

# Utjecaj Covid-19 na olfaktornu funkciju bolesnika

---

Ognjenčić, Tomislav

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Faculty of Medicine Osijek / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:152:719910>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Medicine Osijek](#)



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Tomislav Ognjenčić**

**UTJECAJ COVID-19 NA OLFAKTORNU**

**FUNKCIJU BOLESNIKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**



**SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU**

**MEDICINSKI FAKULTET OSIJEK**

**SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I**

**DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE**

**Tomislav Ognjenčić**

**UTJECAJ COVID-19 NA OLFAKTORNU**

**FUNKCIJU BOLESNIKA**

**Diplomski rad**

**Osijek, 2022.**

Rad je ostvaren u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Osijek

Mentor rada: doc. dr. sc. Hrvoje Mihalj, dr. med.

Rad sadrži: 39 listova i 9 tablica

## Zahvale

*Velike zahvale želim iskazati svom mentoru, doc. dr. sc. Hrvoju Mihalju, dr. med., na pristupačnosti, uloženom vremenu, trudu i stručnim savjetima pri pisanju ovog diplomskog rada.*

*Želim se zahvaliti svim djelatnicima Klinike za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Osijek, posebno Stjepanu Grgi Milankoviću, dr. med. i Anamariji Šestak, dr. med.*

*Hvala svim mojim prijateljima koji su svih ovih godina bili uz mene pogotovo Mateju, Alenu, Marku, Josipu, Marku i Stjepanu.*

*Iskrenu zahvalu upućujem Lauri na svoj ljubavi, strpljenju i razumijevanju koje mi je pružila kad mi je bilo najpotrebnije.*

*I na kraju najveće zahvale mojoj obitelji, tati Ivici, mami Ružici, bratu Krešimiru i sestri Ivani što su vjerovali u mene i bili mi bezuvjetna podrška.*

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| <b>1. UVOD</b> .....   | 1  |
| 1.1 Anatomija nosa .....   | 1  |
| 1.2 Fiziologija nosa .....   | 2  |
| 1.3 Fiziologija njuha .....  | 3  |
| 1.4 <i>Smell diskettes</i> olfaktometrija .....                          | 3  |
| 1.5 COVID-19 .....   | 4  |
| 1.6 ACE 2 receptori – angiotenzin konvertirajući enzim 2 receptori ..... | 5  |
| <b>2. CILJEVI</b> .....  | 6  |
| <b>3. ISPITANICI I METODE</b> .....                                      | 7  |
| 3.1 Ustroj studije .....   | 7  |
| 3.2 Ispitanici .....   | 7  |
| 3.3 Metode.....  | 7  |
| 3.4 Statističke metode .....   | 8  |
| <b>4. REZULTATI</b> .....  | 9  |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....   | 15 |
| <b>6. ZAKLJUČCI</b> .....  | 19 |
| <b>7. SAŽETAK</b> .....  | 20 |
| <b>8. SUMMARY</b> .....  | 21 |
| <b>9. LITERATURA</b> .....   | 22 |
| <b>10. ŽIVOTOPIS</b> .....   | 27 |
| <b>11. PRILOZI</b> .....   | 28 |

## **POPIS KRATICA**

ACE 2 - angiotenzin konvertirajući enzim (engl. *Angiotensin-Converting Enzyme 2*)

cAMP - ciklički adenzin monofosfat (engl. *Cyclic Adenosine Monophosphate*)

COVID-19 - bolest koju uzrokuje koronavirus (engl. *Coronavirus disease 2019.*)

KOPB - kronična opstruktivna plućna bolest

RT-PCR - lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu (engl. *Real-Time Polymerase Chain Reaction*)

SARS-CoV-2 - teški akutni respiratorni sindrom koronavirus 2 (engl. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*)

TMPRSS2 - transmembranska serinska proteaza 2 (engl. *Transmembrane Serine Protease 2*)

WHO - Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)



## 1. UVOD

### 1.1 Anatomija nosa

Nos kao početni dio respiratornog sustava anatomski možemo podijeliti na nosnu šupljinu (*cavitas nasi*), vanjski nos (*nasus externus*) te paranazalne sinuse (*sinus paranasales*). *Nasus externus* građen je u obliku piramide koja ima tri strane. Baza nosne piramide položena je na lice te prelazi na obraze. Korijen nosa (*radix nasi*) predstavlja mjesto na kojemu se nos nastavlja u čelo. Od vrha nosa do korijena nosa (*apex nasi*) proteže se nosni hrbat (*dorsum nasi*).

Vanjski nos građen je od kostiju i hrskavica na kojima leže koža, potkožno tkivo i mišići. Kosti koje sudjeluju u oblikovanju vanjskog nosa su nosne kosti (*ossa nasalia*) i nosni nastavak gornje čeljusti (*processus frontalis maxillae*). Hrskavičnu podlogu čine nosne hrskavice koje nosu daju potrebnu čvrstoću kako bi nosnice u isto vrijeme bile pomične i otvorene. Nosna krila (*ala nasi*) lateralne su strane nosa i samo djelomično su izgrađene od nosnih hrskavica dok im je stražnji dio građen kao podvostručenje kože. U nosne hrskavice spadaju postrana nosna hrskavica, velika nosna hrskavica, male nosne hrskavice i pomoćne nosne hrskavice. Postrane nosne hrskavice (*cartilago nasi lateralis*) svojim izgledom podsjećaju na trokutastu ploču. Prema gore vezane su za *processus frontalis maxillae* te za nosnu kost. Prema dolje su u dodiru s velikim nosnim hrskavicama dok prema naprijed prelaze u hrskavični dio nosne pregrade. Svaka nosnica najvećim dijelom okružena je velikom nosnom hrskavicom (*cartilago alaris nasi*) koja ima dva kraka, medijalni i lateralni. Lateralni krak (*crus laterale*) ima veliku ulogu u oblikovanju nosnoga krila, pruža se do medijalne crte gdje se nastavlja u medijalni krak. Medijalni krakovi (*crus mediale*) idu prema natrag i zajedno tvore pomični dio pregrade nosa. Male hrskavice nosa (*cartilagine alares minores*) nalaze se u nosnom krilu i u doticaju su s nosnim nastavkom gornje čeljusti.

Nosna pregrada dijeli nosnu šupljinu na dva dijela. Sprijeda nosnicama (*nares*) ima otvorenu komunikaciju s vanjskim svijetom, a straga *choanama* s nosnim dijelom ždrijela. Prednji dio nosne šupljine naziva se nosno predvorje (*vestibulum nasi*) i grebenom *limen nasi* odijeljeno je od nosne šupljine u užem smislu. Koštanu osnovu dna nosne šupljine čini tvrdo nepce, a građeno je od nepčanog nastavka gornje čeljusti sprijeda te vodoravne ploče nepčane kosti straga. Gornji koštani zid nosne šupljine sastoji se od sljedećih dijelova: tijela klinaste kosti, šupljikave ploče rešetnice, nosnog dijela čeone kosti te stražnje strane nosne kosti. Medijalna

stijenka nosne šupljine izgrađena je nosnom pregradom odnosno *septumom nasi*. Sastoji se od koštanog, hrskavičnog i membranoznog dijela. Zbog varijabilnosti rasta kostiju koje sudjeluju u oblikovanju nosne pregrade ona je najčešće zavijena u stranu (*deviatio septi nasi*). Koštanu podlogu lateralne stijenke nosne šupljine tvori osam kostiju: medijalna strana trupa gornje čeljusti, rešetnica, tijelo krilne kosti, okomita ploča nepčane kosti, donja nosna školjka te čeona, suzna i nosna kost. Njušni žlijeb (*sulcus olfactorius*) koji pri njušenju ima ulogu usmjeravanja zračnih struja prema njušnom dijelu nosne sluznice nalazi se skroz sprijeda na lateralnoj stijenci, dok se straga nalaze nosni hodnici i nosne školjke iznad njih.

Paranasalni sinusi (sfenoidalni, frontalni, maksilarni i etmoidalni) predstavljaju zračne prostore koji se nalaze u okolnim kostima. Razvijaju se tek nakon rođenja kad pridonose promjeni glasa u pubertetu te izgledu lica iz dječjeg u odraslo (1–3).

### 1.2 Fiziologija nosa

Ljudski nos ima mnoštvo funkcija, a tri glavne funkcije su mu sudjelovanje u respiraciji, prepoznavanje mirisa i zaštitna funkcija (4).

Najvažnija funkcija nosa je respiracija. Prilikom udisanja nos ima mogućnost reguliranja temperature udahnutog zraka, a tu funkciju omogućuje mu kavernožno vaskularno tkivo. Ulaskom hladnoga zraka u nosnu šupljinu, topla krv koja se nalazi u kavernožnim tkivima s lakoćom zagrijava zrak. Udisanjem pretoploga zraka u kavernožnim tkivima dolazi do vazokonstrikcije koja rezultira proširenjem nosne šupljine i dužim zadržavanjem zraka u nosu. Vrtloženjem zračne struje u tako proširenim nosnim šupljinama dolazi do hlađenja zraka prelaskom topline s toplijeg tijela na hladnije (5,6).

Normalno disanje fiziološki se odvija kroz nos, a nosnom sluznicom filtrira se većina čestica udahnutih zrakom. Veliku ulogu u zaštiti respiratornog sustava ima mukocilijarni sustav sastavljen od mnoštva trepetljika, sluzavog (mukoznog) pokrivača, seroznih i mukoznih žlijezda te vrčastih stanica. Čestice nečistoće koje dospiju na površinu sluzavog pokrivača pomicanjem trepetljiki pomiču se prema epifarinksu i u konačnici, nakon spontanog gutanja, završavaju u želucu (5,7).

Fenomen nosnog ciklusa važan je u obrani respiratornog sustava od virusa. Naizmjeničnom kongestijom i dekonjestijom nosnih šupljina dolazi do povećanja temperature u nosnoj sluznici

do 37 °C. Uobičajeni respiratorni virusi dobro se razmnožavaju na nižim temperaturama gornjih dišnih putova, međutim na višim temperaturama njihova replikacija je ograničena (8,9). Osim toga, začepjenost nosa ima zaštitnu ulogu jer može spriječiti pretvorbu dišnoga epitela iz trepetljikavog u pločasti (5).

### 1.3 Fiziologija njuha

Osjetilo njuha najslabije je istraženo ljudsko osjetilo, a mnoge njegove funkcije tek treba razjasniti. Razlog tome je što njuh predstavlja subjektivnu pojavu koju nije lako proučavati (10).

Olfaktorne stanice koje se nalaze na krovu nosne šupljine na kribriformnoj ploči služe za detekciju mirisa. One odgovaraju bipolarnim neuronima koji na jednom kraju imaju dendrit s mnoštvom malih cilija koje strše u sluz, a na drugom kraju im se nalazi akson koji zajedno s aksonima drugih njušnih stanica tvori olfaktorni živac (11). Serozna tekućina koju luče Bowmanove žlijezde bogata je glikoproteinima i luči se na površinu njušne membrane. Ona omogućuje zagrijavanje i vlaženje zraka te na taj način pomaže pri otapanju plinovitih čestica mirisa (12). Nakon što čestice mirisa dospiju do olfaktornih stanica, prodiru kroz seroznu tekućinu do njušnih dlačica gdje se vežu za receptorske bjelančevine koje se nalaze u membrani svake dlačice. Receptorske bjelančevine aktiviraju adenilat-ciklazu koja stvara ciklički adenozin monofosfat (cAMP) što omogućuje natrijskom kanalu utok natrijevih iona u citoplazmu receptorske stanice. Dolazi do depolarizacije i stvaranja akcijskih potencijala koji se zatim njušnim živcem prenose u središnji živčani sustav (13).

### 1.4 *Smell diskettes* olfaktometrija

Olfaktometrija predstavlja dijagnostičku metodu pomoću koje se može procijeniti prag osjetljivosti te ispitati postoje li problemi s osjetom njuha (14).

*Smell diskettes* olfaktorni test provodi se pomoću 8 disketa koji sadrže različite mirise u velikim koncentracijama. Radi se o subjektivnoj metodi u kojoj ispitanik njuši jednu po jednu disketu i zatim ju opisuje. Postoji i objektivna olfaktometrija, no ona se u Hrvatskoj ne radi. Ovaj olfaktorni test zamišljen je kao trostruki prisilni test višestrukog odgovora u kojemu ispitanik

nakon njušenja svake diskete mora odabrati jedan od tri ponuđena mirisa. Ukoliko ispitanik ne osjeti ništa od ponuđenog, mora odabrati odgovor koji najviše sličí onome što je osjetio (15). Za svaki točan odgovor dobije se po 1 bod, maksimalan broj bodova koji ispitanik može ostvariti je 8. Normalnu olfaktornu funkciju predstavlja 7 ili 8 bodova na testu, smanjen osjet njuha 3-6 bodova, dok potpuni gubitak osjeta njuha predstavlja 0-2 boda na testu (16).

### 1.5 COVID-19

COVID-19 infektivna je virusna bolest uzrokovana SARS-CoV-2. Koronavirusi pripadaju redu *Nidovirales*, porodici *Coronaviridae* te potporodici *Orthocoronavirinae*. S genom veličine 26-32 kb, koronavirusi imaju najveći genom od svih RNA virusa (17). Zlatni standard za otkrivanje SARS-CoV-2 je lančana reakcija polimerazom u stvarnom vremenu (RT-PCR) (18). SARS-CoV-2 kodira najmanje 4 strukturna proteina koji uključuju *spike* protein (S), membranski protein (M), protein nukleokapsida (N) i protein ovojnice (E). Ovi proteini odgovorni su za održavanje i replikaciju virusa (19). Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila je COVID-19 globalnom pandemijom 11. ožujka 2020. godine nakon što se SARS-CoV-2 proširio na veliki broj zemalja. Najčešći klinički simptomi bolesti uključuju vrućicu, umor, kašalj, otežano disanje, dok nerijetko pacijenti navode i grlobolju, glavobolju te gastrointestinalne smetnje (20). Anosmija (potpuni gubitak osjeta njuha) i hiposmija (smanjen osjet njuha) mogu se pojaviti kao izolirani simptomi, a vrlo često udruženi su s disgeuzijom (poremećaj osjeta okusa) (21). Angiotenzin-konvertirajući enzim 2 (ACE2) koji je otkriven kao funkcionalni receptor za SARS-CoV-2 nalazi se u plućima, srcu, bubrezima, oralnoj sluznici i skeletnim mišićima. Budući da je epitel dišnog sustava primarno mjesto vezanja virusa, činjenica da SARS-CoV-2 može uzrokovati hiposmiju ili anosmiju nije nimalo iznenađujuća (22). Mehanizam koji dovodi do olfaktorne disfunkcije kod pozitivnih pacijenata nije u potpunosti razjašnjen. Nazalna opstrukcija i rinoreja, gubitak neurona olfaktornih receptora, infiltracija mozga koja utječe na olfaktorne centre te oštećenje potpornih stanica u olfaktornom epitelu imaju ulogu u nastanku olfaktorne disfunkcije i mogli bi objasniti mehanizam na koji nastaje (23).

### 1.6 ACE 2 receptori – angiotenzin konvertirajući enzim 2 receptori

Pojačana ekspresija ACE 2 receptora u stanicama nosnog epitela nakon vezanja SARS-CoV-2 virusa na receptor smatra se odgovornom za smanjenje osjeta njuha. Vezanje virusa na ACE 2 receptore uzrokuje propadanje epitelnih stanica nosne sluznice te naknadnu upalu i oštećenje receptora odgovornih za osjet mirisa (24). SARS-CoV-2 virus veže se pomoću S (spike) proteina na ACE 2 receptor (25). Veliku ulogu u spajanju membrana i ulasku virusa u stanicu imaju furin i transmembranska serinska proteaza 2 (TMPRSS2) (26).

## 2. CILJEVI

Ciljevi su ovoga istraživanja:

1. Ispitati učestalost olfaktorne disfunkcije i poremećaj osjeta okusa kod SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata.
2. Prikazati stupanj oštećenja osjeta njuha uz pomoć olfaktometrije, kao i učestalost pridruženih simptoma i komorbiditeta.
3. Ispitati kolika je promjena u olfaktornoj disfunkciji između dva mjerenja.

### 3. ISPITANICI I METODE

#### 3.1 Ustroj studije

Istraživanje je ustrojeno kao kohortna prospektivna studija (27).

#### 3.2 Ispitanici

Ispitanike su činili pacijenti kojima je uz pomoć *real-time* PCR-a (RT-PCR) potvrđena zaraza SARS-CoV-2 virusom, a koji su bili hospitalizirani u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od svibnja 2021. do ožujka 2022. godine. Istraživanje se također provodilo i u Klinici za otorinolaringologiju i kirurgiju glave i vrata Kliničkog bolničkog centra Osijek gdje je provedena kontrolna olfaktometrija nakon tri mjeseca. Isključujući kriteriji bili su odstupanja od protokola istraživanja (npr. izostanak s kontrolnog snimanja olfaktometrije), dob manja od 18 godina, uzimanje intranazalnih kortikosteroida, prisutnost olfaktorne disfunkcije prije zaraze SARS-CoV-2 virusom kao i odbijanje potpisivanja informativnog pristanka za sudjelovanje u istraživanju. Ispitanike se pratilo tri mjeseca.

#### 3.3 Metode

Pacijentima kojima je potvrđena infekcija SARS-CoV-2 virusom i koji su bili hospitalizirani u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek, ponuđen je upitnik za evaluaciju te im je učinjena olfaktometrija. Upitnik koji je korišten prilagođen je i preveden s engleskog jezika, a koristi ga American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery i nalazi se u prilogu ovog diplomskog rada. Sastoji se od 15 pitanja u kojima su osim osobnih podataka (ime i prezime, datum rođenja, spol i kontakt telefon) pacijenti trebali odgovoriti na nekoliko pitanja u vezi vlastite anamneze. Pitanja o rizičnim faktorima, komorbiditetima i simptomima oblikovana su kao pitanja višestrukog odgovora. Svi pacijenti upitnik su ispunili na početku istraživanja. Olfaktorni test koji se koristio u ovom istraživanju je *Smell Diskettes* (Novimed AG, Medizintechnik, 2020) i napravljen je svim pacijentima na početku istraživanja, dok je kontrolni olfaktorni test (tri mjeseca nakon početnog mjerenja) napravljen samo onim pacijentima koji su na početnom mjerenju imali olfaktornu disfunkciju. Test se sastoji od 8 mirisnih štapića koje pacijenti moraju pomirisati, najprije s jednom nosnicom, a zatim s obje.

Nakon što pomirišu jedan od štapića, pacijenti moraju zaokružiti jedan od ponuđena tri odgovora na temelju prepoznatog mirisa. Ako pacijenti ne odgovore točno ili ne osjete ništa tada im se daje 0 bodova, a u slučaju točnog odgovora daje im se 1 bod. Najveći ukupni zbroj bodova je 8 što označava urednu funkciju osjetila njuha, 7 također označava urednu funkciju, 3-6 označava hiposmiju i 0-2 predstavlja anosmiju. Ovaj test omogućuje subjektivno mjerenje osjeta njuha.

#### 3.4 Statističke metode

Kategorijski podatci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama. Normalnost raspodjele kontinuiranih varijabli testirana je Shapiro - Wilkovim testom. Zbog raspodjele kontinuiranih varijabli koje ne slijede normalnu razdiobu kontinuirani podatci opisani su medijanom i interkvartilnim rasponom. Razlike u kategorijskim podacima prije istraživanja i nakon tri mjeseca testirane su Testom marginalne homogenosti. Sve P vrijednosti su dvostrane. Razina značajnosti je postavljena na  $\alpha = 0,05$ . Za statističku analizu korišten je statistički program MedCalc® Statistical Software version 20.026 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2022).



## 4. REZULTATI

Istraživanje je obuhvatilo 35 pacijenata kojima je uz pomoć *real-time* PCR-a (RT-PCR) potvrđena zaraza SARS-CoV-2 virusom. Među njima je bilo 17 (48 %) osoba muškog spola i 18 (51 %) osoba ženskog spola. Medijan dobi ispitanika je 69 godina (interkvartilnog raspona od 50 do 80 godina) u rasponu od 26 do najviše 90 godina. Bez rizičnih faktora za COVID-19 je 13 (37 %) bolesnika. S obzirom na ostale rizike, 4 (11 %) bolesnika su pušači (Tablica 1).

Tablica 1. Osnovna obilježja ispitanika

|   | Broj (%)<br>ispitanika |
|---|------------------------|
| <b>Spol</b>   |                        |
| Muškarci  | 17 (48)                |
| Žene  | 18 (51)                |
| <b>Rizični faktori za COVID-19</b>                    |                        |
| Bez rizičnih faktora                                  | 13 (37)                |
| Zdravstveni radnik bliski kontakt sa zaraženom osobom | 2 (6)                  |
| Boravak u staračkom domu ili studentskom domu         | 1 (3)                  |
| Ostalo (bolnica)                                      | 19 (54)                |
| <b>Pušenje</b>  | 4 (11)                 |

Komorbidity su prisutni kod 20 (57 %) bolesnika, a najučestaliji su kod 5 (14 %) bolesnika kardiološke bolesti i hipertenzija (Tablica 2).

Tablica 2. Raspodjela bolesnika prema komorbiditetima

|                                    | Broj (%)<br>ispitanika |
|------------------------------------|------------------------|
| <b>Komorbidity</b>                 |                        |
| Kronični sinusitis / alergije      | 4 (11)                 |
| Kronična opstruktivna bolest pluća | 2 (6)                  |
| Astma                              | 2 (6)                  |
| Kardiološke bolesti                | 5 (14)                 |
| Hipertenzija                       | 5 (14)                 |
| Neurološke bolesti                 | 1 (3)                  |
| Gastritis                          | 2 (6)                  |
| Šećerna bolest                     | 2 (6)                  |

Na početku istraživanja 6 (17 %) bolesnika je bez simptoma. Najučestaliji simptom je povišena temperatura kod 21 (60 %) bolesnika, kašalj kod 11 (31 %) bolesnika, a po 9 (26 %) bolesnika ima bol u mišićima ili glavobolju. Ostali simptomi su kod manjeg broja bolesnika (Tablica 3).

Tablica 3. Raspodjela bolesnika prema simptomima

|                           | Broj (%)<br>ispitanika |
|---------------------------|------------------------|
| <b>Simptomi</b>           |                        |
| Povišena temperatura      | 21 (60)                |
| Zimica i tresavica        | 4 (11)                 |
| Bol u mišićima            | 9 (26)                 |
| Kašalj                    | 11 (31)                |
| Glavobolja                | 9 (26)                 |
| Sekrecija iz nosa         | 3 (9)                  |
| Gastrointestinalne tegobe | 5 (14)                 |
| Slabost                   | 5 (14)                 |
| Moždani udar              | 1 (3)                  |

Medijan olfaktornog testa na početku istraživanja je medijana 7 (interkvartilnog raspona od 3 do 8) u rasponu od 0 do najviše 8. Prema rezultatima testa, 8 (23 %) bolesnika je s potpunim gubitkom osjeta njuha (Tablica 4).

Tablica 4. Olfaktorni test

|   | Broj (%)<br>ispitanika |
|---|------------------------|
| <b>Olfaktometrija</b>                   |                        |
| Anosmija - potpuni gubitak osjeta njuha | 8 (23)                 |
| Hiposmija - oslabljen osjet njuha       | 7 (20)                 |
| Uredna funkcija osjeta njuha            | 20 (57)                |

Na ocjenskoj ljestvici od 0 do 10 bolesnici su ocijenili njuh i okus prema vlastitoj procjeni, gdje je 0 potpuni gubitak osjeta, a 10 bez promjene osjeta (Tablica 5).

Tablica 5. Samoprocjena tegoba s osjetom njuha i osjetom okusa

|             | Medijan<br>(interkvartilni raspon) | Raspon od najmanje do<br>najviše vrijednosti |
|-------------|------------------------------------|--|
| Osjet njuha | 10 (2 – 10)                        | 0 – 10                                       |
| Osjet okusa | 10 (3 – 10)                        | 0 - 10                                       |

Prema vrijednostima samoprocjene, potpuni gubitak njuha navelo je 10 (29 %) bolesnika, a osjeta okusa 8 (23 %).

Tablica 6. Raspodjela bolesnika prema vlastitoj procjeni njuha i okusa

|                              | Broj (%)<br>ispitanika |
|------------------------------|------------------------|
| Osjet njuha                  |                        |
| Oslabljen osjet njuha        | 5 (14)                 |
| Potpuni gubitak osjeta njuha | 10 (29)                |
| Bez promjena osjeta njuha    | 20 (57)                |
| Osjet okusa                  |                        |
| Oslabljen osjet okusa        | 5 (14)                 |
| Potpuni gubitak osjeta okusa | 8 (23)                 |
| Bez promjena osjeta okusa    | 22 (63)                |

Vrijeme primjećivanja tegoba s osjetom njuha/okusa je za 9/15 (60 %) prije prvog testa pozitivnog na SARS-CoV-2, a za 6/15 (40 %) bolesnika nakon prvog pozitivnog testa na SARS-CoV-2. Zajedno s tegobama s osjetom njuha/okusa dodatne simptome imaju 13/15 (87 %) bolesnika, a kod 11/15 (73 %) bolesnika je došlo do pogoršanja simptoma.

Tablica 7. Raspodjela bolesnika prema simptomima uz probleme s osjetom njuha/ okusa (n = 15)

| Simptomi                  | Broj (%)<br>ispitanika |
|---------------------------|------------------------|
| Povišena temperatura      | 11 (73)                |
| Zimica i tresavica        | 2 (13)                 |
| Bol u mišićima            | 4 (27)                 |
| Kašalj                    | 3 (20)                 |
| Glavobolja                | 3 (20)                 |
| Gastrointestinalne tegobe | 3 (20)                 |
| Pogoršanje simptoma       | 4 (27)                 |

Pri primjećivanju tegoba s okusom / njuhom 13 (87 %) bolesnika je u bolnici, a 2 (13 %) na kućnom liječenju.

Nakon tri mjeseca učinjen je ponovni olfaktorni test na 15 bolesnika kako bi mogli odrediti kolika je promjena u olfaktornoj disfunkciji između dvaju mjerenja. Medijan olfaktornog testa nakon tri mjeseca je medijana 7 (interkvartilnog raspona od 5 do 8) u rasponu od 2 do najviše 8. Prema rezultatima testa, 10/15 (67 %) bolesnika je s potpunim osjetom njuha. (Tablica 4).

Tablica 8. Olfaktorni test

| Olfaktometrija                          | Broj / ukupno<br>bolesnika |
|---|----------------------------|
| Anosmija - potpuni gubitak osjeta njuha | 2 / 15                     |
| Hiposmija - oslabljen osjet njuha       | 3 / 15                     |
| Uredna funkcija osjeta njuha            | 10 / 15                    |

Nakon tri mjeseca anosmija se bilježi samo kod 2/15 bolesnika, hiposmija kod 3/15 bolesnika, a uredan nalaz kod njih 10/15, što je značajno poboljšanje (Test marginalne homogenosti,  $P = 0,002$ ) (Tablica 9).

Tablica 9. Raspodjela bolesnika prema olfaktornom testu na početku istraživanja i nakon tri mjeseca ( $n = 15$ )

|                                   | Broj (%) bolesnika prema olfaktornom testu na početku istraživanja |           |              |         | <i>P</i> *   |
|-----------------------------------|--|-----------|--------------|---------|--------------|
|                                   | Anosmija   | Hiposmija | Uredan nalaz | Ukupno  |              |
| Olfaktorni test nakon tri mjeseca |  |           |              |         |              |
| Anosmija                          | 2  | 0         | 0            | 2 / 15  | <b>0,002</b> |
| Hiposmija                         | 1  | 2         | 0            | 3 / 15  |              |
| Uredan nalaz                      | 5  | 5         | 0            | 10 / 15 |              |
| Ukupno                            | 8 / 15   | 7 / 15    | 0            | 15 / 15 |              |

\*Test marginalne homogenosti

## 5. RASPRAVA

U ovoj kohortnoj prospektivnoj studiji koja je provedena u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek sudjelovalo je 35 pacijenata kojima je pomoću RT-PCR-a potvrđena zaraza SARS-CoV-2. Pacijentima su napravljene dvije olfaktometrije pomoću *Smell Diskettes* olfaktornog testa, prva na početku istraživanja, a druga tri mjeseca nakon početnog ispitivanja. Dobiveni rezultati pokazuju kako je tri mjeseca nakon početnog mjerenja došlo do značajnog poboljšanja olfaktorne funkcije kod pacijenata koji su imali poremećen osjet njuha.

Prema rezultatima ovog istraživanja sudjelovao je podjednak broj muškaraca (17) i žena (18) čiji je medijan dobi 69 godina. Najmlađi ispitanik imao je 26 godina dok je najstariji imao 90. U studiji autora Biadseea provedenoj u Izraelu omjer muškaraca i žena bio je sličan kao u ovom istraživanju, međutim medijan dobi bio je 38, s rasponom godina od 19 do 74 (28). Čak 54 % (19) ispitanika je kao rizični faktor za COVID-19 navelo boravak u bolnici, 6 % (2) je navelo bliski kontakt sa zaraženom osobom dok je njih 37 % (13) bilo bez rizičnih faktora. Nitko od ispitanika nije putovao u područja s velikim brojem zaraženih osoba. U studiji predisponirajućih čimbenika rizika za COVID-19 provedenoj u Iranu, 90 % ispitanika bilo je u bliskom kontaktu sa zaraženom osobom što je puno veći postotak nego u ovom radu. Također, njih 90 % navelo je kako nisu putovali u područja s velikim brojem zaraženih osoba, što je u skladu s podacima ovog istraživanja (29). Pušenje kao rizični faktor navodi 11 % ispitanika, za razliku od ispitanika u studiji koju su proveli Patanavanich i Glantz u kojoj je bio nešto veći postotak pušača, njih čak 30 % (30).

U istraživanju je 57% bolesnika imalo određene komorbiditete, a najčešći komorbiditeti među ispitanicima s 14 % bile su kardiološke bolesti te hipertenzija. Kronični sinusitis/alergije navelo je 11 % ispitanika, dok su od ostalih komorbiditeta sa 6 % bili prisutni KOPB, astma, gastritis, šećerna bolest te neurološke bolesti kod 3 % pacijenata. Istraživanje D'Ascanioa i suradnika, provedeno u Italiji, pokazuje kako je 70 % pacijenata imalo određene komorbiditete, od kojih je najučestaliji hipertenzija s 20 %. Kardiološke bolesti u tom istraživanju bile su zastupljene kod 5 % pacijenata kao i šećerna bolest te KOPB (31). U drugom istraživanju, komorbiditeti zastupljeni u najvećem postotku su šećerna bolest i maligne bolesti (58 %), KOPB (52 %),

pretilost (48 %), hipertenzija (23 %) te kardiološke bolesti (17%) (32). Ovi podatci pokazuju kako su sva tri istraživanja uključivala podjednak postotak pacijenata koji su imali hipertenziju kao komorbiditet. Kardiološke bolesti, šećerna bolest te KOPB bile su zastupljene u vrlo sličnom postotku u ovom istraživanju kao i u istraživanju kojega su proveli D'Ascanio i suradnici (31).

Najčešći simptom koji je bio prisutan kod 60 % ispitanika bila je povišena tjelesna temperatura. Slični su rezultati zabilježeni i u studiji provedenoj u Zagrebu gdje je 58 % ispitanika zaraženih SARS-CoV-2 virusom imalo povišenu tjelesnu temperaturu (33). Od ostalih simptoma, kašalj je bio prisutan kod 31 % ispitanika, dok je bol u mišićima i glavobolju navelo njih 26 %. Rjeđe zastupljeni su simptomi gastrointestinalnog sustava i slabost kod 14 % pacijenata, 11 % ih je navelo zimicu i tresavicu, 9 % sekreciju iz nosa te 3 % moždani udar. U studiji autora Schneidera provedenoj u Leipzigu, najčešći simptom kojeg je navelo čak 74% pacijenata bila je slabost dok je u ovom istraživanju puno manji postotak pacijenata naveo slabost kao jedan od simptoma (14 %). Kašalj je bio prisutan kod 32 %, a glavobolja kod 30 % pacijenata što korelira s rezultatima ovog istraživanja (34).

Udio pacijenata koji su imali olfaktornu disfunkciju bio je 43 %, dok je njih 57 % imalo potpuno urednu funkciju osjeta njuha. Od pacijenata koji su imali olfaktornu disfunkciju njih 23 % imalo je anosmiju, a hiposmija je bila prisutna kod 20 % ispitanika. Medijan provedenog olfaktornog testa na početku istraživanja bio je medijana 7. U istraživanju provedenom u Zagrebu olfaktornu disfunkciju imao je 41 % pacijenata što gotovo u potpunosti odgovara rezultatima ovog istraživanja (33). Studija provedena u Indiji navodi olfaktornu disfunkciju kod 24 % ispitanika što je značajno manji postotak nego u ovom istraživanju (35). Aziz i suradnici proveli su u Americi veliku meta-analizu koja je obuhvatila više od 11000 COVID-19 pacijenata iz više različitih zemalja svijeta. U svom radu došli su do zaključka da je prevalencija olfaktorne disfunkcije među njihovim pacijentima 52 %. Ukoliko usporedimo te podatke s podacima ovoga rada, vidimo kako je prevalencija olfaktorne disfunkcije među pacijentima iz ovoga rada (43 %) ipak nešto niža od njihove (52 %) (36).



Pacijenti su ispitani da subjektivno odrede kakvo je stanje njihovog olfaktornog i gustativnog sustava. Prema vrijednostima samoprocjene, potpuni gubitak osjeta njuha navelo je 29 % (10) ispitanika, 14 % (5) navodi oslabljen osjet njuha dok njih 23 % (8) navodi potpuni gubitak osjeta okusa. Ako usporedimo ovu brojku s rezultatima olfaktornog testa (8 ispitanika imalo je anosmiju) vidimo kako je prema samoprocjeni dvoje ispitanika subjektivno procijenilo kako imaju potpuni gubitak osjeta njuha, dok su na olfaktornom testu imali nešto uredniji nalaz, odnosno hiposmiju. Studija dugoročne subjektivne i objektivne procjene mirisa i okusa kod COVID-19 pacijenata provedena u Italiji, također je potvrdila razliku između objektivnog i subjektivnog testiranja. Od 44 pacijenta koja su subjektivno procijenila kako imaju potpuni gubitak njuha, njih 44 % na olfaktornom testu imalo je potpuni gubitak njuha dok je 56 % imalo samo oslabljen osjet njuha (37). Upravo zbog ovakvih rezultata olfaktorni test bio je nužan kako bi dobili bolji uvid u stvarno stanje olfaktornog sustava ispitanika.

Vrijeme primjećivanja tegoba s osjetom njuha/okusa je za 60 % (9/15) ispitanika bilo prije prvog testa pozitivnog na SARS-CoV-2, a za 40 % (6/15) ispitanika nakon prvog pozitivnog testa. U studiji iz 2020. godine vidljivo je da kod ljudi koji su imali olfaktornu disfunkciju prije pozitivnog testa na SARS-CoV-2 postoji pozitivna prediktivna vrijednost od 61 % za pozitivan rezultat prilikom testiranja na prisutnost virusa (38). Najčešći simptom udružen s tegobama njuha/okusa bila je povišena temperatura kod 73 % ispitanika. Bol u mišićima je bila prisutna kod 27 % ispitanika koji su imali poremećaj osjeta okusa ili njuha, dok su kašalj, glavobolja, gastrointestinalne tegobe bile prisutne kod njih 20 %. Britanska studija navodi kako uz olfaktornu disfunkciju najčešće perzistira povišena tjelesna temperatura, suhi kašalj te kratkoća daha (39). Do pogoršanja simptoma nakon pojave tegoba s osjetom njuha/okusa došlo je kod 27 % ispitanika.

Nakon tri mjeseca od početnog mjerenja učinjen je ponovni olfaktorni test na 15 bolesnika koji su imali olfaktornu disfunkciju na prvom mjerenju. Od 15 pacijenata koji su na prvom olfaktornom testu imali izraženu olfaktornu disfunkciju, njih 10 je sada imalo uredan nalaz olfaktornog testa. Nakon drugog olfaktornog testa anosmija je još uvijek bila prisutna kod dvoje pacijenata dok je hiposmiju imalo njih troje. Studija autora Goërtza i suradnika provedena u Nizozemskoj navodi kako više od 20 % pacijenata ima perzistentnu olfaktornu disfunkciju tri mjeseca nakon primarnog poremećaja osjeta njuha uzrokovanog SARS-CoV-2 (40). U ovom

istraživanju 14 % (5/35) pacijenata je nakon tri mjeseca od prvog pozitivnog testa i dalje imalo olfaktornu disfunkciju što je nešto niži postotak nego u Goërtzovoj studiji. Rezultati dobiveni u ovom radu pokazuju da je došlo do značajnog poboljšanja olfaktorne funkcije nakon tri mjeseca od početnog mjerenja kao što je bio slučaj i u studiji koju su proveli Schwab i suradnici (41).

## 6. ZAKLJUČCI

Na temelju provedenoga istraživanja i dobivenih rezultata mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Učestalost olfaktorne disfunkcije kod SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata je 43 %, od toga 23 % pacijenata imalo je anosmiju, dok je 20 % imalo hiposmiju.
- Do promjene osjeta okusa došlo je kod 37 % pozitivnih pacijenata, od toga 23 % pacijenata je imalo potpuni gubitak osjeta okusa, dok je 14 % pacijenata imalo oslabljen osjet okusa.
- Komorbiditeti su bili prisutni kod 57 % pozitivnih pacijenata, a najučestaliji su s 14 % kardiološke bolesti i hipertenzija, dok su kronični sinusitis/alergije bile prisutne kod 11 % pacijenata.
- Najučestaliji simptom bio je povišena tjelesna temperatura kod 60 % pacijenata. Od ostalih simptoma 31 % pacijenata navodi kašalj, 26 % bol u mišićima, 26 % glavobolju dok je 17 % pacijenata bilo bez simptoma.
- Na drugom olfaktornom testu, koji je proveden tri mjeseca nakon početnog ispitivanja, od 15 pacijenata koji su imali olfaktornu disfunkciju na prvom mjerenju njih 10 (67 %) se osjet njuha vratio u potpunosti dok su 2 (13 %) pacijenta i dalje imala anosmiju, a 3 (20 %) hiposmiju.
- Nakon tri mjeseca od početnog mjerenja olfaktorna disfunkcija bila je i dalje prisutna kod 14 % ispitanika, što za razliku od početnog mjerenja (43 %) predstavlja značajno poboljšanje u olfaktornoj funkciji.

## 7. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** Osnovni cilj ovog istraživanja bio je ispitati učestalost olfaktorne disfunkcije i poremećaj osjeta okusa kod SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata. Ostali ciljevi bili su prikazati stupanj oštećenja osjeta njuha uz pomoć olfaktometrije, kao i učestalost pridruženih simptoma i komorbiditeta te ispitati kolika je promjena u olfaktornoj disfunkciji između dva mjerenja.

**Nacrt studije:** Istraživanje je ustrojeno kao kohortna prospektivna studija.

**Ispitanici i metode:** Ispitanici su bili pacijenti kojima je uz pomoć RT-PCR-a potvrđena zaraza SARS-CoV-2 virusom, a koji su hospitalizirani u Klinici za infektologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek u razdoblju od svibnja 2021. do ožujka 2022. godine. Pacijentima su napravljena 2 testa olfaktometrije pomoću *Smell Diskettes* olfaktornog testa, prvi na početku istraživanja, a drugi tri mjeseca nakon početnog mjerenja. Svi pacijenti ispunili su upitnik za evaluaciju.

**Rezultati:** Rezultati ovog istraživanja pokazuju kako je 43 % SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata na početku istraživanja imalo olfaktornu disfunkciju. Više od polovice ispitanika imalo je određene komorbiditete od kojih su najučestaliji kardiološke bolesti i hipertenzija. Najčešći simptom bio je povišena tjelesna temperatura. Nakon tri mjeseca od početnog mjerenja olfaktorna disfunkcija bila je i dalje prisutna kod 14 % ispitanika.

**Zaključak:** Na temelju rezultata dobivenih u ovom istraživanju možemo zaključiti kako je učestalost olfaktorne disfunkcije kod SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata 43 % te kako je između dvaju mjerenja došlo do značajnog poboljšanja olfaktorne funkcije bolesnika.

**Ključne riječi:** anosmija, COVID-19, hiposmija, olfaktometrija, olfaktorna disfunkcija, SARS-CoV-2

## 8. SUMMARY

**Title:** Impact of COVID-19 on the patients olfactory function

**Objectives:** The main objective of this research was to investigate frequency of olfactory dysfunction and taste disturbance in SARS-CoV-2 positive patients. Other objectives were to show the degree of olfactory impairment using olfactometry as well as the frequency of associated symptoms and comorbidities and to investigate the extent of the change in olfactory dysfunction between two measurements.

**Study design:** The research is organized as a prospective cohort study.

**Material and Methods:** The subjects were patients who were confirmed to be infected with SARS-CoV-2 virus by RT-PCR and who were hospitalized at the Clinic of Infectious Diseases of the Clinical Hospital Center Osijek in the period from May 2021 to March 2022. Patients underwent two olfactometry tests using the Smell Diskettes olfactory test- the first one at the beginning of the study and the second one three months after the initial measurement. All patients filled out an evaluation questionnaire.

**Results:** The results of this study show that 43 % of SARS-CoV-2 positive patients had olfactory dysfunction at the beginning of the research. More than half of the patients had certain comorbidities of which the most common were cardiac diseases and hypertension. The most common symptom was fever. Three months after the initial measurement, olfactory dysfunction was still present in 14 % of patients.

**Conclusion:** Based on the results obtained in this study, we can conclude that the incidence of olfactory dysfunction in SARS-CoV-2 positive patients is 43 %. We can also conclude that there was a significant improvement in patient olfactory function between the two measurements.

**Keywords:** anosmia, COVID-19, hyposmia, olfactometry, olfactory dysfunction, SARS-CoV-2

**9. LITERATURA**

1. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2., korigirano izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007.
2. Sobiesk JL, Munakomi S. Anatomy, Head and Neck, Nasal Cavity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 5. lipnja 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544232/>
3. Geurkink N. Nasal anatomy, physiology, and function. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1983 Aug;72(2):123–8.
4. Jacobs LF. The navigational nose: a new hypothesis for the function of the human external pyramid. *J Exp Biol*. 2019 Feb 6;222(Pt Suppl 1):jeb186924.
5. Bumber Ž, Katić V, Nikšić-Ivančić M, Pegan M, Petrić V, i sur. Otorinolaringologija. Zagreb: Ljevak; 2004.
6. Iwanaga T, Nio-Kobayashi J. Unique blood vasculature and innervation in the cavernous tissue of murine vomeronasal organs. *Biomed Res*. 2020;41(5):243–51.
7. Benam KH, Vladar EK, Janssen WJ, Evans CM. Mucociliary Defense: Emerging Cellular, Molecular, and Animal Models. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov;15(Suppl 3):S210–5.
8. Eccles R. The role of nasal congestion as a defence against respiratory viruses. *Clin Otolaryngol*. 2021 Jan;46(1):4–8.
9. Whitsett JA. Airway Epithelial Differentiation and Mucociliary Clearance. *Ann Am Thorac Soc*. 2018 Nov;15(Suppl 3):S143–8.
10. Lane G, Zhou G, Noto T, Zelano C. Assessment of direct knowledge of the human olfactory system. *Exp Neurol*. 2020 Jul;329:113304.
11. Crespo C, Liberia T, Blasco-Ibáñez JM, Nácher J, Varea E. Cranial Pair I: The Olfactory Nerve. *Anat Rec (Hoboken)*. 2019 Mar;302(3):405–27.

12. Branigan B, Tadi P. Physiology, Olfactory. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 6. lipnja 2022.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542239/>
13. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija - udžbenik. Vol. 13. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
14. Olfaktometrija: skup tvari, kako se provodi [Internet]. [citirano 6. lipnja 2022.]. Dostupno na: [https://hr-m.iliveok.com/health/olfaktometrija\\_131547i15989.html](https://hr-m.iliveok.com/health/olfaktometrija_131547i15989.html)
15. Donegani MI, Miceli A, Pardini M, Bauckneht M, Chiola S, Pennone M, et al. Brain Metabolic Correlates of Persistent Olfactory Dysfunction after SARS-Cov2 Infection. *Biomedicines*. 2021 Mar 12;9(3):287.
16. Sai-Guan L, Husain S, Zahedi FD, Ahmad N, Gendeh BS. Cultural Adaptation of Sniffin' Sticks Smell Identification Test: The Malaysian Version. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2020 Jul;32(111):213–22.
17. Malik YA. Properties of Coronavirus and SARS-CoV-2. *Malays J Pathol*. 2020 Apr;42(1):3–11.
18. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2021;105(2):441–55.
19. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021 Jan 21;10(2):206.
20. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *AAPS J*. 2021 Jan 5;23(1):14.
21. Meng X, Deng Y, Dai Z, Meng Z. COVID-19 and anosmia: A review based on up-to-date knowledge. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(5):102581.
22. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci*. 2021 Oct 5;12(20):3795–805.

23. Butowt R, von Bartheld CS. Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. *Neuroscientist*. 2021 Dec;27(6):582–603.
24. Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* [Internet]. 2020 [citirano 9. lipnja 2022.];10. Dostupno na: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2020.00317>
25. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Mar 13;367(6483):1260–3.
26. Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2021 May 1;40(5):905–19.
27. M Marušić, i sur. *Uvod u znanstveni rad u medicini*. Zagreb: Medicinska naklada; 2008. (4. izd).
28. Biadsee A, Dagan O, Ormianer Z, Kassem F, Masarwa S, Biadsee A. Eight-month follow-up of olfactory and gustatory dysfunctions in recovered COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol*. 2021 Aug;42(4):103065.
29. Shahbazi F, Solgi M, Khazaei S. Predisposing risk factors for COVID-19 infection: A case-control study. *Caspian J Intern Med*. 2020;11(Suppl 1):495–500.
30. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking Is Associated With COVID-19 Progression: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020 Aug 24;22(9):1653–6.
31. L D, M P, C C, G L, P G, M C, et al. Olfactory Dysfunction in COVID-19 Patients: Prevalence and Prognosis for Recovering Sense of Smell. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* [Internet]. 2021 Jan [citirano 9. lipnja 2022.];164(1). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32662745/>



32. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):1833–9.
33. 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*. 2021 Mar 1;72(1):36–41.
34. Schneider A, Kirsten H, Lordick F, Lordick F, Lübbert C, von Braun A. Covid-19 in outpatients—Is fever a useful indicator for SARS-CoV-2 infection? *PLoS One*. 2021 Feb 3;16(2):e0246312.
35. Kumar L, Kahlon N, Jain A, Kaur J, Singh M, Pandey AK. Loss of smell and taste in COVID-19 infection in adolescents. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021 Mar;142:110626.
36. 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 Feb;361(2):216–25.
37. Ciofalo A, Cavaliere C, Masieri S, Di Chicco A, Fatuzzo I, Lo Re F, et al. Long-Term Subjective and Objective Assessment of Smell and Taste in COVID-19. *Cells*. 2022 Feb 24;11(5):788.
38. 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 Nov;45(6):914–22.
39. Sudre CH, Keshet A, Graham MS, Joshi AD, Shilo S, Rossman H, et al. Anosmia, ageusia, and other COVID-19-like symptoms in association with a positive SARS-CoV-2 test, across six national digital surveillance platforms: an observational study. *Lancet Digit Health*. 2021 Jul 22;3(9):e577–86.
40. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct;6(4):00542–2020.

41. Schwab J, Jensen CD, Fjaeldstad AW. Sustained Chemosensory Dysfunction during the COVID-19 Pandemic. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2021 Mar 31;1–10.

## 10. ŽIVOTOPIS

### OPĆI PODATCI

Ime i prezime: Tomislav Ognjenčić

Datum i mjesto rođenja: 16. travnja 1996., Požega, Republika Hrvatska

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa: Buk 35, 34310 Pleternica

Telefon: +385 99 1979 459

e-adresa: [ogiiii07@gmail.com](mailto:ogiiii07@gmail.com); [tognjencic@mefos.hr](mailto:tognjencic@mefos.hr)

### OBRAZOVANJE

2003. – 2011. Osnovna škola fra Kaje Adžića Pleternica

2011. – 2015. Prirodoslovno matematička gimnazija Požega

2016. – 2022. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Medicinski fakultet, integrirani preddiplomski i diplomski studij medicine

### AKTIVNOSTI

2020. - 2021. demonstrator na kolegiju Farmakologija, Katedra za farmakologiju

2017. - 2019. demonstrator na kolegiju Anatomija, Katedra za anatomiju i neuroznanost

2018./2019. demonstrator na kolegiju Temelj neuroznanosti, Katedra za anatomiju i neuroznanost

2019. Sudjelovanje posterom na 11. Štamparovim danima, međunarodnom simpoziju: Zdravi stilovi života

**11. PRILOZI**

1. Upitnik za evaluaciju SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata

## 1. Upitnik za evaluaciju SARS-CoV-2 pozitivnih pacijenata





10. S OBZIROM NA BORAVAK, GDJE SU VAM SE POJAVILE TEGOBE S OSJETOM NJUHA I/ILI OKUSA? (ZAKRUŽITE JEDAN OD PONUĐENIH ODGOVORA)

1. Kod kuće.
2. Tijekom boravka u bolnici.