

# Hiposmija uzrokovana infekcijom COVID-19

---

**Grgić, Mia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:700088>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-27**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mia Grgić

HIPOSMIJA UZROKOVANA INFEKCIJOM COVID-19

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mia Grgić

HIPOSMIJA UZROKOVANA INFEKCIJOM COVID-19

Diplomski rad

Rijeka, 2022.

Mentorica: izv.prof.dr.sc. Tamara Braut, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je \_\_\_\_\_ 2022. na Katedri za otorinolaringologiju

Medicinskog fakulteta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Izv.prof.dr.sc. Dubravko Manestar, dr.med.

2. Izv.prof.dr.sc. Margita Belušić-Gobić, dr.med.

3. Prof.dr.sc. Natalia Kučić, dr.med.

Rad sadrži 35 stranica i 44 literaturna navoda

Zahvaljujem se mojoj mentorici, izv.prof.dr.sc. Tamari Braut na motivaciji, pomoći, brojnim savjetima i podršci tijekom pripremanja diplomskog rada.

Hvala mojoj obitelji, a posebno roditeljima, bratu, baki i ujaku koji su me podržavali i poticali, a također i Luki na strpljenju i ljubavi tijekom studiranja. Na kraju, hvala i mojim prijateljicama i prijateljima zbog kojih je ovih 6 godina studiranja, osim teškog, bilo i najljepše razdoblje mog života.

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CoV	koronavirusi
SARS	(od engl. Severe acute respiratory syndrome)
MERS-CoV	(od engl. Middle East respiratory syndrome coronavirus)
SARS-CoV-2	(od engl. severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
COVID-19	(od engl. coronavirus disease 2019)
CNS	(od engl. central nervous system)
PCR	(od engl. Polymerase Chain Reaction)
IFN- $\beta$ -1a	interferon beta-1a
IL-1	interleukin 1
OSN	(od engl. olfactory sensory neuron)
cAMP	(od engl. Cyclic Adenosine Monophosphate)
S protein	spike protein
ACE-2	(od engl. angiotensin converting enzyme 2)
TMPRSS2	(od engl. transmembrane protease serin 2)
OR	(od engl. odorant receptor) – olfaktorni receptor
CCCRC	(izvorno Connecticut Chemosensory Clinical Research Center olfactory test)

UPSIT (izvorno The University of Pennsylvania Smell Identification Test)

fMR (od engl. functional magnetic resonance imaging)

MRI (od engl. magnetic resonance imaging)

SPECT/CT (od engl. Single Photon Emission Computed Tomography/ Computed Tomography)

PET (od engl. Positron emission tomography)

PRP (od engl. platelet rich plasma) – plazma bogata trombocitima

PCOD (od engl. Post-COVID-19 olfactory dysfunction)

TGF (od engl. Transforming growth factor) – transformirajući čimbenik rasta

VEGF (od engl. Vascular endothelial growth factor) – vaskularni endotelni faktor rasta

IGF (od engl. Insulin-like growth factor) – faktor rasta sličan inzulinu

EGF (od engl. Epidermal growth factor) – epidermalni faktor rasta

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
2. Svrha rada .....	2
3. Pregled literature .....	2
3.1. SARS-CoV-2 .....	2
3.1.1. Klasifikacija i struktura virusa.....	2
3.1.2. COVID-19 transmisija .....	3
3.1.3. Simptomi .....	3
3.1.4. Dijagnostika.....	4
3.1.5. Liječenje i prevencija.....	4
3.1.6. Epidemiologija.....	5
3.2. Fiziologija mirisa.....	6
3.3. Patofiziologija hiposmije (COVID-19 i sluznica nosa) .....	8
3.4. Epidemiologija hiposmije uzrokovane infekcijom COVID-19.....	9
3.4.1. COVID-19 i hiposmija u svijetu.....	9
3.4.2. COVID-19 i hiposmija u Hrvatskoj .....	11
3.5. Klinička slika .....	11
3.6. Dijagnostika.....	12
3.7. Oporavak i liječenje.....	13
3.7.1. Oporavak COVID-19 hiposmije .....	13
3.7.2. Liječenje COVID-19 hiposmije .....	14
3.7.3. Potencijalno liječenje hiposmije u budućnosti .....	15
3.8. Kratkoročne/dugoročne posljedice .....	16
4. Rasprava.....	17
5. Zaključak.....	23
6. Sažetak .....	23
7. Summary .....	25
8. Literatura:.....	27
9. Životopis.....	35



## 1. UVOD

Koronavirusi (CoV) pripadaju obitelji virusa koja uzrokuje respiratorne i crijevne bolesti u ljudi i životinja. Najčešće uzrokuju blage prehlade u ljudi, ali pojavom epidemije teškog akutnog respiratornog sindroma (SARS) u Kini 2002.-2003. te bliskoistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV) na Arapskom poluotoku 2012. pokazalo se da mogu uzrokovati i vrlo teške bolesti. Od prosinca 2019. godine, svijet se suočio s još jednim koronavirusom, odnosno teškim akutnim respiratornim sindromom koronavirusa 2 (SARS-CoV-2). To je virus odgovoran za trenutnu pandemiju koronavirusne bolesti (COVID-19), koja je prvi put potvrđena u Wuhanu u Kini, nakon dokazane ozbiljne pneumonije koja se javila u ljudi. No, osim respiratornih simptoma uočeno je da SARS-CoV-2 uzrokuje i razne poremećaje ostalih tkiva i organa zbog oštećenja endotela, odnosno pericita krvnih žila (1,2).

Simptomi SARS-CoV-2 slični su simptomima drugih bolesti sličnih influenzi. Tri glavna simptoma uključuju vrućicu, kašalj i dispneju. Ostali simptomi koji se mogu pojaviti su glavobolja, mialgije, tresavica, faringitis te smanjen osjet okusa i mirisa, odnosno hipogeuzija i hiposmija (3).

Hiposmija je danas prepoznata kao jedan od najvažnijih simptoma SARS-CoV-2. Čini se da je navedeni simptom najčešće prolazan, s povratom osjeta mirisa nakon nekoliko dana ili tjedana te se razlikuje od istih povezanih s drugim virusima po svom iznenadnom nastanku i brzom oporavku (4). Došlo je do značajnog napretka u pojašnjavanju staničnih i molekularnih mehanizama nastanka hiposmije povezane s COVID-19 infekcijom. Nedavna istraživanja pružila su uvid u tipove stanica u olfaktornom epitelu koje izražavaju proteine relevantne za ulazak i akumuliranje virusa u stanicu te u oštećenja koja se manifestiraju na olfaktornim cilijama koja

mogu dovesti do hiposmije. Stručnjaci su na temelju tih spoznaja preporučili nekoliko pristupa u liječenju, uključujući farmakološke mjere i olfaktorni trening (2,4).

Ključno je uvrstiti hiposmiju u ozbiljne simptome, ali i posljedice COVID-19 infekcije, zbog njezinog utjecaja na pacijentovo mentalno zdravlje i kvalitetu života, stoga je važno započeti adekvatnu terapiju na vrijeme, ali i prevenirati širenje infekcije COVID-19 kako bi se zaustavio rast broja pacijenata oboljelih od olfaktorne disfunkcije.

## **2. Svrha rada**

Svrha rada je proširiti znanje zdravstvenih djelatnika o novome SARS-CoV-2 virusu i jednom od njegovih glavnih simptoma, hiposmiji, koja ima velik utjecaj na kvalitetu života oboljelih tijekom i nakon COVID-19 infekcije. Stoga, ovim će radom biti prikazane osnovne značajke SARS-CoV-2, fiziologija mirisa, patofiziologija hiposmije u COVID-19 infekciji, klinička slika, dijagnostika, moguća terapija te posljedice hiposmije koje se javljaju tijekom i nakon preboljene COVID-19 infekcije.

## **3. Pregled literature**

### **3.1. SARS-CoV-2**

#### **3.1.1. Klasifikacija i struktura virusa**

Međunarodni odbor za taksonomiju virusa klasificirao je koronavirus u obitelj Coronaviridae, podporodicu Coronavirinae. Na temelju genotipske i serološke karakterizacije, Coronavirinae je podijeljena u 4 roda: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus i Deltacoronavirus. SARS-CoV-2 pripada rodu Betacoronavirusi (6). Virus COVID-19 (SARS-CoV-2)

je pozitívni jednolančani RNA virus (5,6). Na svojoj površini sadrži glikoproteine šiljastih oblika, koji pod elektronskim mikroskopom izgledaju poput krune, pa se zato nazivaju koronavirusima (6). Genom virusa sadrži nekoliko strukturalnih i nestrukturalnih proteina. Strukturalni proteini odgovorni su za inficiranje domaćina, membransku fuziju, morfogenezu i otpuštanje virusnih čestica u stanicu, dok su nestrukturalni proteini odgovorni za replikaciju i transkripciju (6).

### **3.1.2. COVID-19 transmisija**

Kao što je nedavno potvrđeno, SARS-CoV-2 potječe od šišmiša, no na čovjeka se mogao prenijeti i iz ostalih potencijalno zaraženih životinjskih vrsta koje su se nalazile na tržnici morske hrane u gradu Wuhanu, u Kini (7).

### **3.1.3. Simptomi**

Prosječna inkubacija SARS-CoV-2 je 5.1 dana, a većina pacijenata razvit će simptome unutar 11.5 dana nakon infekcije (8). U istraživanju Stokes EK i suradnika iz 2020., u kojemu je sudjelovalo 370.000 osoba oboljelih od COVID-19 infekcije u trajanju od siječnja do svibnja 2020. godine, kašalj, vrućica, mialgije i glavobolja navodili su se kao najčešći simptomi, dok su novija istraživanja Menni C i suradnika iz 2021. i 2022., koja su se provodila u dva različita perioda 2021. i 2022. godine (od lipnja do studenog 2021. kada je dominirala Delta varijanta virusa i od prosinca 2021. do siječnja 2022. kada je prevladavala Omicron varijanta) dokazala da su najčešći simptomi navođeni od strane pacijenata bili kongestija nosa, glavobolja, kihanje i grlobolja (9).

### **3.1.4. Dijagnostika**

Postoje tri vrste dijagnostičkih testova koji detektiraju SARS-CoV-2 važnih u kontroli pandemije: molekularni ili amplifikacijski testovi nukleinskih kiselina (PCR testovi) koji detektiraju virusnu RNA, antigenski testovi koji detektiraju proteine virusa (nukleokapsidne ili „spike“ proteine) i serološki testovi koji detektiraju protutijela domaćina u odgovoru na infekciju, cjepivo ili oboje (10). Karakteristika COVID-19 infekcije je njezina nedetektibilnost (bez obzira je li u stanju mirovanja ili se virus nalazi u organizmu u malim količinama) u određenim vremenskim razdobljima. U velikom broju proučavanih slučajeva, SARS-CoV-2 nije bio detektiran u nazofaringealnim uzorcima odnosno u sputumu (7). Pacijenti s tipičnim kliničkim znakovima suspektim na COVID-19 kao što su vrućica, kašalj, smanjenje osjeta mirisa i okusa, mialgije, kašalj i grlobolja trebali bi se testirati na SARS-CoV-2 u što kraćem mogućem roku. Osim simptomatskih pacijenata, osobe s atipičnim simptomima ili osobe koje su bile u vrlo bliskom kontaktu s virusom trebale bi se testirati, pa čak i u odsutnosti simptoma (8). PCR testovi i antigenski testovi koriste se u dijagnostici akutne infekcije, dok serološki testovi indirektno dokazuju postojanje infekcije jedan do dva tjedna nakon početka simptoma te su korisni u nadzoru bolesti (10).

### **3.1.5. Liječenje i prevencija**

Na početku pandemije, poznavanje COVID-19 infekcije i njezinog liječenja bilo je ograničeno, što je dovelo do provođenja velikog broja istraživanja različitih vrsta lijekova u kratkom vremenskom roku. Od tada, došlo je do značajnog napretka koji je doveo do otkrića raznih terapijskih mjera i cjepiva koja su omogućila relativno dobru kontrolu bolesti (8). Skupine lijekova koji se najčešće koriste pri liječenju COVID-19 infekcije su antivirusni lijekovi (npr.

hidroksiklorokin, lopinavir/ritonavir i dr.) (7,8,11). Također, koristi se i imunomodulacijska terapija uključujući kortikosteroide, IFN- $\beta$ -1a, IL-1 antagoniste, tocilizumab i druge (8).

Preporuča se i antikoagulantna terapija kod teških oblika COVID-19 infekcije u kojima dolazi do aktivacije koagulacijske kaskade i nastanka tromboze, odnosno embolije (11). Velika važnost pridaje se i suportivnim mjerama, odnosno oksigenoterapiji i ventilaciji (8).

Epidemiološke mjere i cijepljenje predstavljaju najvažnije sastavnice u prevenciji širenja SARS-CoV-2 (8). COVID-19 uglavnom se širi aerosolom i bliskim kontaktom, stoga se najveća pažnja treba usmjeriti na izbjegavanje bliskih kontakata i socijalno distanciranje. Cjepiva protiv SARS-CoV-2 moraju uzeti u obzir humoralnu i staničnu imunost, ali i mukoznu imunost pošto se radi o respiratornom virusu (12). Istražena cjepiva i ona koja se trenutno istražuju u borbi protiv infekcije COVID-19 mogu se podijeliti na: DNA cjepiva, mRNA cjepiva, cjepiva s nereplicirajućim virusnim vektorima, inaktivirana cjepiva, živa atenuirana cjepiva te inaktivirana pojedinačna cjepiva (12).

### **3.1.6. Epidemiologija**

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, od početka pandemije, virus odgovoran za COVID-19 proširio se u 223 države sa više od 281 milijun slučajeva i više nego 5.4 milijun smrtnih slučajeva zabilježenih na svjetskoj razini. Najveći broj zaraženih i umrlih osoba zabilježio je SAD, na drugom mjestu s Brazilom i Indijom. COVID-19 bio je treći najčešći smrtni uzrok u SAD-u u 2020. godini poslije infarkta miokarda i karcinoma, s otprilike 375, 000 zabilježenih smrtnih slučajeva u toj godini (8).

Od 25. veljače 2020., kada je zabilježen prvi slučaj zaraze u RH, do danas ukupno je zabilježeno 1.130.562 osoba zaraženih novim koronavirusom, od kojih je 15.920 preminulo (13).

### **3.2. Fiziologija mirisa**

Osjetni sustavi detektiraju informacije u našem okruženju i prenose ih u specifična područja mozga na obradu, stimuliranjem velikog broja reakcija koje uzrokuju izbijanja električnih impulsa u neuronima (14). Između svih ljudskih osjeta, osjet mirisa, odnosno olfaktorni osjet predstavlja najstariji osjet u čovjeka čija je primarna funkcija zaštitna. Naime, osjet njuha štiti nas od neugodnih mirisa u našoj okolini, npr. ukoliko osjetimo miris dušičnog monoksida ili sumporovodika, instinkt nas tjera da se odmaknemo te izađemo iz prostorije. Dolazak mirisnih podražaja u olfaktornu regiju omogućuje podraživanje neuroolfaktornog epitela. Olfaktorne neuralne stanice svojim aksonima vode impuls do olfaktorne regije mozga koja je usko vezana s limbičkim sustavom. Upravo zbog te povezanosti, mirisi imaju znatan utjecaj na naše emocije (15). Osjet mirisa otkriva i razlikuje tisuće sitnih kemijskih tvari u zraku („mirisa“) koji su promjenljivi, lagani i većinom hidrofobni organski spojevi s raznolikim kemijskim strukturama i svojstvima, najčešće u vrlo malim koncentracijama (14). Osjet mirisa djeluje samostalno, ali i u sprezi s osjetom okusa. Kada žvačemo i gutamo hranu, organske čestice dolaze u dodir s olfaktornim epitelom u nosnicama, kao i s onim u usnoj šupljini. Pri raznim stanjima koja mijenjaju osjet mirisa (npr. akutni respiratorni infekt), čovjek se oslanja samo na osjet okusa, stoga se okus hrane mijenja i postaje manje izražen (14). Olfaktorni živac u koordinaciji s drugim neuroanatomskim strukturama u nosnim hodnicima, neurotransmitterima i moždanim korteksom odgovoran je za provođenje ovog složenog kemosenzornog procesa (16).

Olfaktorni sustav čovjeka funkcionira pomoću obrade informacija koja se događa na nekoliko različitih anatomskih područja koja čine: olfaktorni epitel koji oblaže nosnu šupljinu, olfaktorni bulbus te kora velikog mozga (17). Područje olfaktornog epitela svakog nosnog hodnika obuhvaća oko 2,5 cm<sup>2</sup> i sadrži približno 50 milijuna različitih osjetilnih stanica/neurona (OSN) raspoređenih anatomski i funkcionalno različitim redoslijedom (14). Mukozni dio olfaktorne stanice na svojem kraju tvori izbočinu od koje se proteže 4 do 25 olfaktornih cilija. One tvore gusti prekrivač u sluzi unutar nosne šupljine te reagiraju na različite mirise u zraku i stimuliraju olfaktorne stanice (18).

Početni korak ovog procesa uključuje primarne osjetne neurone koji detektiraju mirisne podražaje kroz niz visoko specijaliziranih receptora. Percepcija mirisa počinje aktivacijom receptora izraženih od strane OSN-a (18,19). Aktivacija receptorskog proteina pomoću mirisne tvari aktivira kompleks G-proteina, koji potiče veći broj molekula adenilil ciklaze unutar membrane olfaktorne stanice te uzrokuje stvaranje velikog broja molekula cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). cAMP uzrokuje otvaranje natrijskih ionskih kanala te ulazak natrija u citoplazmu receptora (14,17,18). Natrijevi ioni povećavaju električni potencijal unutar stanične membrane u pozitivnom smjeru te na taj način ekscitiraju OSN što dovodi do prijenosa akcijskog potencijala u SŽS putem olfaktornog živca (18). Olfaktorni živci prolaze kroz kribiformnu ploču, perforirani dio etmoidne kosti koji dijeli frontalni režanj od nosne šupljine, te odlaze prema glomerulima u olfaktornom bulbusu. Glomeruli projiciraju signale u specifična područja mozga gdje se događa razrada, modulacija i interpretacija nadolazećih signala (15).

### 3.3. Patofiziologija hiposmije (COVID-19 i sluznica nosa)

Poremećaji njuha zabilježeni su kod infekcija uzrokovanih pojedinim respiratornim virusima, uključujući SARS-CoV-2 te obično prate pojavu respiratornih simptoma, a povezani su s upalnim promjenama sluznice nosa. S druge strane, oboljeli od COVID-19 infekcije često prijavljuju hiposmiju kao osnovni simptom, a ponekad i jedini, tj. bez ostalih tipičnih simptoma za respiratorne infekcije. Ove značajke upućuju na to da bi hiposmija mogla biti posljedica poremećenog prijenosa mirisnih impulsa te senzoneuralnog oštećenja (20). Moglo bi se zaključiti da virus izravno napada stanice olfaktorne sluznice u nosu (20,21). Koronavirusi ulaze u stanicu domaćina pomoću spike (S) proteina, koji se veže na specifični stanični receptor, nakon čega slijedi pripremanje S proteina ovisnog o proteazi. Virus koristi ACE-2 kao receptor i TMPRSS2 kao staničnu proteazu (20,22). Imajući navedeno u vidu, u istraživanju Brann DH i suradnika objavljenog 2020. godine, zaključilo se da u ljudi i u miševa OSN ne izražavaju dva ključna gena potrebna za ulazak SARS-CoV-2, a to su ACE-2 i transmembranska proteaza serin-2. S druge strane, olfaktorne epitelne potporne stanice i matične stanice izražavaju oba gena, kao i stanice u nazalnom respiratornom epitelu (20,21). Na temelju ovih spoznaja, postavilo se nekoliko mogućih mehanizama ulaska virusa u olfaktorni epitel. Lokalna infekcija vaskularnih i sustentakularnih stanica u nosnom epitelu može rezultirati značajnom upalom koja blokira provođenje mirisa i alterira funkciju OSN-a. Nadalje, oštećenje navedenih stanica također dovodi do neravnoteže cirkulacije vode i iona, što neizravno utječe na signalizaciju između OSN-a i CNS-a. Oštećenje krvnih žila i hipoperfuzija mogu biti odgovorni za oštećenje olfaktornog bulbosa (21).



SARS-CoV-2 infekcija vaskularnih pericita (koji izražavaju ACE-2) i/ili imunološki posredovana vaskularna oštećenja u olfaktornoj sluznici i olfaktornom bulbusu također su pretpostavljeni kao mogući uzrok olfaktornog oštećenja (20).

Dokazano je i da SARS-CoV-2 inficira cilijarne stanice u epitelu nosa čovjeka, što rezultira gubitkom cilija. Iako virioni ne oštećuju cilijarni epitel, gubitak cilija predstavlja jednu od najupečatljivijih ultrastrukturnih abnormalnosti u olfaktornim regijama osoba zaraženim koronavirusom (22). Moglo bi se zaključiti da infekcija SARS-CoV-2 dovodi do hiposmije različitim mehanizmima koji se međusobno ne isključuju .

S druge strane, najnovija istraživanja Zazhytska M i suradnika iz 2022. godine pokazuje da u hrčaka, ali i u ljudi (na autopsijama preminulih od COVID-19 infekcije), infekcija SARS-CoV-2 uzrokuje down-regulaciju olfaktornih receptora (OR) i njihovih signalnih komponenti. Ovaj autonomni događaj uzrokuje reorganizaciju neuronalne nuklearne arhitekture, što rezultira rasipanjem genomskih odjeljaka koji sadrže gene olfaktornih receptora. Stoga je najvjerojatnije objašnjenje hiposmije izazvane COVID-19 infekcijom nestanično autonomna, proširena i trajna down-regulacija OR i njihovih signalnih gena (23).

### **3.4. Epidemiologija hiposmije uzrokovane infekcijom COVID-19**

#### **3.4.1. COVID-19 i hiposmija u svijetu**

Nakon prvih izvješća iz Njemačke, Koreje i Irana, poremećaj mirisa pojavio se kao potencijalni pokazatelj COVID-19 infekcije u ožujku 2020., što je izazvalo veliko zanimanje medija. Kontrolna studija od 3563 pacijenata Borsetto D. i suradnika objavljena u svibnju 2020., pokazala je da je srednja prevalencija samoprijavljene hiposmije 47%, u rasponu od 11% do 84% u uključenim

skupinama bolesnika (24). Korelacija između novonastale kemosenzorne disfunkcije (tj. gubitka mirisa i okusa) i pozitivnosti na COVID-19 prijavljena je iz Irana i Italije od početka izbijanja COVID-19, što je sugeriralo da se gubitak mirisa ili okusa može smatrati subkliničkim markerom ili potencijalnim ranim simptomom (22). Na razini svijeta, procijenjena prevalencija hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom varira između različitih država, pa čak i između različitih etničkih skupina. Također je zapaženo da se poremećaj mirisa češće javlja kod ženskog spola (25).

„Centar za kontrolu i prevenciju bolesti“ dodao je gubitak mirisa ili okusa kao jedan od šest novih simptoma infekcije COVID-19 na svoje stranice 27. travnja 2020 (22).

Talijanska studija Giacomelli A. i suradnika iz 2020. objavila je rezultate 33.9% pacijenata inficiranih sa SARS-CoV-2 koji su imali barem jedan simptom povezan s olfaktornim ili gustatornim sustavom, a 18.3% pacijenata imalo je oboje. 83% pacijenata navelo je hiposmiju kao svoj prvi simptom infekcije, a dvije trećine takvih pacijenata bilo je ženskog spola (21).

Prema dosadašnjim istraživanjima, SAD i Velika Britanija imaju najveći broj publikacija o broju pacijenata koji su naveli poremećaj mirisa kao posljedicu COVID-19 infekcije. U britanskoj studiji Lechien JR i suradnika iz 2020. godine, u kojoj se istraživala prevalencija disfunkcije mirisa i okusa u populaciji zaraženoj SARS-CoV-2 u nekoliko europskih centara, 85% ispitanika prijavilo je gubitak osjeta mirisa. Nadalje, u španjolskom istraživanju Pollán M i suradnika objavljenom u časopisu „*The Lancet*“ 2020. godine 49.1% ispitanika patilo je od hiposmije, odnosno anosmije (25).

### **3.4.2. COVID-19 i hiposmija u Hrvatskoj**

Podatci o postotku pozitivnih na SARS-CoV-2 iz sveukupne populacije RH koji su prijavili hiposmiju ili anosmiju kao simptom COVID-19 infekcije nisu poznati, no provedena su istraživanja o zastupljenosti hiposmije među populacijom u jednom području Hrvatske te kod zdravstvenog osoblja iz različitih dijelova države.

Prvo istraživanje Milanković SG i suradnika objavljeno 2022. godine, uključivalo je 54 bolesnika iz Kliničkog bolničkog centra Osijek pozitivnih na SARS-CoV-2. Ispitanici su ispunjavali upitnik te im je učinjena olfaktometrija. 24 ispitanika (44,44%) navelo je poremećaj osjeta njuha kao simptom COVID-19 infekcije (26).

Drugo istraživanje Žaja R. i suradnika objavljeno 2021. godine, uključivalo je 59 zdravstvenih radnika iz 8 hrvatskih županija koji su na testiranju na SARS-CoV-2 bili pozitivni u periodu od 01.svibnja do 12.studenog 2020. godine. Studiju su odobrila Etička povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada u Zagrebu. 40,7% zdravstvenog osoblja koje je sudjelovalo u istraživanju prijavilo je hiposmiju kao vodeći simptom COVID-19 infekcije (27).

### **3.5. Klinička slika**

Hiposmija predstavlja jedan od glavnih simptoma infekcije SARS-CoV-2. Pacijenti zaraženi s COVID-19 infekcijom mogu doživjeti iznenadni početak hiposmije bez ikakvih drugih simptoma ili prije pojave hiposmije mogu imati i druge blage simptome poput suhog kašlja. U retrospektivnoj studiji Klopfenstein T. i suradnika iz 2020. godine, 54 (47%) od 114 pozitivnih ispitanika, navelo je hiposmiju kao simptom. Studija je također pokazala da su pacijenti

općenito razvili anosmiju 4,4 dana nakon početka infekcije SARS-CoV-2, u trajanju od 8,96 dana, a 98% pacijenata oporavilo se unutar 28 dana. Olfaktorna disfunkcija, odnosno hiposmija često je praćena disgeuzijom, odnosno poremećajem okusa u pacijenata s COVID-19 infekcijom (28).

Olfaktorni poremećaji mogu poslužiti i kao prediktori nastanka same bolesti. Hiposmija je, zapravo, najbolji i najjači pokazatelj/prediktor moguće novonastale COVID-19 infekcije (29,30).

Reinfekcija virusom SARS-CoV-2 može se prezentirati iznenadnom hiposmijom, pa čak i potpunim gubitkom mirisa (anosmijom). Takvo stanje može pomoći u dijagnosticiranju pacijenata kojima je olfaktorna disfunkcija jedini simptom COVID-19 infekcije i time smanjiti transmisiju bolesti (31).

### **3.6. Dijagnostika**

Postoji velik broj subjektivnih i objektivnih testova za procjenu osjeta mirisa. Psihofizička procjena uključuje izlaganje pacijenta mirisnim tvarima, a rezultat testa ovisi o pacijentovom odgovoru na pitanje ispod mirisne tvari. Takvi su testovi pouzdaniji od same subjektivne procjene i trebaju se provoditi kod pacijenata s COVID-19 infekcijom kada je to moguće (32).

Neki od testova koji se koriste u procjeni težine COVID-19 uzrokovane hiposmije su olfaktorni test Connecticut Chemosensory Clinical Research Center (CCCRC) i Test identifikacije mirisa Sveučilišta Pennsylvania (UPSIT). CCCRC mjeri prag mirisa u obliku testa u kojemu se kao ispitivana tvar koristi n-Butanol i sposobnost prepoznavanja mirisa u obliku testa koji se sastoji od deset poznatih mirisa i deset distraktora. UPSIT je test prisutan u obliku 4 knjižice od deset stranica u kojima svaka stranica sadrži traku za "grebanje i mirisanje", u koju je ugrađen specifičan mikrokapsulirani miris i pitanje s više odgovora o prisutnome mirisu. Miris se može

namirisati jednom ili s obje nosnice odjednom. Nakon što je pacijent pomirisao traku, odabire odgovor o tome kakav je miris namirisao, čak i ako miris ne percipira (33,34).

Najčešće korištena metoda u diferencijalnoj dijagnostici poremećaja osjeta njuha kako bi se isključile organske lezije olfaktorne regije nosa je endoskopija koja se primjenjuje i u obradi hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom (35).

Snimanje paranazalnih sinusa i mozga fMR-om, MRI-om, SPECT/CT-om ili PET scanom može se koristiti u svrhu isključivanja sinonazalnih ili intrakranijalnih abnormalnosti (uključujući malignitet), ali i za prikazivanje morfologije olfaktornog bulbusa i sulkusa, što nosi dijagnostičke i prognostičke informacije povezane s olfaktornom disfunkcijom. Poznato je da je orbitofrontalni korteks uključen u svjesnu percepciju i obradu mirisa, a lezije u tim dijelovima povezane su s hiposmijom i anosmijom. Korisnost ovih dijagnostičkih metoda u prepoznavanju i otkrivanju uzroka hiposmije u COVID-19 pozitivnih osoba tek treba biti utvrđena te bi u budućnosti trebala biti rezervirana za pacijente s perzistentnom i dugotrajnom olfaktornom disfunkcijom (33,34).

## **3.7. Oporavak i liječenje**

### **3.7.1. Oporavak COVID-19 hiposmije**

Prosječno trajanje hiposmije procjenjuje se na 2-3 tjedna, nakon čega slijedi spontani oporavak. Međutim, otkriveni su i bolesnici s hiposmijom u trajanju duljem od 1 mjeseca, poznatom kao perzistentnom hiposmijom. Uzimajući u obzir da se olfaktorni epitel obnavlja u trajanju od 6-8 tjedana, COVID-19 može dovesti do hiposmije u periodu od 2-3 tjedna do 6-8 tjedana zbog oštećenja epitela (33).

Prva istraživanja objavljena 2020. godine (Hopkins C i suradnici; Chiesa-Estomba C i suradnici) potvrdila su vrlo visoke stope brzog oporavka poremećaja osjeta mirisa kod ljudi pozitivnih na SARS-CoV-2 s trajanjem hiposmije oko 10 dana. U studijama objavljenima 2021. godine (Riestra-Ayora J i sur; Lucidi D i sur; Hopkins C i sur; Boscolo-Rizzo P i sur) u kojima su oboljeli samostalno prijavljivali oporavak od hiposmije, stope su varirale od 31,7% do 89%. Međutim, otkrilo se da samoprijavlivanje vjerojatno precjenjuje stupanj oporavka. U novijem istraživanju Boscolo-Rizzo P i suradnika objavljenom 2021. godine, pronađena je značajna neusklađenost između samoprocjenjenog oporavka olfaktorne funkcije i psihofizičkog testiranja. Od 112 pacijenata s normalnim osjetom njuha koji su sami prijavili oporavak unutar 6 mjeseci nakon preboljene COVID-19 infekcije, samo kod 41% testiranih otkrivena je normosomija (24).

### **3.7.2. Liječenje COVID-19 hiposmije**

Na početku pandemije olfaktorni trening preporučao se kao učinkovit i siguran način za liječenje olfaktorne disfunkcije. Već postoje istraživanja koja dokazuju da „vježbanje“ mirisa korištenjem eteričnih ulja poboljšava oporavak od hiposmije, iako kemijski sastojci nisu uzeti u obzir pri odabiru ulja. Eterična ulja, uključujući ulja koja se koriste u olfaktornom treningu (ruža, klinčić, limun, eukaliptus), sadrže nekoliko stotina kemijskih sastojaka. Ako bioaktivna svojstva navedenih ulja poboljšavaju olfaktornu disfunkciju, odabir ulja na temelju bioaktivnih svojstava njihovih kemijskih sastojaka može dovesti do poboljšanja, a moguće i izlječenja hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom (36).

Predloženo je nekoliko lijekova za liječenje poremećaja osjeta mirisa, međutim, ne postoji lijek odobren za liječenje olfaktorne disfunkcije. Među lijekovima o kojima se raspravlja,

kortikosteroidi su najviše istraživani kao moguća terapija u liječenju hiposmije uzrokovane SARS-CoV-2. Međutim, treba napomenuti da uporaba sistemskih kortikosteroida za disfunkciju mirisa posredovanu SARS-CoV-2, može imati dodatne rizike, odnosno oslabiti uklanjanje virusa iz organizma (37). Jedno od istraživanja kortikosteroida kao moguće terapije (Abdelalim AA i suradnici iz 2021. godine) provodilo se u obliku kliničkog ispitivanja u kojem se procjenjivala uloga lokalnog kortikosteroida, odnosno mometazon furoat spreja za nos u poboljšanju stanja pacijenata s post COVID-19 hiposmijom. U ovoj studiji sudjelovalo je 100 ispitanika, od kojih je 50 dobivalo kortikosteroidni sprej za nos jednom dnevno, u obje nosnice, u trajanju od 3 tjedna u kombinaciji s olfaktornim treningom, a preostalih 50 ispitanika odrađivalo je samo olfaktorni trening. Do kraja trećeg tjedna, u obje skupine miris se značajno poboljšao te nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina (38).

Ostali predloženi lijekovi uglavnom su neuroprotektivni te korišteni za ostale uzroke hiposmije te uključuju pentoksifilin, kofein, teofilin, intranazalni inzulin, statine, minociklin, cink, intranazalni vitamin A, omega-3 masne kiseline i melatonin. Pojedini od navedenih lijekova, uključujući intranazalni vitamin A, intranazalni inzulin, omega-3 kiseline, statine, minociklin i melatonin mogli bi imati povoljan učinak u liječenju pacijenata s dugotrajnom hiposmijom poticanjem regeneracije OSN-a. Međutim, potrebna su daljnja istraživanja kako bi se procijenili učinci teofilina, pentoksifilina, cinka i kofeina na hiposmiju uzrokovanu SARS-CoV-2 (37).

### **3.7.3. Potencijalno liječenje hiposmije u budućnosti**

Kada je otkriveno da aktivacija matičnih stanica tijekom COVID-19 infekcije može biti potisnuta, predložena je moguća terapija stimuliranjem tih stanica što bi moglo potaknuti njihov oporavak.

Poznato je da plazma bogata trombocitima (PRP) ima protuupalna i pro-regenerativna svojstva, što uključuje pojačanu regulaciju čimbenika rasta, uključujući TGF, VEGF, IGF i EGF. Istraživanje u kojemu se PRP koristila (Yan CH i suradnici iz 2020. godine), izvršeno je na malom broju ispitanika koji su bolovali od hiposmije i anosmije uzrokovane drugim uzrocima te su osobe oboljele od hiposmije potvrdile poboljšanje. Ispitivanje na pacijentima oboljelima od COVID-19 infekcije još je u tijeku (24).

Ako su matične stanice zbog bolesti ireverzibilno oštećene, postoji mogućnost njihove transplantacije u olfaktorni epitel (24). U 2009. godini jedan je istraživački tim (Yagi S i suradnici) obavio transplantaciju olfaktornog epitela u olfaktorni bulbus transgeničnih miševa. Stanice su u olfaktornom bulbusu preživjele 30 dana u 83% miševa, a histološki se pokazao razvoj dendritičnih izdanaka sličnih onima viđenim u zdravoj olfaktornoj sluznici (39).

Još jedan mogući način liječenja hiposmije uzrokovane SARS-CoV-2 u budućnosti je direktna stimulacija olfaktornog bulbusa (Holbrook EH i suradnici iz 2019. godine), no potrebno je daljnje istraživanje kako bi se potvrdila učinkovitost ovakve terapije u oboljelih od olfaktorne disfunkcije (24).

### **3.8. Kratkoročne/dugoročne posljedice**

Smatra se da se olfaktorna disfunkcija nakon COVID-19 bolesti (PCOD) javlja kao posljedica teškog akutnog respiratornog sindroma koronavirusa 2 (SARS-CoV-2) koji oštećuje olfaktorni neuroepitel. Nekoliko studija pretpostavilo je da je navedeno oštećenje posredovano virusnom invazijom ACEII i TMPRSS2 receptora na stanicama u nosnom i olfaktornom epitelu. Istraživanja koja su koristila MRI pokazala su istodobnu pojavu prolaznog edema olfaktornog bulbusa i



PCOD-a, sugerirajući da upalni odgovor na ovu virusnu invaziju također može doprinijeti kliničkoj slici (40).

Normalan tijek PCOD-a uključuje spontano povlačenje simptoma unutar dva tjedna kod 95% bolesnika, s prosječnim oporavkom od 9 dana. Međutim, u nekih bolesnika dolazi do perzistentnog PCOD-a, koji se pojavljuje u 75% slučajeva s perzistentnim simptomima COVID-19 infekcije koji mogu trajati više od 3 mjeseca. Čimbenici rizika za perzistentni PCOD uključuju stariju dob, dijabetes melitus i dulje trajanje bolesti (40).

Postoje studije koje podupiru upotrebu olfaktornog treninga u liječenju PCOD-a, pri čemu većina pokazuje poboljšanja olfaktorne funkcije s ranijim početkom terapije. Međutim, ne postoji konsenzus o odgovarajućoj farmakoterapiji za liječenje PCOD-a. Pojedina kontrolna istraživanja pokazala su korist kratkotrajne lokalne ili oralne primjene kortikosteroida, ali do danas nije bilo velikih istraživanja koja bi ispitala njihovu učinkovitost. Druge terapije koje se koriste u liječenju olfaktorne disfunkcije koja nije uzrokovana SARS-CoV-2, kao što su teofilin, vitamin A, omega-3 kiseline ili cink, istražene su, ali nedostaju uvjerljivi dokazi u prilog njihovoj učinkovitosti (41, 42).

## **4. Rasprava**

Hiposmija je simptom koji se može pojaviti kao posljedica različitih stanja, kao što su alergijski rinitis, nosni polipi, ali i neke virusne infekcije gornjeg dišnog sustava koje nisu uzrokovane SARS-CoV-2 infekcijom. Međutim, takve infekcije uzrokuju i ostale simptome poput opstrukcije i kongestije nosa te rinoreje čime se zapravo onemogućuje pristup česticama mirisa olfaktornom epitelu i sprječava vezivanje mirisa na olfaktorne receptore. Stoga se zaključuje da su upravo ti

simptomi predominantan uzrok same hiposmije u takvim bolestima. Fizička opstrukcija u početku se smatrala vjerojatnim uzrokom olfaktorne disfunkcije u oboljelih od COVID-19 infekcije, ali sada je gotovo isključena kao uzrok. Nekoliko istraživanja potvrdilo je da velik dio pacijenata (gotovo 60%) s hiposmijom nema kongestiju nosa, opstrukciju ili rinoreju te kod ovih pacijenata nema značajnijeg oteknuća sluznice u nosnim hodnicima ili sinusima (4). Shodno tome su u poglavlju o patofiziologiji hiposmije opisani najnoviji predloženi mehanizmi nastanka hiposmije pod utjecajem SARS-CoV-2 infekcije ( smetnje protoka zraka; senzorneuralno oštećenje povezano s ACE-2 receptorom i TMPRSS2 staničnom proteazom; lokalna infekcija vaskularnih i sustentakularnih stanica; infekcija vaskularnih pericita; oštećenje i gubitak cilija te down-regulacija OR-a i njihovih signalnih komponenti) (19,20,21,22).

Prema podacima iz različitih epidemioloških istraživanja, na razini svijeta, hiposmija je prijavljivana kao simptom COVID-19 infekcije u rasponu od 11% do čak 84% u uključenim skupinama ispitanika (23). U talijanskoj studiji Giacomelli A. i suradnika iz 2020. 83% ispitanika navelo je hiposmiju kao prvi simptom bolesti (20), a britanska studija Lechien JR i suradnika iz 2020. godine, objavila je istraživanje u kojemu je potvrđeno čak 85% bolesnika koji su sudjelovali u istraživanju te prijavili poremećaj osjeta njuha (24). S druge strane, u Republici Hrvatskoj ne postoje istraživanja o prevalenciji hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom na razini države, stoga su ti podatci nepoznati i ne mogu se usporediti sa svijetom, no provedena su istraživanja s manjim brojem ispitanika iz jednog dijela države ili iz nekoliko županija. U istraživanju KBC-a Osijek, hiposmiju kao simptom prijavilo je samo 44,44% ispitanika (Milanković S.G. i suradnika iz 2022.) (25), a drugo istraživanje prevalencije hiposmije među zdravstvenim radnicima u 8 županija RH, pokazalo je da 40,7% ispitanika ima hiposmiju kao

simptom COVID-19 infekcije (Žaja J i suradnici iz 2021.) (26). U usporedbi sa svjetskim istraživanjima, broj osoba koje su prijavile olfaktornu disfunkciju kao posljedicu SARS-CoV-2 bitno je manji te se može zaključiti da u RH nije objavljeno dovoljno istraživanja o prevalenciji hiposmije, ali i da postotak ljudi koji su prijavili hiposmiju u postojećim istraživanjima možda nije potpuno točan zbog toga što su ispitanici morali subjektivno procijeniti boluju li od olfaktorne disfunkcije ili ne.

Zanimljivo je da je hiposmija uzrokovana COVID-19 infekcijom više izražena u žena nego u muškaraca u svakome od navedenih istraživanja, što može biti posljedica razlike u ekspresiji ACE2. Nadalje, može biti povezano i s različitom prirođenom imunosti, steroidnim hormonima i čimbenicima povezanim sa spolnim kromosomima. Naime, gen za ACE2 receptor nalazi se na X kromosomu, gdje su žene heterozigoti, a muškarci homozigoti. Također, postoje dokazi da estrogen smanjuje ekspresiju ACE2 receptora kod žena, dok je kod muškaraca ekspresija ACE2 receptora znatno veća zbog manje količine estrogena. Utvrđeno je i da žene imaju jači imunitet zbog intenzivnije aktivacije imunoloških stanica u usporedbi s muškarcima. To može uzrokovati i jači imunološki odgovor olfaktornog epitela kao osnovne mete (engl. target) virusa u tijelu rezultirajući jačom olfaktornom disfunkcijom u žena (5).

Posebna rizična skupina je zdravstveno osoblje. Naime, ono je izloženo dodatnom riziku od zaraze zbog konstantnog doticaja s pacijentima koji nekada mogu biti asimptomatski nosioci virusa. No, to isto zdravstveno osoblje također može biti asimptomatski nositelj virusa i predstavljati potencijalnu opasnost poglavito za onkološke i imunokompromitirane pacijente koji kod njih dolaze na obradu. Rezultati istraživanja upućuju na potrebu za ranom

samoizolacijom od ostalog zdravstvenog osoblja i pacijenata te čestim testiranjem zdravstvenih radnika kako bi se spriječilo dodatno širenje bolesti (43).

Dijagnostika olfaktorne disfunkcije uzrokovane COVID-19 infekcijom ima još puno prostora za napredak. Objektivni testovi za procjenu mirisa, poput CCCRC i UPSIT testa bolji su od subjektivnih testova jer se ne oslanjaju na pacijentov odgovor o tome je li osjetio zadani miris (32,33). Nadalje, slikovne metode poput fMR-a, MRI-a, SPECT/CT-a i PET-a ne postoje u manjim centrima te predstavljaju velik trošak. Prije upućivanja pacijenata koji boluju od COVID-19 olfaktorne disfunkcije na neku od navedenih slikovnih metoda, trebala bi se obaviti endoskopija nosa na odjelu otorinolaringologije, kako bi se isključile moguće organske lezije (npr. polipi) koje bi potencijalno mogle uzrokovati hiposmiju. Navedena metoda ne predstavlja veliki materijalni trošak te je lako dostupna u svim centrima. Ukoliko je endoskopija nosa negativna na bilo kakve organske uzroke, pacijenta treba uputiti na daljnju neurološku obradu (barem osnovni CT mozga).

Povezujući dva prethodna odlomka (zdravstveno osoblje kao rizičnu skupinu i dijagnostičke procedure hiposmije) te retrogradno prateći medijske informacije od kada je krenula pandemija SARS-CoV-2, vidljivo je da dok hiposmija nije bila poznata kao rani, a možda i jedini simptom zaraze, najviše su riziku bili izloženi otorinolaringolozi prilikom endoskopskih procedura, što dijagnostičkih, a posebice terapijskih.

Liječenje hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom još nije zadovoljavajuće. Olfaktorni trening pokazao je rezultate u pojedinim istraživanjima, no veća učinkovitost pokazala se kod osoba koje boluju od olfaktorne disfunkcije koja je nastala zbog nekih drugih uzroka (35). Specifičan

lijek za liječenje olfaktorne disfunkcije i dalje ne postoji, no intranazalni kortikosteroidi trenutno su najbolje rješenje koje se može ponuditi pacijentima. U spomenutom istraživanju (Abdelalim AA i suradnika iz 2021. godine) lokalnog kortikosteroida kao moguće terapije u kojemu se procjenjivala uloga mometazon furoat spreja za nos u poboljšanju stanja pacijenata s post-COVID-19 hiposmijom, nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih skupina, što govori u prilog tome da korištenje mometazon furoat spreja za nos kao lokalnog kortikosteroida u liječenju hiposmije nakon COVID-19 infekcije ne pokazuje prednost u odnosu na olfaktorni trening (37). Oralna kortikosteroidna terapija ne preporuča se u liječenju hiposmije uzrokovane SARS-CoV-2, pogotovo kod imunokompromitiranih osoba, zbog negativnog utjecaja na imunološki sustav, ali i zbog neučinkovitog „izbacivanja“ samog virusa iz organizma (36).

Pregledom dostupne literature pronađeni su radovi koji nude novu nadu liječenja hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom (Yan CH i suradnici iz 2020. godine; Yagi S i suradnici iz 2009. godine; Holbrook EH i suradnici iz 2019. godine). To su primjerice stimuliranje matičnih stanica olfaktornog epitela u ljudi, kao i direktna stimulacija olfaktornog bulbusa. Drugi primjer su istraživanja na transgeničnim miševima u kojih je transplantacija matičnih stanica olfaktornog epitela dala ohrabrujuće rezultate te bi takva terapija mogla predstavljati novu nadu liječenja hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom (34).

PCOD kao posljedica SARS-CoV-2 oštećuje olfaktorni epitel te može uzrokovati hiposmiju koja traje dulje od 3 mjeseca (38). Zbog takve dugotrajne olfaktorne disfunkcije, utjecaj PCOD-a na kvalitetu života je značajan. PCOD smanjuje sposobnost uživanja u hrani i mirisima, prisjećanja prijašnjih okusa i mirisa te umanjuje sposobnost otkrivanja opasnih i otrovnih tvari kao što su pokvarena hrana ili otrovni mirisi. Nadalje, povezan je s nizom negativnih psihosocijalnih

učinaka, uključujući depresiju, društvenu izolaciju, oštećenu kogniciju te smanjenu ishranu (40). Nadovezujući se na prethodne psihosocijalne učinke uzrokovane PCOD-om, u istraživanju van Sluis KE i suradnika objavljenog 2020. godine uočeno je da u žena kod kojih je učinjena totalna laringektomija, u odnosu na muškarce, češće dolazi do pojave depresije, poteškoća s povratkom na posao i društvenom interakcijom zbog stigmatizacije (44). Na temelju rezultata epidemioloških istraživanja COVID-19 hiposmije u kojima je potvrđeno da se poremećaj mirisa češće javlja kod ženskog spola, dalo bi se diskutirati javljaju li se navedene psihosocijalne poteškoće češće u žena koje boluju od PCOD-a, nego u muškaraca.

Dulje trajanje bolesti pogoduje nastanku perzistentnog PCOD-a zbog duljeg utjecaja virusa na olfaktorni neuroepitel uslijed čega dolazi i do izraženijeg oštećenja tkiva. Dijabetes mellitus također pogoduje perzistentnom PCOD-u zbog same prirode te bolesti, odnosno polineuropatije koja se javlja kao komplikacija dijabetesa, ali i ostalih uzroka poput periodontalnih bolesti i nekih lijekova (metformin) povezanih s dijabetesom. Pogotovo su ugroženi pacijenti s kroničnim rinosinitisom s nosnom polipozom kao komorbiditetom (39). Perzistentnom PCOD-u pogoduje i starija dob zbog sporije regeneracije matičnih stanica u olfaktornom epitelu te takva populacija vjerojatno ne bi bila prikladna za moguće buduće liječenje stimuliranjem i transplantacijom matičnih stanica olfaktornog epitela (39). U liječenju PCOD-a, kao preporučena terapija predlažu se oralni kortikosteroidi, no zbog mogućih posljedica na imunološki sustav spomenutih ranije, trebalo bi ih se izbjegavati u ranoj fazi bolesti i rezervirati za perzistentnu hiposmiju kada virus više nije prisutan u tijelu (40,41).

## 5. Zaključak

Olfaktorna disfunkcija, odnosno hiposmija rastući je zdravstveni problem koji pogađa većinu svjetske populacije od pojave pandemije SARS-CoV-2. Dijagnozu hiposmije potvrđuje klinička slika, testovi za procjenu osjeta njuha te ponekad slikovne metode. Dostupna terapija uključuje olfaktorni trening te razne farmakološke mjere, od kojih su najkorišteniji intranazalni kortikosteroidi. Budući da je procjena stupnja olfaktorne disfunkcije otežana te je trenutna moguća terapija u najvećem broju slučajeva neučinkovita, a hiposmija negativno utječe na kvalitetu života pacijenta, važno je pokrenuti što više istraživanja kako bi se potaknulo razumijevanje hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom, što bi moglo dovesti do boljih rezultata u liječenju i dijagnostici iste.

## 6. Sažetak

Hiposmija je simptom prepoznat kao jedan od najvažnijih simptoma SARS-CoV-2. Najčešće je prolazna, s povratom osjeta njuha nakon nekoliko dana ili tjedana te se razlikuje od istih povezanih s drugim virusima po svom iznenadnom nastanku i brzom oporavku.

Oboljeli od COVID-19 infekcije obično prijavljuju hiposmiju bez prisutnosti nazalne kongestije ili rinoreje. Ove značajke upućuju na to da bi hiposmija mogla biti posljedica otežanog protoka zraka ili senzoneuralnog oštećenja povezanog s ACE-2 receptorom i TMPRSS2 staničnom proteazom, lokalne infekcije vaskularnih i sustentakularnih stanica, infekcije vaskularnih pericita, oštećenja i gubitka cilija te prema najnovijem down-regulacije OR-a i njihovih signalnih komponenti.

Prema podacima iz različitih epidemioloških istraživanja, na razini svijeta, hiposmija je prijavljivana kao simptom COVID-19 infekcije u postotku od 84%, dok je u RH zabilježeno oko 40% slučajeva.

Pacijenti zaraženi s COVID-19 infekcijom mogu doživjeti iznenadni početak hiposmije bez ikakvih drugih simptoma ili prije pojave hiposmije mogu imati i druge blaže simptome.

Olfaktorna disfunkcija, odnosno hiposmija često je praćena disgeuzijom, odnosno poremećajem okusa.

Dijagnostički postupci u procjeni hiposmije uzrokovane SARS-CoV-2 uključuju subjektivne i objektivne testove za procjenu olfaktorne funkcije. Primjeri objektivnih testova za procjenu mirisa su CCCRC i UPSIT test. Najdostupnija metoda u diferencijalnoj dijagnozi ostalih uzroka olfaktorne disfunkcije je endoskopija nosa te osnovna neurološka obrada. Ostale metode koje se koriste u dijagnostici hiposmije uključuju slikovne metode poput fMR-a, MRI-a, SPECT/CT-a i PET-a.

Prosječno trajanje hiposmije procjenjuje se na 2-3 tjedna, nakon čega slijedi spontani oporavak.

No, postoje i bolesnici s perzistentnom hiposmijom koja može trajati i dulje od 3 mjeseca.

Liječenje hiposmije uzrokovane COVID-19 infekcijom uključuje olfaktorni trening, ali i lijekove od kojih se najčešće koriste intranazalni kortikosteroidi. Potencijalno liječenje u budućnosti predstavljaju stimulacija i transplantacija matičnih stanica olfaktornog epitela te direktna stimulacija olfaktornog bulbosa.

PCOD označava perzistentnu olfaktornu disfunkciju u trajanju duljem od nekoliko mjeseci koja dovodi do težeg oštećenja olfaktornog epitela te pogađa velik dio populacije. Rizične skupine



predstavljaju starije osobe, osobe koje boluju od dijabetesa te pacijenti s duljom perzistencijom virusa u tijelu. U liječenju PCOD-a preporuča se olfaktorni trening te primjena lokalnih, a u izuzetnim slučajevima, ponekad i sistemskih kortikosteroida.

## **7. Summary**

Hyposmia is a symptom recognized as one of the most important symptoms of SARS-CoV-2. It is usually transient, with a return of smell after a few days or weeks. It differs from those associated with other viruses in its sudden onset and rapid recovery.

Patients with COVID-19 infection usually report hyposmia without the presence of nasal congestion or rhinorrhea. These features suggest that hyposmia may be due to obstructed airflow or sensorineural damage associated with ACE-2 receptor and TMPRSS2 cell protease, local vascular and sustentacular cell infections, vascular pericyte infections, ciliate damage and loss, and recent down-regulation of ORs and their signaling components.

According to data from various epidemiological studies, worldwide, hyposmia has been reported as a symptom of COVID-19 infection in a percentage of 84%, while in the Republic of Croatia about 40% of cases have been reported.

Patients infected with COVID-19 infection may experience a sudden onset of hyposmia without any other symptoms or may have other milder symptoms before hyposmia occurs. Olfactory dysfunction (hyposmia), is often accompanied by dysgeusia, (taste disturbance).

Diagnostic procedures in the assessment of hyposmia caused by SARS-CoV-2 include subjective and objective tests to assess olfactory function. Examples of objective odor assessment tests

are the CCCRC and the UPSIT test. The most available method in the differential diagnosis of other causes of olfactory dysfunction is nasal endoscopy and basic neurological treatment. Other methods used in the diagnosis of hyposmia include imaging methods such as fMR, MRI, SPECT / CT, and PET.

The average duration of hyposmia is estimated at 2-3 weeks, followed by spontaneous recovery. However, there are patients with persistent hyposmia that can last longer than 3 months. Treatment of hyposmia caused by COVID-19 infection includes olfactory training, but also drugs, the most commonly used being intranasal corticosteroids. Potential treatments in the future are stimulation and transplantation of olfactory epithelial stem cells and direct stimulation of the olfactory bulb.

PCOD refers to persistent olfactory dysfunction lasting more than a few months that leads to severe damage of the olfactory epithelium and affects a large part of the population. Risk groups include the elderly, people with diabetes and patients with prolonged persistence of the virus in the body. In the treatment of PCOD, olfactory training and the use of local and, in exceptional cases, systemic corticosteroids is recommended.

## 8. Literatura:

1. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Nature. [Internet] 2020 Mar 579(7798):265-269. Dostupno na:

<https://europepmc.org/article/MED/32015508>

2. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. FEBS J. [Internet] 2020;287(17):3672-3676.

Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426555/>

3. Dixon, B. E., Wools-Kaloustian, K., Fadel, W. F., Duszynski, T. J., Yiannoutsos, C., Halverson, P. K., & Menachemi, N. (2020). Symptoms and symptom clusters associated with SARS-CoV-2 infection in community-based populations: Results from a statewide epidemiological study.

[Internet] 2020.10.11.20210922. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7587833/>

4. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. Neuroscientist. [Internet] 2021;27(6):582-603. Dostupno

na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7488171/>

5. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. ACS Chem Neurosci. [Internet] 2021;12(20):3795-3805. Dostupno

na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8507153/>

6. Mittal A, Manjunath K, Ranjan RK, Kaushik S, Kumar S, Verma V. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2. PLoS Pathog.

[Internet] 2020;16(8):e1008762. Published 2020 Aug 21. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7444525/>

7. Sharma A, Ahmad Farouk I, Lal SK. COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. Viruses. [Internet] 2021;13(2):202.

Published 2021 Jan 29. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7911532/>

8. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, et al. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19) [Updated 2022 May 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls

Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>

9. McIntosh K. COVID-19: Clinical Features. [Internet] This topic last updated: May 24, 2022.

Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-features#H1616328133>

10. Peeling R.W, Heymann D.L., Teo Y., Garcia P.J. Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. [Internet] Published: December 20, 2021. VOLUME 399, ISSUE 10326, P757-768, FEBRUARY 19, 2022. Dostupno na:

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02346-](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02346-)

[1/fulltext#articleInformation](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02346-1/fulltext#articleInformation)

11. Rodriguez-Guerra M, Jadhav P, Vittorio TJ. Current treatment in COVID-19 disease: a rapid review. Drugs Context. [Internet] 2021;10:2020-10-3. Published 2021 Jan 29. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7850293/>

12. Han X, Xu P, Ye Q. Analysis of COVID-19 vaccines: Types, thoughts, and application. *J Clin Lab Anal.* [Internet] 2021;35(9):e23937. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8418485/>
13. Službena stranica Vlade za pravodobne i točne informacije o koronavirusu. [Internet]  
Ažurirano: 12.05.2022, Izvor: Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Dostupno na:  
<https://koronavirus.hr/najnovije/35>
14. Sharma A, Kumar R, Aier I, Semwal R, Tyagi P, Varadwaj P. Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *Curr Neuropharmacol.* [Internet] 2019;17(9):891-911. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7052838/>
15. Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, Muus JS, Schlosser RJ. The Association Between Olfaction and Depression: A Systematic Review. *Chem Senses.* [Internet] 2016;41(6):479-486. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4918728/>
16. Branigan B, Tadi P. Physiology, Olfactory. [Internet] Updated 2022 May 8. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542239/>
17. Brady S.T., Albers R.W., Siegel G.J., Price D.L. *Basic Neurochemistry Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology.* 8th Edition. Academic Press, 2011. ISBN 0080959016, 9780080959016

18. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 13th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2016.
19. DeMaria S, Ngai J. The cell biology of smell. J Cell Biol. [Internet] 2010;191(3):443-452.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3003330/>
20. Mastrangelo A, Bonato M, Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes. Neurosci Lett. [Internet] 2021;748:135694.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7883672/>
21. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-León J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. Can J Neurol Sci. [Internet] 2021;48(1):9-24.  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7533477/>
22. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. FEBS J. 2020;287(17):3672-3676. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7426555/>
23. Zazhytska M, Kodra A, Hoagland D.A., tenOever B.R., Overdevest J.B., Lomvardas S. Non-cell-autonomous disruption of nuclear architecture as a potential cause of COVID-19-induced anosmia. [Internet] VOLUME 185, ISSUE 6, P1052-1064.E12, MARCH 17, 2022  
Published:February 01, 2022 Dostupno na: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2822%2900135-0>
24. Karamali K, Elliott M, Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. [Internet] 2022;30(1):19-25. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8711304/>

25. Zyoud SH, Shakhshir M, Koni A, Shahwan M, Jairoun AA, Al-Jabi SW. Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19: A Global Bibliometric and Visualized Analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* [Internet] 2022 Mar 3;34894221082735. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35240864/>
26. Milanković, S.G., Bogović, V., Šestak, A., Zubčić, Ž., Maleš, J. i Mihalj, H. (2022). Zastupljenost anosmije i ageuzije u COVID pozitivnih bolesnika u Kliničkom bolničkom centru Osijek. *Medica Jadertina*, 52 (Suplement 1), 25-25. [Internet] Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/272897>
27. Žaja R, Kerner I, Macan J, Milošević M. Characteristics of work-related COVID-19 in Croatian healthcare workers: a preliminary report. *Arh Hig Rada Toksikol.* [Internet] 2021;72(1):36-41. Published 2021 Mar 30. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8191434/>
28. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol.* [Internet] 2020;41(5):102581. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7265845/>
29. Sedaghat AR, Gengler I, Speth MM. Olfactory Dysfunction: A Highly Prevalent Symptom of COVID-19 With Public Health Significance. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* [Internet] 2020;163(1):12-15. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0194599820926464>
30. Meng X, Pan Y. COVID-19 and anosmia: The story so far. *Ear, Nose & Throat Journal.* September 2021. [Internet] Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/01455613211048998>

31. Jain A, Kaur J, Rai AK, Pandey AK. Anosmia: A Clinical Indicator of COVID-19 Reinfection. *Ear, Nose & Throat Journal*. [Internet] 2021;100(2\_suppl):180S-181S. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0145561320978169>
32. Whitcroft KL, Hummel T. Olfactory Dysfunction in COVID-19: Diagnosis and Management. *JAMA*. [Internet] 2020;323(24):2512–2514. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766523>
33. Ahmed AK, Sayad R, Mahmoud IA, et al. "Anosmia" the mysterious collateral damage of COVID-19. *J Neurovirol*. [Internet] 2022;28(2):189-200. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8898086/>
34. Saltagi AK, Saltagi MZ, Nag AK, et al. Diagnosis of Anosmia and Hyposmia: A Systematic Review. *Allergy & Rhinology*. [Internet] January 2021. Dostupno na: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/21526567211026568>
35. T. Radulesco, B. Verillaud, E. Béquignon, J.-F. Papon, R. Jankowski, L. Le Taillandier De Gabory, P. Dessi, A. Coste, E. Serrano, S. Vergez, F. Simon, V. Couloigner, C. Rumeau, J. Michel, COVID-19 and rhinology, from the consultation room to the operating theatre, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 137, Issue 4, 2020, Pages 309-314, ISSN 1879-7296. [Internet] Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879729620301034>
36. Koyama S, Kondo K, Ueha R, Kashiwadani H, Heinbockel T. Possible Use of Phytochemicals for Recovery from COVID-19-Induced Anosmia and Ageusia. *Int J Mol Sci*. [Internet]



2021;22(16):8912. Published 2021 Aug 18. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396277/>

37. Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, Entezari-Maleki T. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: A comprehensive review. Eur J Pharmacol. [Internet]

2021;912:174582. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8524700/>

38. Abdelalim AA, Mohamady AA, Elsayed RA, Elawady MA, Ghallab AF. Corticosteroid nasal spray for recovery of smell sensation in COVID-19 patients: A randomized controlled trial. Am J Otolaryngol. [Internet] 2021;42(2):102884. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836546/>

39. Yagi S, Costanzo RM. Grafting the olfactory epithelium to the olfactory bulb. Am J Rhinol Allergy. [Internet] 2009;23(3):239-243. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2743870/>

39. Karamali K, Elliott M, Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. [Internet] 2022;30(1):19-25. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8711304/>

40. Wu TJ, Yu AC, Lee JT. Management of post-COVID-19 olfactory dysfunction. Curr Treat Options Allergy. [Internet] 2022;9(1):1-18. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8723803/>

41. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* [Internet] 2020;50(5):436-439. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162775/>

42. Hura N, Xie DX, Choby GW, et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol.* [Internet] 2020;10(9):1065-

1086. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7361320/>

43. Villarreal IM, Morato M, Martínez-RuizCoello M, et al. Olfactory and taste disorders in healthcare workers with COVID-19 infection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* [Internet]

2021;278(6):2123-2127. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7385204/>

44. van Sluis KE, Kornman AF, van der Molen L, van den Brekel MWM, Yaron G. Women's perspective on life after total laryngectomy: a qualitative study. *Int J Lang Commun Disord.*

[Internet] 2020;55(2):188-199. Dostupno na:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7079180/>

## 9. Životopis

Mia Grgić rođena je 31.08.1997. godine u Zagrebu. Pohađala je osnovnu školu Lovre pl.

Matačića u Zagrebu. Nakon osnovne škole upisuje Opću gimnaziju Benedikta Kotruljevića u Zagrebu te 2016. godine maturira i iste godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci.

Tijekom studija aktivno i pasivno je sudjelovala na studentskim kongresima u Hrvatskoj (Rijeka, Osijek) i inozemstvu (Srbija).