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด 19 มีระยะสูญเสียการรับกลิ่นเฉลี่ย 6.1 วัน (median=5 days, 95% CI: 5.1-7.1 days, min-max=1-21 days) และการรับกลิ่นลดลงส่วนใหญ่ตามหลังอาการเจ็บป่วยอื่นๆ เฉลี่ย 2.9 วัน (median=2 days, 95% CI: 1.9-3.7 days, min-max=-2-13 days) ปัจจัยที่มีผลต่อการดมกลิ่นลดลงในผู้ป่วยโควิด 19 ได้แก่ เพศชาย ($p=0.004$) การสูบบุหรี่ ($p=0.040$) ดังนั้น การสูญเสียการรับกลิ่นจากการติดเชื้อโควิด 19 จึงเป็นอาการ ที่พบได้สูง ช่วยในการช่วยวินิจฉัยโรคได้ และสามารถฟื้นตัวได้เอง

ติดต่อผู้พิมพ์: นันท์นภัส ประดุดecha

อีเมล: peacephile@hotmail.com

Abstract

This quasi-experimental study aimed to estimate the incidence, recovery period, and to identify factors associated to smell dysfunction in 125 mild symptomatic COVID-19 patients hospitalized at Suranaree University of Technology Hospital from April to July 2021. It was found that 49.6% of the COVID-19 patients reported smell loss. Olfactory assessment using phenyl ethyl alcohol (PEA) indicated smell dysfunction in 60.8% of the patients. Patients with COVID-19 were 6.2 times more likely to have smell dysfunction (95% CI 2.4-16.3). The mean duration of smell loss was 6.1 days (median 5 days, 95% CI 5.1-7.1 days,

min-max: 1–21 days), which mostly followed other symptoms by 2.9 days (median 2 days, 95% CI 1.9–3.7 days, min-max: –2–13 days). The risk of smell dysfunction in COVID-19 patients were being male ($p=0.004$) and smoking ($p=0.040$). Therefore, the olfactory dysfunction resulting from a COVID-19 infection is a common symptom, playing a significant role in diagnosis and exhibiting the potential for self-remission in diseases.

Correspondence: Nannaphat Pradutdecha

E-mail: peaceophile@hotmail.com

คำสำคัญ

การรับกลิ่น, การทดสอบการดมกลิ่น, โควิด 19

Keywords

smell, olfactory test, COVID-19

บทนำ

การระบาดของโรคติดเชื้อไวรัสโคโรนา 2019 หรือโรคโควิด 19 (coronavirus disease 2019; COVID-19)⁽¹⁾ เกิดจากเชื้อไวรัสซาร์ส-โควี-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome–Coronavirus-2; SARS-CoV-2) ซึ่งได้แพร่กระจายอย่างรวดเร็วไปทั่วโลก ทำให้ผู้ติดเชื้อเกิดโรคทางเดินหายใจเฉียบพลันรุนแรง และเสียชีวิตเป็นจำนวนมาก โรคโควิด 19 เริ่มอุบัติขึ้นจากประเทศจีน ตั้งแต่ธันวาคม 2562 จนถึงปัจจุบัน รายงานอาการของผู้ที่ได้รับเชื้อโควิด 19 จากการสำรวจทั่วโลก พบว่า 1 ใน 3 ของผู้ป่วยไม่มีอาการ⁽²⁾ ในขณะที่รายงานจากประเทศจีน และกลุ่มประเทศในทวีปยุโรป พบว่า ผู้ที่ได้รับเชื้อมีอาการไม่ชัดเจน เช่น ไข้ ไอ เสมหะมาก เหนื่อยเพลีย หายใจลำบาก ปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ การรับรส ผิดปกติ เจ็บคอ ปวดศีรษะ คัดจมูก หนาวสั่น คลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว และเจ็บหน้าอก เป็นต้น^(3–5)

การสูญเสียการรับกลิ่นภายหลังการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจส่วนบนจากเชื้อไวรัส พบว่าเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้สูญเสียการรับกลิ่นในผู้ใหญ่มากถึงร้อยละ 40⁽⁶⁾ ในสถานการณ์การระบาดของโรคติดเชื้อโควิด 19 พบการรายงานว่ามีผู้ติดเชื้อหลายรายที่มีการสูญเสียการรับกลิ่น หรือการได้กลิ่นลดลงในหลายประเทศ มีการแนะนำให้ใช้อาการการรับกลิ่นลดลงเฉียบพลันเป็นข้อหนึ่งในการคัดกรองผู้ป่วยที่สงสัยการติดเชื้อโควิด 19 โดยเฉพาะในรายที่ไม่เคยมีโรคทางเดินหายใจส่วนบน เช่น ภูมิแพ้จมูก จมูกและไซนัสอักเสบทั้งเฉียบพลันและ

เรื้อรังมาก่อน^(7–8)

ในการสำรวจข้อมูลการรับกลิ่นของผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคโควิด 19 ส่วนใหญ่จะเป็นการตอบแบบสอบถาม มีทั้งการสัมภาษณ์ การดึงข้อมูลจากเวชระเบียนหรือบันทึกทางการแพทย์ขณะนอนโรงพยาบาล การสอบถามทางโทรศัพท์ และการตอบแบบสอบถามด้วยตัวเอง พบว่ามีการรับกลิ่นลดลงร้อยละ 3.2–85.6^(5, 9–10) ข้อมูลที่ได้จากการตอบแบบสอบถามย่อมมีอคติในข้อมูลที่ได้มา ทั้งจากปัญหาการลืม (recall bias) การเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้ามาศึกษา และการขาดความใส่ใจในอาการของตนเอง โดยเฉพาะในรายที่ไม่ได้สูญเสียการรับกลิ่นโดยสมบูรณ์ การศึกษาก่อนหน้า พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่สูญเสียการรับกลิ่นไปนั้น สามารถกลับมาได้กลิ่นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากเริ่มมีอาการ^(11–12)

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหาอุบัติการณ์ของการเกิดการสูญเสียการรับกลิ่นจากการติดเชื้อโควิด 19 ในผู้ป่วยที่อาการไม่รุนแรง ระยะเวลาการฟื้นตัวของ การรับกลิ่น และศึกษาปัจจัยที่มีความสัมพันธ์กับการสูญเสียการได้กลิ่น

วัสดุและวิธีการศึกษา

การวิจัยกึ่งทดลองนี้ศึกษาในช่วงเมษายน–กรกฎาคม 2564 ในผู้ป่วยที่ตรวจพบเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 โดยวิธี PCR จากการป้ายหลังโพรงจมูกและคอ ของผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสนามของ

โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารีที่มีอาการไม่วิกฤติ กับอาสาสมัครปกติเข้าร่วมทดสอบการดมกลิ่น เกณฑ์คัดออก ได้แก่ ผู้ที่ไม่สามารถให้ความร่วมมือในการทดสอบการดมกลิ่น ใส่เครื่องช่วยพยุงการหายใจ โรคทางระบบประสาทหรือจิตเวช เคยรักษาผ่าตัดหรือได้รับการฉายแสงบริเวณฐานกะโหลกของศีรษะหรือจมูก ไม่ได้อยู่ระหว่างศัลยกรรมเกี่ยวกับจมูก ผู้ที่มีปัญหาการรับกลิ่นอยู่เดิม และมีประวัติแพ้สารเคมีทางการสูดดม

ขนาดตัวอย่าง จากการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยที่ทดสอบการดมกลิ่นในผู้ป่วยโควิด 19 เทียบกับประชากรปกติของ Hornuss D และคณะ⁽¹³⁾ พบว่าผู้ป่วยโควิด 19 มีการสูญเสียการได้กลิ่นร้อยละ 80 ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีการได้กลิ่นอยู่ในเกณฑ์ลดลงร้อยละ 27 เมื่อแทนค่าในสูตรขนาดตัวอย่างเพื่อเปรียบเทียบค่าสัดส่วน 2 กลุ่ม $n =$ จำนวนตัวอย่างของแต่ละกลุ่ม

$$= \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

โดย $P_1 = 0.80$, $P_2 = 0.27$ ที่ระดับนัยสำคัญ (α) 5% และความผิดพลาดชนิดที่ 2 (Type-II error) 10% ดังนั้น $n \sim 19$ คน คาดการณ์ว่าในการศึกษาครั้งนี้จะมี drop-out ประมาณร้อยละ 30 จากการคำนวณขนาดตัวอย่าง ประชากรจะต้องมีกลุ่มตัวอย่างกลุ่มละ ไม่น้อยกว่า 25 คน สำหรับการศึกษา เก็บข้อมูลผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการไม่วิกฤติ กับอาสาสมัครปกติเข้าร่วมทดสอบการดมกลิ่น จำนวน 125 และ 30 คน ตามลำดับ

การเก็บข้อมูล ผู้วิจัยสอบถามผ่านไลน์ส่วนบุคคลที่ผู้ป่วยให้ไว้ผ่านมือถือประจำหอผู้ป่วย โรงพยาบาลสนาม โดยสอบถามถึงปัญหาการรับกลิ่น และสอบถามความสนใจต่อการทดสอบการดมกลิ่น เมื่อผู้ป่วยยินยอมเข้าร่วมการวิจัย ผู้วิจัยจะเตรียมอุปกรณ์และสวมชุดป้องกัน (personal protective equipment: PPE) ระดับ 3 เข้าไปในห้องผู้ป่วยเพื่อทดสอบการดมกลิ่น นอกจากนี้การเก็บข้อมูลผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว น้ำหนักตัว ส่วนสูง ความรุนแรงของโรคโควิด 19 (ตามแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษาผู้ป่วยโควิด 19⁽¹⁴⁾) อาการต่าง ๆ ที่มีรายวัน และแบบสอบถาม

ผู้ป่วยโควิด 19 ใช้ข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์ และโทรสอบถามผู้ป่วยที่ 1 เดือนนับจากวันที่เริ่มนอนโรงพยาบาลเพื่อสอบถามอาการ

วิธีการทดสอบการดมกลิ่น ในผู้ป่วยก่อนกลับบ้าน (ช่วงวันที่ 10–14 ของการนอนโรงพยาบาล)

1. การทดสอบระดับการดมกลิ่นจะใช้สาร phenyl ethyl alcohol (PEA) ซึ่งมีกลิ่นคล้ายกุหลาบสามารถใช้กระตุ้นเซลล์ประสาทรับกลิ่นที่เส้นประสาทคู่ที่ 1 (olfactory nerve) แต่กระตุ้นเส้นประสาทคู่ที่ 5 (trigeminal nerve) ได้น้อย⁽¹⁵⁾ ชุดทดสอบ PEA ที่ใช้จะมีความเข้มข้นต่างกัน 16 ระดับ⁽¹⁶⁾ เริ่มจากความเข้มข้นร้อยละ 4 เจือจางด้วย light mineral oil (propylene glycol) ในอัตราส่วน 1:2 ไปเรื่อย ๆ จนได้ความเข้มข้น 16 ระดับ โดยขวดที่ 1 จะมีความเข้มข้นมากที่สุดในการทดสอบผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกปิดตาด้วย surgical mask การทดสอบใช้ก้านสำลีจุ่ม แท่งหนึ่งจุ่มสารละลายที่ความเข้มข้นใดก็ได้ อีกแท่งหนึ่งจุ่มตัวทำละลายที่ไม่มีกลิ่น หลังจากให้ดม ถ้าผู้เข้าร่วมวิจัยตอบผิดให้ทดสอบด้วยแท่งที่มีความเข้มข้นมากขึ้น จนกว่าผู้เข้าร่วมวิจัยจะเลือกถูกสองครั้ง ถือเป็น first turning point หลังจากนั้นให้ทดสอบด้วยแท่งที่มีความเข้มข้นต่ำลง จนกว่าจะไม่สามารถเลือกอันที่ถูกได้ ถือเป็น second turning point กลับมาทดสอบด้วยแท่งที่มีความเข้มข้นมากขึ้นอีกครั้ง ทำซ้ำจนได้ระดับความเข้มข้นต่ำสุดที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้กลิ่น

2. การทดสอบจำแนกกลิ่น 5 กลิ่น ชุดทดสอบเลือกใช้กลิ่นที่คนไทยคุ้นเคย^(17–19) ได้แก่ กาแฟ แอมโมเนีย มะพร้าว ส้ม และกล้วย ที่มีความเข้มข้นสูง (suprathreshold concentration) ซึ่งจะเป็นการวัดว่าผู้ป่วยสามารถได้กลิ่น จำแนก และบอกชื่อกลิ่นได้ถูกหรือไม่

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูปวิเคราะห์ ได้แก่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่ามัธยฐาน ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ช่วงความเชื่อมั่น 95% วิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างตัวแปรต่าง ๆ กับการสูญเสียการได้กลิ่น ด้วยสถิติ Chi-squared test กำหนดนัยสำคัญทางสถิติที่ 0.05

จริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ ได้รับการอนุมัติจาก คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี เลขที่ EC-64-76 ข้อมูลทั้งหมดของผู้ป่วย เป็นความลับ นำเสนอข้อมูลและสรุปการวิจัยเป็นภาพรวม ไม่สามารถระบุตัวตนของอาสาสมัครได้

ผลการศึกษา

โครงการวิจัยนี้ได้ศึกษาในผู้ป่วยโควิด 19 ที่อาการไม่รุนแรง สามารถเก็บรวบรวมข้อมูลได้สมบูรณ์ 125 ราย ในขณะที่อาสาสมัครกลุ่มควบคุมที่ได้ทดสอบการ ตมกลืนมีเพียง 30 ราย เป็นผลจากการระบาดระลอกที่สาม ของประเทศไทย ซึ่งเริ่มมีผู้ป่วยโควิด 19 ที่ไม่ทราบแหล่ง การติดเชื้อมากขึ้น เพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัครที่เข้า ร่วมวิจัยนี้จึงสามารถทดสอบการตมกลืนได้เฉพาะในช่วงต้น

ของการศึกษาเท่านั้น ลักษณะข้อมูลพื้นฐานของประชากรที่ ศึกษาแสดงดังตารางที่ 1 ช่วงของการศึกษาวิจัยขณะนั้น รัฐบาลยังมีนโยบายให้ผู้ติดเชื้อโควิด 19 เข้ากักกันตัวที่โรง พยาบาลสนามทุกราย โดยจังหวัดนครราชสีมา นโยบายรับ ผู้ป่วยที่มีภูมิลำเนาหรือมีญาติอยู่ในจังหวัดนครราชสีมา เข้า มารักษา จึงทำให้ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลสนาม ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารีมาจากหลาย พื้นที่ โดยเฉพาะกรุงเทพฯและปริมณฑล นอกจากนี้การ ระบาดของกลุ่มคนงานก่อสร้างในเขตเมืองนครราชสีมาที่ ย้ายงานมาจากเขตก่อสร้างในกรุงเทพฯ ที่ปิดตัวลงจากการ ระบาดครั้งใหญ่ ทำให้มีผู้ป่วยโควิด 19 เพศชายมากกว่าเพศ หญิง อาสาสมัครที่ศึกษาทั้งสองกลุ่มที่สูบบุหรี่เป็นเพศชาย ทั้งหมด และโรคประจำตัวที่พบบ่อยที่สุดของทั้งสองกลุ่ม คือ ภูมิแพ้จมูก

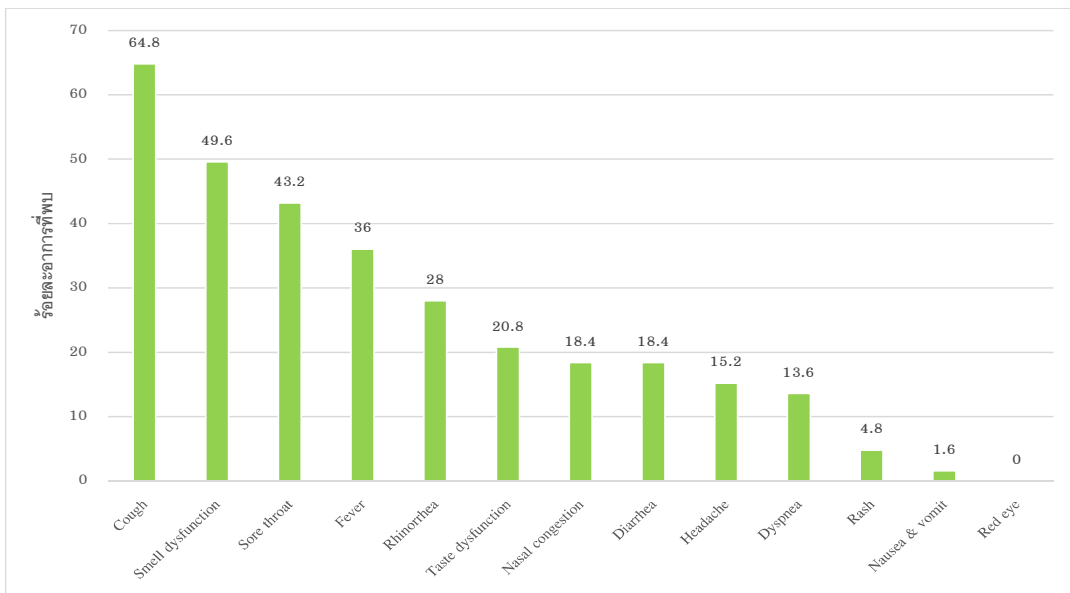
ตารางที่ 1 ข้อมูลส่วนบุคคลของผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีอาการไม่รุนแรง และกลุ่มเปรียบเทียบ

Table 1 General characteristics of mild symptomatic COVID-19 patients and comparison group

ข้อมูลส่วนบุคคล	ผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19 (n=125) จำนวน (ร้อยละ)	กลุ่มเปรียบเทียบ (n=30) จำนวน (ร้อยละ)
เพศ		
- ชาย	71 (56.8)	12 (40.0)
- หญิง	54 (43.2)	18 (60.0)
อายุ (ปี) (mean±SD, min-max)	35.4±11.1, 18-62	30.8±7.9, 19-48
สูบบุหรี่	24 (19.2)	5 (16.7)
โรคประจำตัว		
- ภูมิแพ้จมูก	9 (7.2)	2 (6.7)
- ไส้สอกเสบ	1 (0.8)	
- หอบหืด	1 (0.8)	
- เบาหวาน	3 (2.4)	
- ความดันโลหิตสูง	5 (4.0)	
- ไขมันในเลือดสูง	2 (1.6)	
- มะเร็ง เช่น มะเร็งเต้านม, มะเร็งทวารหนัก	2 (1.6)	
- วัณโรคปอด	1 (0.8)	
- โรคซึมเศร้า	1 (0.8)	
BMI (mean±SD, min-max)	24.3±5.3, 15.4-46.3	
ความรุนแรงของโรคติดเชื้อโควิด 19		
- ไม่มีอาการ	15 (12.0)	
- อาการเล็กน้อย	85 (68.0)	
- ปอดอักเสบไม่รุนแรง	24 (19.2)	
- ปอดอักเสบรุนแรง	1 (0.8)	

ตามแนวทางเวชปฏิบัติการวินิจฉัย ดูแลรักษา ผู้ป่วยโควิด 19 ซึ่งใช้ภาพรังสีทรวงอกร่วมในการวินิจฉัย พบว่าความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยโควิด 19 ที่ศึกษา ส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อย (ร้อยละ 68.0) รองลงมา คือ ไม่มีอาการ (ร้อยละ 12.0) ปอดอักเสบไม่รุนแรง (ร้อยละ 1.6) และปอดอักเสบรุนแรง (ร้อยละ 0.8) ตามลำดับ อาการที่พบได้บ่อยในผู้ติดเชื้อโควิด 19 ได้แก่ ไอ (ร้อยละ 64.8) การได้รับกลิ่นน้อยลง (ร้อยละ 49.6)

เจ็บคอ (ร้อยละ 43.2) และอื่น ๆ ดังแสดงในภาพที่ 1 ซึ่งจะเห็นได้ว่าการติดเชื้อโควิด 19 ช่วงที่มีการระบาดของสายพันธุ์อัลฟาและเดลตานั้น ไม่พบอาการตาแดงเลย จากการศึกษางานวิจัยนี้มีผู้ป่วยที่ทราบประวัติสัมผัส ผู้ติดเชื้อโควิด 19 ที่แน่นอนเพียง 28 ราย (ร้อยละ 22.4) พบว่าค่าเฉลี่ยของระยะฟักตัวของโรคนี้ ประมาณ 6.2 วัน (95% CI: 4.5–7.5 days, min–max=2–14 days)



ภาพที่ 1 อาการที่พบได้ในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19

Figure 1 Symptoms in COVID-19 patients

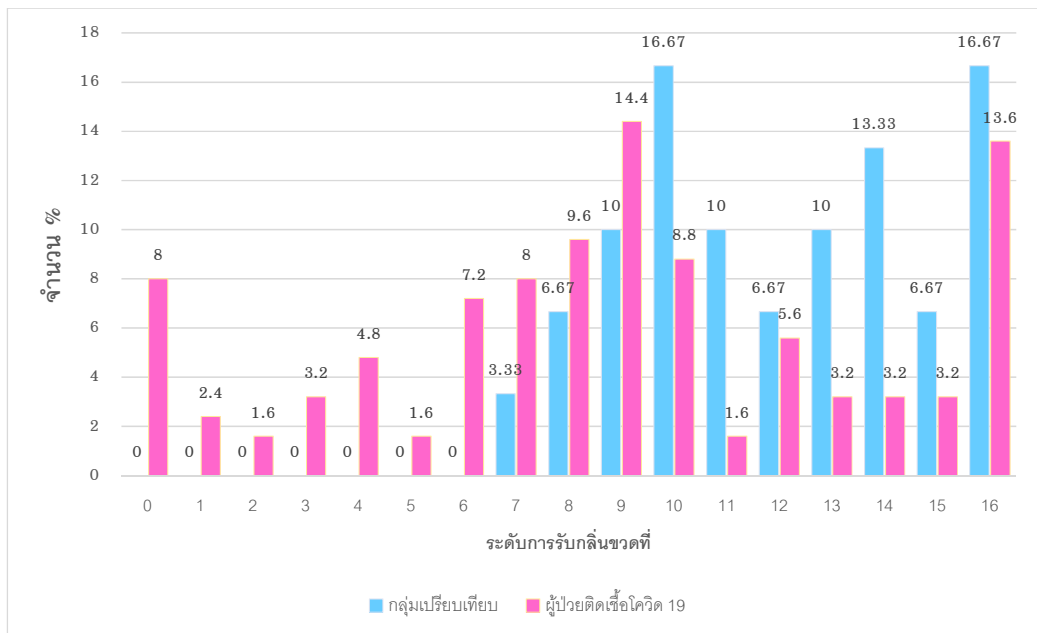
ผู้ป่วยที่ติดเชื้อโควิด 19 ที่มีการรับกลิ่นลดลงมี 62 ราย (ร้อยละ 49.6) พบว่ามีระยะสูญเสียการรับกลิ่นเฉลี่ย 6.1 วัน (median=5 days, 95% CI: 5.1–7.1 days, min–max=1–21 days) และการรับกลิ่นลดลงส่วนใหญ่พบตามหลังอาการเจ็บป่วยอื่นๆ 2.86 วัน (median=2 days, 95% CI: 1.9–3.7 days, min–max=–2–13 days) โดยมีผู้ป่วยเพียงรายเดียวเท่านั้นที่การรับกลิ่นลดลงสองวันก่อนจะมีอาการเจ็บป่วยอื่นๆ ในขณะที่ 24 ราย (ร้อยละ 19.2) มีอาการรับกลิ่นลดลงพร้อมกับอาการอื่น ๆ และ 100 ราย (ร้อยละ 80.0) มีอาการรับกลิ่นลดลงภายหลังอาการอื่นๆ จากงานวิจัยนี้

ยังพบว่ามี 22 ราย (ร้อยละ 17.6) ที่มีการรับกลิ่นลดลงโดยที่ไม่มีอาการคัดจมูกหรือน้ำมูกไหล และมี 5 ราย (ร้อยละ 4.0) ที่มีการรับกลิ่นลดลงเพียงอาการเดียว

การทดสอบระดับการดมกลิ่นที่ทดสอบด้วยสาร PEA ในผู้ป่วยโควิด 19 พบว่ามีค่ามัธยฐานระดับการรับกลิ่นอยู่ที่ขวดที่ 9 (mean=8.7, 95% CI: 7.9–9.6) ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีค่ามัธยฐานระดับการรับกลิ่นอยู่ที่ขวดที่ 12 (mean=12.1, 95% CI: 11.0–13.1, SD=2.8) การลดลงของการได้กลิ่นในผู้ป่วยโควิด 19 เมื่อใช้ระดับการดมกลิ่นที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับขวดที่ 9 (–1 SD ของกลุ่มควบคุม) มี 76 ราย (ร้อยละ 60.8) และ

เมื่อใช้ระดับการดมกลิ่นที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับขวดที่ 6 (-2 SD ของกลุ่มควบคุม) มี 36 ราย (ร้อยละ 28.8) การกระจายของระดับการดมกลิ่นที่ทดสอบด้วยสาร PEA แสดงดังภาพที่ 2 จากการศึกษา เมื่อใช้ระดับการดมกลิ่นที่ต่ำกว่าหรือเท่ากับขวดที่ 9 เป็นจุดตัดระดับการดมกลิ่นที่ลดลง พบว่าผู้ป่วยโควิด 19 มีความเสี่ยงของการสูญเสียการรับกลิ่นเพิ่มขึ้น 6.2 เท่าของคนที่ไม่ติดเชื้อ (95% CI: 2.37–16.27, $p < 0.005$) นอกจากนี้ ปัจจัยที่มีความ

สัมพันธ์กับการรับกลิ่นลดลงในผู้ป่วยโควิด 19 ได้แก่ เพศชาย ($p=0.004$) การสูบบุหรี่ ($p=0.040$) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโควิด 19 ที่มีปัจจัย เช่น อายุมากกว่า 45 ปี ($p=0.528$) ดัชนีมวลกายมากกว่าเท่ากับ 25 ($p=0.773$) หรือมีปอดอักเสบทั้งไม่รุนแรงและรุนแรง ($p=0.143$) ในการรับกลิ่นลดลง ดังแสดงในตารางที่ 2



ภาพที่ 2 การกระจายของระดับการทดสอบการดมกลิ่นด้วยสาร PEA ในผู้ป่วยโควิด 19 กับอาสาสมัครกลุ่มเปรียบเทียบ

Figure 2 Distribution of smell threshold from olfactory assessment using PEA among COVID-19 patients and comparison group

ตารางที่ 2 ผลการวิเคราะห์ปัจจัยที่ทำให้การได้กลิ่นลดลงในผู้ป่วยโควิด 19

Table 2 Analysis of factors associated with olfactory dysfunction in COVID-19 patients

ปัจจัย	Crude OR	95% CI	p-value
เพศชาย	2.9	1.4–6.2	0.004
อายุมากกว่า 45 ปี	1.4	0.5–3.5	0.530
ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก/ม ²	0.9	0.4–1.9	0.770
การสูบบุหรี่	2.9	1.0–8.5	0.040
ปอดอักเสบทั้งไม่รุนแรงและรุนแรง	0.5	0.2–1.3	0.150

การทดสอบจำแนกกลิ่น 5 กลิ่น ได้แก่ กาแฟ เคมีมากที่สุด คือ กาแฟ ส้ม แอมโมเนีย กล้วยหอม และมะพร้าว ตามลำดับ ดังแสดงในตารางที่ 3

สูง (suprathreshold concentration) พบว่ากลิ่นที่คนคุ้น

ตารางที่ 3 ร้อยละการจำแนกกลิ่น 5 กลิ่นถูกต้อง และกลิ่นที่ผู้ทดสอบทายเมื่อตอบผิด

Table 3 Percentage of COVID-19 patients who reported correct smell identification and name list of incorrect smells identified

กลิ่น	ผู้ป่วยที่ติดเชื้อ โควิด 19 (ร้อยละ)	กลุ่ม เปรียบเทียบ (ร้อยละ)	กลิ่นที่ตอบผิด (ร้อยละ)
กาแฟ	80.8	93.3	ช็อกโกแลต (9.0) ไอโอดีน (0.6) เฉาก๊วย (0.6)
ส้ม	73.6	66.7	ผลไม้รวม (2.5) องุ่น (1.3) สตรอว์เบอร์รี่ (1.3)
แอมโมเนีย	48.0	60.0	แอลกอฮอล์ (10.3) น้ำยาซักผ้าขาว (ไฮเตอร์) (0.6)
กล้วยหอม	35.2	43.3	ขนม (6.7) นมแมว (3.2) สลัด (1.9)
มะพร้าว	16.8	30.0	วานิลลา (28.4) ขนมไทย (9.0) กะทิ (5.8)

วิจารณ์

งานวิจัยนี้ทำการศึกษาในผู้ป่วยโควิด 19 ช่วงเมษายน-กรกฎาคม 2564 อยู่ในช่วงการระบาดระลอกที่สาม (ตั้งแต่เดือนเมษายน ถึง มิถุนายน 2564) ซึ่งเป็นการระบาดของสายพันธุ์แอลฟา ก่อนขึ้นการระบาดระลอกที่สี่ ซึ่งเป็นการระบาดระลอกใหญ่ที่สุดในประเทศไทยโดยสายพันธุ์เดลตา (ตั้งแต่เดือนกรกฎาคม-ธันวาคม 2564)⁽²⁰⁾

การแพร่กระจายเชื้อโควิด 19 เป็นการติดเชื้อผ่านระบบทางเดินหายใจ โดยการแพร่กระจายอาจเกิดจากการแพร่โดยตรงทางละออง (droplet transmission) ที่ผู้ป่วยโควิด 19 ไอหรือจามออกมาแล้วเข้าสู่เยื่อจมูก เยื่อบุจมูก หรือเยื่อบุตาของผู้สัมผัสใกล้ชิด (ในระยะ 1 เมตร) หรือการแพร่ทางอ้อมโดยการสัมผัส (contact transmission) คือ การสัมผัสสิ่งของที่ที่มีเชื้อไวรัสติดอยู่ (fomite)⁽²¹⁾ การเข้าสู่เซลล์ในร่างกายมนุษย์ของเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 ใช้โปรตีนตรงส่วนหนาม (spike protein) บนผิวของไวรัสจับกับโปรตีน angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) บนผิวของเซลล์เยื่อบุในทางเดินหายใจมนุษย์⁽²²⁾ ตัวรับ ACE2 แสดงมากที่เยื่อบุโพรงจมูก (nasal epithelial cells)⁽²³⁾ โดยพบมากในเซลล์ที่ทำหน้าที่หลั่งเมือก (goblet cells)⁽²⁴⁾ และเซลล์เยื่อบุที่มีซี

เลีย (ciliated cells)⁽²⁵⁾ และพบการแสดงออกร่วมกัน (co-expression) ของ ACE2 และ transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ช่วยไวรัสในการเข้าสู่เซลล์มนุษย์อย่างมากที่โพรงจมูก ถึงแม้จะไม่พบการแสดงออกของยีน ACE2 ที่บริเวณเซลล์ประสาทรับกลิ่น (olfactory epithelium) แต่กลับพบว่าเซลล์พุงประสาทรับกลิ่น (olfactory sustentacular cell) ซึ่งทำหน้าที่ช่วยเหลือในการทำงาน และส่งสารอาหารให้เซลล์ประสาทรับกลิ่นนั้น มีการแสดงออกของโปรตีน ACE2 และ TMPRSS2 ร่วมกันด้วย⁽²⁶⁾ จึงเกิดการอักเสบรอบ ๆ เซลล์ประสาทรับกลิ่นเป็นผลให้ผู้ติดเชื้อไวรัส SARS-CoV-2 มีการได้กลิ่นลดลง แม้ว่าเซลล์ประสาทรับกลิ่นจะไม่ได้ติดเชื้อไวรัสโดยตรง ดังที่พบได้จากงานวิจัยนี้ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยที่มีการรับกลิ่นลดลงนั้น ร้อยละ 17.6 โดยที่ไม่มีอาการคัดจมูกหรือน้ำมูกไหลร่วมด้วย บ่งชี้ว่าเป็นการสูญเสียการรับกลิ่นที่เกิดจากการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทรับกลิ่น (sensorineural olfactory loss) สามารถเกิดขึ้นได้ แต่เกิดขึ้นน้อยกว่าการสูญเสียการรับกลิ่นที่เกิดจากการอุดตันของทางเดินกลิ่น (conductive olfactory loss) ซึ่งเป็นผลจากการบวมของผนังโพรงจมูกหรือการเพิ่มการสร้างน้ำมูกมากขึ้นของ goblet cells จนทำให้ลมหายใจไม่สามารถขึ้นไปถึงโพรงจมูกส่วนบน

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การรับกลิ่นลดลงส่วนใหญ่จะเกิดตามหลังอาการอื่น ๆ (ร้อยละ 26.7-65.4) หรือเกิดขึ้นพร้อมกับอาการอื่น ๆ (ร้อยละ 22.8)^(5, 27) มีเพียงส่วนน้อยที่จะมีการรับกลิ่นลดลงก่อนอาการอื่น ๆ (ร้อยละ 11.8-18.1)^(5, 28) กรณีการรับกลิ่นลดลงโดยที่ไม่มีอาการคัดจมูกหรือน้ำมูกไหลพบได้ ร้อยละ 9.1⁽²⁸⁾ และการรับกลิ่นผิดปกติเพียงอย่างเดียวพบได้ร้อยละ 3⁽²⁷⁾ ระยะเวลาสูญเสียการรับกลิ่นจากการศึกษาก่อนหน้านี้เฉลี่ยอยู่ที่ 7-9.5 วัน^(12, 27-28) โดยอาจใช้เวลานานถึง 21-28 วันจึงกลับมาได้กลิ่นปกติ⁽²⁹⁻³⁰⁾ จะเห็นได้ว่ากระบวนการอักเสบต่อเซลล์รับกลิ่นนั้นเกิดเพียงรอบ ๆ เซลล์ไม่ได้ทำให้เกิดการบาดเจ็บที่เซลล์รับกลิ่นโดยตรง และถาวร จึงทำให้การรับกลิ่นนั้นยังคงกลับมาปกติได้ เช่นเดียวกับที่พบในการศึกษานี้ซึ่งมีระยะสูญเสียการรับกลิ่นเฉลี่ย 6.1 วัน (median 5 days, min-max=1-21 days)

การทดสอบการดมกลิ่นในงานวิจัยก่อนหน้านี้ ซึ่งทดสอบการดมกลิ่นในผู้ป่วยโควิด 19 ด้วยวิธีมาตรฐาน เช่น University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)⁽³¹⁾, Connecticut Chemosensory Clinical Research Center test (CCCRC test)⁽²⁸⁾ และ sniffin' sticks test^(13, 32) พบการได้กลิ่นลดลงในผู้ป่วยติดเชื้อโควิด 19 มากถึงร้อยละ 71.4-98.3 นอกจากนี้ การศึกษาก่อนหน้านี้ไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความรุนแรงของโรคกับการได้กลิ่นที่ลดลง แต่กลับพบว่าการสูญเสียการรับกลิ่นสัมพันธ์กับอายุน้อย⁽³⁰⁾ และอาการป่วยที่ไม่รุนแรง⁽³³⁾ เป็นที่น่าสังเกตว่าความรุนแรงของโรค เช่น การติดเชื้อที่ปอดสัมพันธ์กับอายุที่เยอะขึ้น⁽³⁴⁾ จึงอาจเป็นเหตุผลอธิบายงานวิจัยนี้ได้ว่าอายุ และความรุนแรงของโรค ที่มากขึ้นนั้น ไม่สัมพันธ์กับการสูญเสียการรับกลิ่น ซึ่งแตกต่างกับในกรณีไม่ติดเชื้อโควิด 19 ที่พบว่าการรับกลิ่นลดลงสัมพันธ์กับอายุที่มากขึ้น^(18, 35) ผลจากการวิเคราะห์ของงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อการสูญเสียการรับกลิ่น พบว่าเพศที่แตกต่างกันไม่มีผลต่อการสูญเสียการได้กลิ่นเมื่อติดเชื้อโควิด 19⁽¹⁰⁾ นอกจากนี้ การศึกษาของ Spinato และคณะ⁽²⁷⁾ พบว่าเพศ กลุ่มอายุ การสูบบุหรี่ หรือโรคประจำตัวเกี่ยวกับ

จมูก (เช่น ภูมิแพ้จมูก ไส้สillot) ไม่มีผลต่อความรุนแรงของการสูญเสียการดมกลิ่น เช่นเดียวกับการฟื้นตัวของการรับกลิ่น

องค์การอนามัยโลกคาดการณ์ว่า ระยะฟักตัวหลังติดเชื้อโควิด 19 อยู่ในช่วง 2-14 วัน⁽³⁶⁾ โดยผลจากการวิเคราะห์ของงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ศึกษาการระบาดตั้งแต่การระบาดของสายพันธุ์แอลฟา เบต้า เดลตา และโอไมครอน⁽³⁷⁾ พบว่าระยะฟักตัวหลังติดเชื้อโควิด 19 เฉลี่ย 6.57 วัน (95% CI: 6.3-6.9, min-max=1.80-18.87 วัน) ซึ่งพบคล้ายกับการศึกษาที่พบค่าเฉลี่ยของระยะฟักตัวของโรค 6.2 วัน (95% CI: 4.5-7.5 days, min-max=2-14 days) ส่วนใหญ่ผู้ติดเชื้อโควิด 19 จะมีอาการเล็กน้อยร้อยละ 19.3-80 ปอดอักเสบไม่รุนแรง และปอดอักเสบรุนแรงพบได้ร้อยละ 15-30 และ 5-12^(31, 38) ในขณะที่ผู้ที่ติดเชื้อแล้วไม่มีอาการพบได้ร้อยละ 1.6-56.5⁽³⁹⁾ ซึ่งคล้ายกับการศึกษานี้ ที่พบว่าผู้ป่วยโควิด 19 มีความรุนแรงของโรคเป็นการเจ็บป่วยเล็กน้อย ไม่มีอาการ ปอดอักเสบไม่รุนแรง และปอดอักเสบรุนแรง (ร้อยละ 68, 12, 1.6 และ 0.8 ตามลำดับ)

การจำแนกกลิ่นในการศึกษาวิจัยก่อนหน้านี้ของประเทศไทยใช้วัตถุบิจริงในการทดสอบ⁽¹⁸⁾ เช่น น้ำปลา กะเทียม ส้ม กลัวย น้ำส้มสายชู น้ำอบ มะพร้าว ตะไคร้ สบู่ แอมโมเนีย เป็นต้น แต่การวิจัยนี้ใช้กลิ่นที่ใช้ในการผสมอาหารเป็นวัตถุทดสอบเพื่อให้ได้มาตรฐานในการทดสอบทุกครั้ง แต่กลิ่นอาจเพี้ยนจากวัตถุบิจริง หรือความเข้มข้นของกลิ่นต่ำกว่าวัตถุบิจริงจึงส่งผลต่อการจำแนกกลิ่นจากงานวิจัยนี้มีเพียงกลิ่นกาแฟ และกลิ่นส้มที่ผู้ถูกทดสอบสามารถจำแนกกลิ่นได้มากกว่าร้อยละ 70 และยังพบว่าการจำแนกกลิ่นได้ถูกต้องยังขึ้นกับประสบการณ์การได้กลิ่นในอดีตด้วย

สรุป

การสูญเสียการรับกลิ่นจากการติดเชื้อโควิด 19 เป็นอาการที่พบได้สูง จึงใช้ในการช่วยวินิจฉัยโรคได้แม้ว่าส่วนใหญ่การรับกลิ่นลดลงจะเป็นอาการตามหลังอาการ

อื่น ๆ โดยจะพบได้มากในช่วง 4 วันแรกที่เริ่มมีอาการ สูญเสียการรับกลิ่นภายหลังการติดเชื้อโควิด 19 นั้น สามารถฟื้นตัวได้เอง ปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการสูญเสียการได้กลิ่น ได้แก่ เพศชาย และการสูบบุหรี่ แต่ไม่พบความสัมพันธ์ของปัจจัย เช่น อายุมากกว่า 45 ปี ดัชนีมวลกายมากกว่า 25 กก/ม² และความรุนแรงของโรคส่งผลกระทบต่อสูญเสียการรับกลิ่น

ข้อจำกัดในการวิจัย

1. การทดสอบการดมกลิ่นที่ได้มาตรฐาน เช่น UPSIT, CCCRC test และ Sniffin' Sticks test ยังเข้าถึงได้ยากในประเทศไทย ปัจจุบันคลินิกการดมกลิ่นในโรงเรียนแพทย์ของไทยจึงใช้วิธีการเตรียมสารเอง และศึกษาเปรียบเทียบกับมาตรฐาน และหาค่าปกติในคนไทยเฉพาะการทดสอบนั่นเอง

2. การแพร่ระบาดของโควิด 19 ซึ่งแพร่กระจายผ่านการสัมผัสสารคัดหลั่งจากทางเดินหายใจ ทั้งทางตรงและทางอ้อมเป็นวงกว้างอย่างรวดเร็วในช่วงเวลาที่ศึกษาทำให้ไม่สามารถทดสอบการดมกลิ่นได้อย่างปลอดภัยในผู้ที่ไม่ติดเชื้อ

3. งานวิจัยนี้ทดสอบการดมกลิ่นในวันที่ 10-14 ของการนอนโรงพยาบาล (ก่อนกลับบ้าน) จึงพบจำนวนผู้ป่วยที่รับรู้การดมกลิ่นลดลงน้อยกว่าผลที่ได้จากการทดสอบการดมกลิ่น ดังนั้น ถ้าได้รับการทดสอบการดมกลิ่นตั้งแต่วันที่นอนโรงพยาบาล และก่อนกลับบ้าน อาจพบจำนวนผู้ที่สูญเสียการดมกลิ่น หรือระยะเวลาการสูญเสียการได้กลิ่นยาวนานขึ้นได้

4. ขาดการศึกษาในกลุ่มที่มีอาการรุนแรง

5. ศึกษาวิจัยในโรงพยาบาลแห่งเดียว จึงไม่สามารถอ้างอิงภาพรวมได้

ข้อเสนอแนะในการนำผลการวิจัยไปใช้

การพัฒนาชุดตรวจการดมกลิ่นที่เหมาะสมกับประเทศไทย โดยเปรียบเทียบการตรวจแบบมาตรฐาน เช่น ต่างประเทศ เพื่อเตรียมการรับมือกับโรคและภัยสุขภาพที่อาจพบอีกในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Naming the corona-virus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. 2020 [cited 2021 May 10]. Available from: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. Oran DP, Topol EJ. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic: A systematic review. *ann intern med.* 2021;174(5):655-62.
3. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18):1708-20.
4. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13.
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;1-11.
6. Seiden AM. Postviral olfactory loss. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004;37(6):1159-66.
7. Rocke J, Hopkins C, Philpott C, Kumar N. Is loss of sense of smell a diagnostic marker in COVID-19: A systematic review and meta-

- analysis. *Clin Otolaryngol.* 2020;45(6):914-22.
8. Lao WP, Imam SA, Nguyen SA. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia as indicators for positive SARS-CoV-2 infection. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2020;6 (Suppl 1):S22-5.
 9. 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(6):1-9.
 10. Akosua AA, Ken LC, Cornelia BL, Danny Liew, Liew D, Ofori-Asenso R. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(8):1621-31.
 11. Just J, Puth M, Regenold F, Weckbecker K, Bleckwenn M. Risk factors for a positive SARS-CoV-2 PCR in patients with common cold symptoms in a primary care setting-a retrospective analysis based on a joint documentation standard. *BMC Fam Pract.* 2020;21(1):251.
 12. Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denny JC 3rd. COVID-19 anosmia reporting tool: initial findings. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):132-4.
 13. Hornuss D, Lange B, Schroter N, Rieg S, Kern W, Wagner D. Anosmia in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(10):1426-7.
 14. Department of medical services (TH). National Institutes of Health COVID-19 treatment guidelines panel. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines version 27: update on 18 Apr 2023 [Internet]. 2023 [cited 2023 Apr 24]. Available from: https://covid19.dms.go.th/Content/Select_Landding_page?contentId=181
 15. Doty RL, Brugger WE, Jurs PC, Orndorff MA, Snyder PJ, Lowry LD. Intranasal trigeminal stimulation from odorous volatiles: psychometric responses from anosmic and normal humans. *Physiol Behav.* 1978;20:175-85.
 16. Thomas H, Basile NL, Karl BH. Smell and taste disorders. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2011;10:Doc04.
 17. Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K, Hanprasertpong N, Fooanant S. Normal smell identification score and N-butanol threshold in Thai adults. *J Med Assoc Thai.* 2013;96(3):324-8.
 18. Riyaparn K. Olfaction and influencing factors in Thai elderly. *Chiangrai medical journal.* 2019; 11(2):100-5.
 19. Pinkeaw B, Assanasen P, Bunnag C. Smell discrimination and identification score in Thai adults with normosmia. *Asian Biomedicine.* 2015;9: 789-95.
 20. World Health Organization in Thailand. WHO Thailand situation report-22; update on 2 February 2022 [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/searo/thailand/2022_02_02_tha-sitrep-221-covid-19-th.pdf?sfvrsn=97f3bf7b_5
 21. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) 16-24 February 2020 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

22. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TM-PRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–80.
23. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-coronavirus activating proteases TM-PRSS2 and HAT are expressed at multiple sites in human respiratory and gastrointestinal tracts. *PLoS One*. 2012;7(4):e35876.
24. Sungnak W, Huang N, Bécavin C, Berg M, Queen R, Litvinukova M, et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med*. 2020;26(5):681–7.
25. Sims AC, Baric RS, Yount B, Burkett SE, Collins PL, Pickles RJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection of human ciliated airway epithelia: role of ciliated cells in viral spread in the conducting airways of the lungs. *J Virol*. 2005;79(24):15511–24.
26. Khan M, Yoo SJ, Clijsters M, Backaert W, Vanstapel A, Speleman K, et al. Visualizing in deceased COVID-19 patients how SARS-CoV-2 attacks the respiratory and olfactory mucosae but spares the olfactory bulb. *Cell*. 2021;184(24):5932–49.
27. Spinato G, Fabbris C, Polesel J, Cazzador D, Borsetto D, Hopkins C. Alterations in smell or taste in mildly symptomatic outpatients with SARS-COV-2 infection. *JAMA*. 2020;323(20):2089–90.
28. Vaira LA, Deiana G, Fois AG, Pirina P, Madeddu G, De Vito A, et al. Objective evaluation of anosmia and ageusia in COVID-19 patients: Single-center experience on 72 cases. *Head Neck*. 2020;42(6):1252–8.
29. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020;50(5):436–9.
30. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci*. 2020;35(18):e174.
31. Moein ST, Hashemian SM, Tabarsi P, Doty RL. Prevalence and reversibility of smell dysfunction measured psychophysically in a cohort of COVID-19 patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(10):1127–35.
32. Bocksberger S, Wagner W, Hummel T, Gugge-mos W, Seilmaier M, Hoelscher M. Temporäre Hyposmie bei COVID-19-Patienten [Temporary hyposmia in COVID-19 patients]. *HNO*. 2020;68(6):440–3.
33. Yan CH, Faraji F, Prajapati DP, Ostrander BT, DeConde AS. Self-reported olfactory loss associates with outpatient clinical course in COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(7):821–31.
34. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: a comparison with young and middle-aged patients. *J Infect*. 2020;80(6):e14–8.
35. Doty RL. Age-related deficits in taste and smell. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(4):815–25.
36. World Health Organization. Novel coronavirus. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report –73 [Internet]. [cited 2023 Apr 24]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-re->

- ports/20200402-sitrep-73-covid-19.pdf
37. Wu Y, Kang L, Guo Z, Liu J, Liu M, Liang W. Incubation period of COVID-19 caused by unique SARS-CoV-2 strains: A systematic review and meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022;5(8):e2228008.
 38. Rahman S, Montero MTV, Rowe K, Kirton R, Kunik F Jr. Epidemiology, pathogenesis, clinical presentations, diagnosis and treatment of COVID-19: A review of current evidence. Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(5):601-21.
 39. Gao Z, Xu Y, Sun C, Wang X, Guo Y, Qiu S. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. J Microbiol Immunol Infect. 2021;54(1):12-6.