

'Happy Hypoxia' pada pasien COVID-19 Dita Ayu Permata Dewi¹, Winda Trijayanthi Utama²

¹ Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

² Bagian Etikomedikolegal, Fakultas Kedokteran Universitas Lampung

Abstrak

Salah satu aspek yang meragukan bagi seorang dokter yang merawat pasien COVID-19 adalah didapatkannya pasien yang telah mengalami hipoksia, namun tanpa tanda-tanda gangguan pernapasan yang semestinya, bahkan tidak adanya keluhan rasa sesak napas. Fenomena ini disebut sebagai 'happy' hipoksia. Bagi dokter, adanya 'happy' hipoksia pada pasien Covid-19 yang di temukan pada pasien dalam kondisi hipoksia, bisa mengakibatkan kekeliruan yang mengarah pada kesimpulan bahwa pasien tidak dalam kondisi kritis dan baik-baik saja. Kasus-kasus tersebut dapat dengan cepat melompati tahap evolusi klinis dan terjadi *Acute Respiratory Distress syndrome* (ARDS), dengan serangan jantung dan pernapasan yang bersamaan dapat terjadi kematian mendadak. Oksimetri nadi harus diinterpretasikan dengan hati-hati, karena kurva disosiasi oksihemoglobin bergeser ke sisi kiri. Patofisiologi 'happy' hipoksia dapat dijelaskan dengan hipotesis adanya keikutsertaan factor saraf. Hipoksia biasanya mengaktifkan kemoreseptor badan karotis, dan sinyal aferen diteruskan melalui nukleus traktus solitarius. Hal ini biasanya menyebabkan peningkatan laju pernapasan dan sensasi dispnea. SARS-CoV-2 menginfeksi otak melalui bulbus olfactorius dan saraf olfaktorius, melalui penyebaran trans-sinaptik, akhirnya mencapai batang otak, dan nukleus traktus solitarius. Peradangan nukleus solitarius traktus oleh invasi virus memicu adanya rangsangan hipoksia aferen dari badan karotis tidak diteruskan secara efektif ke nukleus traktus solitarius, mengakibatkan gangguan respons pernapasan eferen. Ini menjelaskan mengapa pasien COVID-19 menunjukkan pernapasan yang hampir normal dengan adanya hipoksia berat (*Happy hypoxia*). Dokter tidak hanya harus mempercayai pasien yang tampak 'happy' tetapi juga harus memantau laju pernapasan, tanda-tanda hiperventilasi, saturasi oksigen, dan pengukuran invasif hipoksia / hipokapnia pada interval waktu yang teratur.

Kata kunci: COVID-19, 'happy' hipoxia', kematian mendadak

'Happy Hypoxia' in patient with COVID-19

Abstract

One of the dubious aspects for a doctor who treats COVID-19 patients with patients who have experienced hypoxia, but without the proper signs of respiratory distress, even the absence of complaints of shortness of breath. This phenomenon is referred to as 'happy hypoxia'. For doctors, the presence of 'happy hypoxia' in a Covid-19 patient, even though the patient is in a hypoxemic state, can mistakenly lead to the message that the patient is not in a critical condition and is fine. These cases can rapidly skip the clinical evolutionary stage and develop Acute Respiratory Distress syndrome (ARDS), with cardiac and respiratory attacks simultaneously leading to sudden death. Pulse oximetry should be interpreted with caution, as the oxyhemoglobin dissociation curve shifts to the left. The pathophysiology of 'happy hypoxia' can be accepted by the hypothesis that neurological factors are involved. Hypoxia usually activates carotid body chemoreceptors, and afferent signals are transmitted through the nucleus tractus solitarius. This usually causes an increase in the respiratory rate and sensation of dyspnea. SARS-CoV-2 infects the brain via the olfactorial bulb and olfactory nerves, via trans-synaptic spread, eventually reaching the brain stem, and the nucleus tractus solitarius. Inflammation of the nucleus solitarius tract by viral invasion that stimulates afferent hypoxia from the carotid body may not be transmitted effectively to the nucleus solitarius tract, resulting in impaired efferent respiratory response. This explains why COVID-19 patients exhibit near normal breathing in the presence of severe hypoxia (Happy hypoxia). The clinician must not only trust a patient who appears 'happy' but must also trust the respiratory rate, signs of hyperventilation, oxygen saturation, and invasive measurements of hypoxia / hypocapnia at regular time intervals.

Keywords: COVID-19, 'happy hypoxia', sudden death

Korespondensi: Dita Ayu Permata Dewi, Bukit Alam Permai 3, Jln Pramuka, Bandar Lampung, HP: 085367002652, email: ditaayupermatadewi@gmail.com

Pendahuluan

Pada bulan Desember 2019, ditemukan sejumlah kasus pneumonia yang tidak dapat dijelaskan telah dilaporkan di Wuhan, Cina. Pada Januari 12, 2020, *World Health Organization* mengumumkan penyebab dar

pneumonia tersebut sementara disebabkan oleh virus baru dan diberi nama yaitu novel coronavirus (2019-nCoV). Epidemi COVID-19 tersebar di seluruh dunia, terutama di Cina.¹

COVID-19 saat ini menjadi sebuah pandemik global tercatat dari laporan

mingguan WHO bahwa total 220 negara yang terinfeksi 61.869.330 kasus terkonfirmasi dan kasus meninggal 1.448.896. Sedangkan di Indonesia pasien dengan hasil positif sebesar 534.266 sembuh 445.793 dan pasien meninggal sebanyak 16.815.²⁻³

Manifestasi klinis COVID-19 sangat beragam diantaranya mulai dari asimtomatis, kelaianan pernafasan akut, gagal pernafasan yang memerlukan penggunaan ventilator di unit rawat intensif hingga terjadinya beragam gejala disfungsi organ.⁴ Beberapa pasien bisa saja menunjukkan gejala 'happy' hipoksia, yaitu suatu kondisi dimana pasien memiliki saturasi oksigen yang rendah saat dilakukan pemeriksaan menggunakan *oximetry* ($SpO_2 < 90\%$) namun tidak memiliki gejala pernafasan yang spesifik, tidak mengalami kesulitan bernafas dan terlihat baik-baik saja.⁵ Bagi tenaga kesehatan, adanya 'happy' hipoksia pada pasien Covid-19, dapat menyebabkan kekeliruan yang mengarah pada kesimpulan bahwa pasien tidak dalam kondisi kritis. Kasus-kasus tersebut dapat dengan cepat menjadi *Acute Respiratory Distress syndrome* (ARDS), pada saat yang sama bisa mengakibatkan serangan jantung dan pernafasan yang terjadi secara bersamaan hingga dapat mengakibatkan kematian.⁶⁻⁷

Isi

Pernapasan dikendalikan secara terpusat oleh pusat pernafasan di medula oblongata dan daerah pons di batang otak yang mengontrol sistem pernafasan untuk menyesuaikan sirkulasi nafas untuk memenuhi kebutuhan metabolisme tubuh. Input utama yang mempengaruhi terjadinya pernafasan adalah berasal dari umpan balik kimia di antara kemoreseptor perifer dan pusat. Output dari pusat pernafasan dapat dibagi sebut juga sebagai ritme nafas (*respiratory rate*) dan tampilan dalam pemeriksaan fisik pada dada yang terlihat (misalnya kedalaman pernafasan) kedua keluaran ini dapat monitor secara langsung.⁸

Informasi sensorik yang sampai ke sistem saraf pusat, kemudian di proyeksi dari batang otak ke korteks memungkinkan otak memproses homeostatis sinyal aferen. Ketika otak menerima sinyal terjadinya hipoksia,

maka akan timbul sensasi "air hunger" dan kebutuhan untuk bernapas, yang anehnya tidak ditemukan pada Pasien COVID-19.⁸

Dispnea, juga dikenal sebagai sesak napas, adalah gejala gangguan kesulitan bernapas yang dapat dipicu oleh berbagai kondisi klinis. Syarat terjadinya dispnea adalah persepsi usaha nafas yang tidak adekuat, dan biasanya di deskripsikan dengan adanya tahanan kontraksi pada dada, "air hunger", kesulitan bernafas, sesak nafas atau sebuah sensasi tercekik. Oleh karena itu, dispnea adalah gejala subjektif yang dilaporkan oleh pasien, dan bisa di bedakan dengan pernapasan cepat (*takipnea*), pernapasan berlebihan (*hiperapnea*), atau *hiperventilasi*.⁸⁻¹⁰

Terdapat banyak diagnosis banding penyebab terjadinya dispneu diantaranya adalah serangan asma, emboli paru, pneumothorax, hemotorak, efusi pleura, gagal jantung akut, tersedak dan lain sebagainya.⁸ Trombus dalam pembuluh darah paru dapat menyebabkan hipoksia berat dan dispnea hal ini berhubungan dengan adanya obstruksi pada vaskularisasi paru. Dispnea Bisa juga timbul dari pelepasan histamin atau stimulasi reseptor *juxtacapillary* di dalam pembuluh darah paru.^{8,11-12}

Hipoksia dapat mengakibatkan dispnea melalui rangsangan pada badan karotis, melalui mekanisme pengiriman sinyal ke pusat pernafasan. Peningkatan output pusat pernafasan yang dihasilkan akan ditransmisikan ke saraf frenikus dan diafragma, menyebabkan peningkatan V_E (volume menit ventilasi). Aktivitas pusat meduler yang meningkat secara bersamaan diteruskan ke korteks serebral. Proyeksi kortikal inilah yang menghasilkan rasa tidak nyaman atau disebut sebagai sensasi dispnea.^{8,11-13}

Berbagai rangsangan sensorik, nyeri dan emosional mempengaruhi sensasi pernafasan melalui korteks serebral dan hipotalamus. Usaha otot yang tidak normal merupakan salah satu kontribusi dalam terjadinya dispnea. Kondisi aktivasi otot pernafasan ini tidak ditemukan pada pernafasan yang sehat. Meski demikian, saat otot pernafasan sudah lelah atau lemah karena mekanisme paru-paru

yang berubah, pernafasan ini mungkin dianggap sebagai upaya yang substansial. Dispnea juga bisa disebabkan oleh input dari *mechanoreceptors* di saluran pernapasan dan dinding dada. Stimulasi reseptor iritan vagal (misalnya bronkokonstriksi, pernapasan melalui resistansi eksternal) tampaknya meningkatkan kejadian dispnea. Kontribusi tingkat metabolisme dalam memodulasi rasa dispnea pada pasien yang berada dalam kondisi kritis masih belum jelas. Hal yang paling umum di ketahui dari pengatur pernapasan adalah kemoreseptor pusat dan perifer.¹⁴

Takipnea yang dipicu oleh hipoksia, *hiperpnea*, dan perubahan oksigenasi dapat menunjukkan gambaran secara klinis bagian kerusakan dan tingkat keparahan yang di sebabkan oleh suatu penyakit pada pasien dan apakah suatu penanganan sudah adekuat di berikan. Dispnea adalah gejala yang perlu di perhatikan karena merupakan respond luas dari banyak sebab termasuk didalamnya adalah hipoksia, hiperkapnia, iritan, asidosis, kolaps saluran napas, dan kongesti pembuluh darah paru.^{13,15}

Dispnea: PaO₂ vs. PaCO₂

Hipoksia memainkan peran yang terbatas dalam persepsi sesak napas yang dialami penderita penyakit kardiopulmoner, berbeda dengan hiperkapnia yang dapat mengakibatkan dispnea itu sendiri. Sebaliknya, perubahan tekanan gas parsial karbon terlarut dioksida dalam darah (PaCO₂) tampaknya merupakan komponen paling signifikan untuk terjadinya sensasi dispnea, memicu terjadinya perubahan pH pada tingkat kemoreseptor perifer dan pusat. Respon ventilasi dan dispnea terhadap hipoksia sangat dipengaruhi oleh kondisi PaCO₂. Hipoksia berat mengakibatkan peningkatan ventilasi yang efektif jika kadar PaCO₂ melampaui 39 mmHg. Pusat pernafasan sangat peka terhadap CO₂. Kenaikan kecil kadar dalam PaCO₂ dengan cepat dapat menimbulkan peningkatan besar dalam penghitungan menit ventilasi (V_E). Akibatnya, terjadi peningkatan PaCO₂ sebesar 10 mmHg yang mengakibatkan sensasi rasa pada pernafasan yang sangat tidak nyaman

dan tidak dapat ditoleransi bahkan untuk beberapa menit.¹⁶

Banyak pasien dengan dispnea tidak mengalami hipoksia, sedangkan mereka yang mengalami hipoksia, biasanya hanya mengalami sedikit perbaikan dari gejala setelah hipoksia dikoreksi dengan terapi oksigen tambahan. Ketika PaO₂ arteri turun di bawah 40 mmHg, dispnea akan sering terjadi. Penting untuk dicatat bahwa respons normal terhadap hipoksia adalah adanya peningkatan jumlah laju ventilasi nafas permenit, terutama dengan meningkatkan adanya volume tidal dan laju pernapasan. Laju pernapasan yang bertambah (takipnea) dan volume tidal (hiperpnea tidak dapat dikatakan sebagai dyspnea, dan menjadi tanda-tanda klinis yang paling signifikan dari kegagalan pernafasan hipoksemi).¹⁷⁻¹⁸

Penting juga untuk mengetahui bahwa PaCO₂ berfungsi sebagai salah satu pengatur fundamental pada aliran darah otak *Cerebral blood flow* (CBF). Hiperventilasi menyebabkan penurunan PaCO₂ yang mana selanjutnya akan menyebabkan vasokonstriksi arteri sehingga menurunkan CBF dan menyebabkan penurunan tekanan intrakranial. Sebaliknya, kenaikan PaCO₂ akan menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan intracranial menyebabkan memburuknya tingkat kesadaran, refleks batang otak yang berubah, dan perubahan respon motorik.¹⁷

Patofisiologi 'Happy Hypoxia'

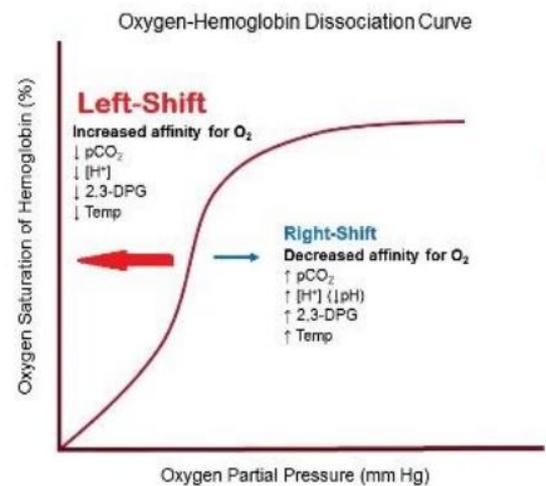
Salah satu penjelasan patofisiologis untuk hipoksia berat yang terjadi adalah paru-paru mengalami gangguan regulasi aliran darah paru dan hilangnya *Hypoxic pulmonary vasoconstriction* (HPV) yaitu mekanisme homeostatis yang terjadi pada pembuluh darah paru. HPV akan mengakibatkan Arteri intrapulmonalis mengerut sebagai respons terhadap hipoksia alveolar, mengalihkan darah ke segmen paru-paru yang lebih teroksigenasi, sehingga mengoptimalkan ventilasi dan perfusi oksigen ke seluruh tubuh. Baru-baru ini dilaporkan bahwa SARS-CoV-2 dapat mengakibatkan kerusakan mitokondria pada sel otot polos arteri pulmonalis hal ini menjelaskan penyebab gangguan mekanisme HPV yang seharusnya terjadi. Sensor terhadap

oksigen yang berkurang pada badan karotis akibat cedera mitokondria telah disebutkan sebagai penyebab utama pada terbatasnya aliran pernafasan dan menurunkan ternyata dispnea. 'happy' hypoxia dengan adanya trombus sering dijumpai didalam vaskularisasi pulmonal. Peningkatan trombogenesis telah menjadi catatan merupakan suatu kondisi klinis yang ditemukan pada pasien dengan COVID-19.¹⁸

Pencocokan ventilasi / perfusi (V / Q) ditentukan oleh keseimbangan antara ventilasi paru dan aliran darah kapiler yang menjamin adanya kecukupan pertukaran oksigen. Pada fase awal COVID-19, beberapa mekanisme berbagai mekanisme berkontribusi dalam perkembangan terbentuknya hipoksia arterial, pada kondisi dimana dispnea tidak ditemukan bisa menjadi pertanda adanya kerusakan klinis yang cepat.¹⁸

Perubahan kurva disosiasi oksihemoglobin.

Pulse oximetry (SpO₂) yang menjadi pengukur saturasi oksigen sering digunakan untuk mendeteksi adanya hipoksia. Namun demikian, SpO₂ harus dibaca dengan hati-hati terutama pada COVID-19. Disosiasi oksihemoglobin berbentuk sigmoid tampaknya bergeser ke kiri, karena peningkatan alkalosis pernapasan (penurunan PaCO₂) karena takipnea yang dipicu oleh hipoksia dan hyperpnea dapat dilihat dalam bentuk kurva disosiasi oksigen hemoglobin pada gambar 1. Selama periode hipokapnik, afinitas hemoglobin untuk oksigen dan terjadinya peningkatan saturasi oksigen pada tingkat PaO₂ yang spesifik, hal ini menjelaskan mengapa SpO₂ dapat menunjukkan nilai yang baik pada kondisi PaO₂ yang sangat rendah. Pada hipoksia yang tinggi, hipokapnia secara signifikan mengubah kurva disosiasi oksigen-hemoglobin dan memulihkan saturasi oksigen darah. Persamaan kadar gas alveolar juga m bahwa hiperventilasi dan penurunan tekanan parsial CO₂ alveolar menghasilkan peningkatan tekanan parsial oksigen alveolar dan akhirnya menyebabkan peningkatan SpO₂.¹⁹



Gambar 1. Kurva disosiasi Oksigen hemoglobin

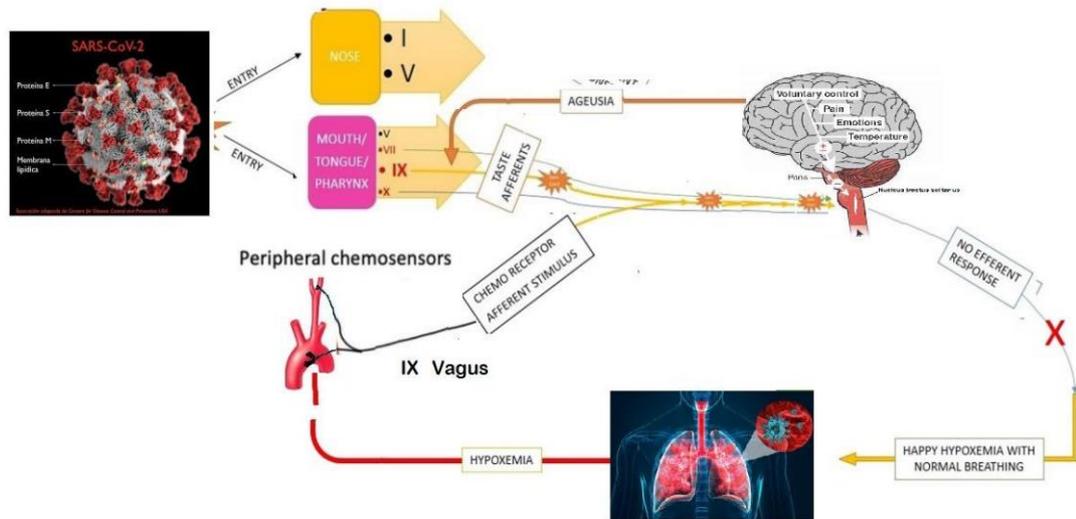
Liu et al. mengajukan hipotesis biologis tentang interaksi virus langsung dengan sekelompok heme dari hemoglobin, menjelaskan bahwa terjadi pergeseran kurva ke kiri pada COVID-19. Berdasarkan teori ini, kadar serum heme meningkat pada COVID-19 bersamaan dengan peningkatan ion besi (Fe³⁺), mengakibatkan peningkatan terjadinya kematian besi (ferroptosis). Pada akhirnya terjadi produksi serum ferritin berjumlah besar yang berfungsi mengikat kadar besi bebas dengan tujuan untuk menurunkan terjadinya kerusakan jaringan.²⁰

Hipotesis faktor saraf dari 'happy' hipoksia

Hal yang tidak biasa di temukan pada pasien 'happy' hipoksia adalah ditemukannya takikardi dengan takipnea dan alkalosis pernapasan. Tanda-tanda ini menunjukkan bahwa mungkin sebagian informasi telah mencapai batang otak sehingga muncul beberapa mekanisme refleks yang cukup untuk menurunkan kadar CO₂, dimana akan berdifusi lebih cepat daripada oksigen melintasi alveoli. Namun, pasien tersebut tidak sadar jika pasien sedang mengalami hypoxia.¹⁷ Kerusakan yang mungkin terjadi pada sistem sensoris pasien hipoksia terjadi pada saraf afferent pada seseorang dengan COVID-19 bisa terjadi karena badai sitokin yang intens atau efek langsung dari invasi SARS-COV-2 pada mitokondria atau pada serabut saraf.¹⁷

Badan karotis terletak di percabangan arteri karotis komunis. Saraf Aferen glossopharyngeal yang menginervasi badan karotis, dan aferen vagal yang menginervasi pada saluran pernapasan, memainkan peran penting dalam memantau fungsi organ dan mengendalikan homeostasis tubuh melalui aktivasi sistem saraf otonom. Hal ini karena kandungan kemoreseptor yang terutama

diaktifkan oleh pengurangan tekanan parsial oksigen dalam arteri. Hipoksia mengaktifkan kemoreseptor badan karotis, dan sinyal aferen yang kemudian diteruskan ke nucleus traktus solitarius melalui saraf glossopharyngeal. Hal ini biasanya mengarah pada peningkatan laju pernapasan dan vasokonstriksi pembuluh darah. Mekanisme infeksi COVID-19 ke sistem saraf dapat dilihat pada gambar 2.^{17,21}



Gambar 2. Mekanisme Infeksi COVID-19 ke sistem saraf

Sistem neuron ini adalah input sensorik utama dari rangkaian sirkuit refleks yang mengontrol fungsi viseral utama, termasuk diantaranya tekanan darah, menelan, motilitas gastrointestinal, kaliber saluran napas, dan volume tidal. Mereka juga menghasilkan respon aferen pertama untuk perasaan sadar akan dispnea. Hipoksia mengaktifkan kemoreseptor di badan karotis, dan sinyal aferen diteruskan ke nukleus traktus solitarius melalui saraf glossopharyngeal. Hal ini biasanya mengarah pada peningkatan laju pernapasan dan vasokonstriksi.^{17,22}

Pada batang otak manusia, soliter nukleus (SN) (nukleus saluran soliter, nukleus solitarius, nukleus traktus solitarii) adalah rangkaian nukleus sensoris murni (gugus badan sel saraf) yang membentuk kolom vertikal dalam materi abu-abu yang tertanam di medula oblongata. Melalui pusat,

soliter nukleus (SN) menjalankan saluran soliter, sekelompok serabut saraf putih, termasuk serabut dari saraf fasial, glossopharyngeal dan vagus, yang menginervasi SN. Proyek SN antara lain, pembentukan retikuler, neuron preganglionik parasimpatis, hipotalamus dan talamus, membentuk sirkuit yang berkontribusi pada regulasi otonom.²²⁻²³

Neuron yang menginervasi SN memediasi refleks muntah, refleks sinus karotis, refleks aorta, refleks batuk, refleks baroreseptor dan kemoreseptor, beberapa refleks pernapasan dan refleks dalam sistem gastrointestinal yang mengatur motilitas dan sekresi. Neuron yang mengirimkan sinyal pada dinding usus, perkembangan paru-paru, dan kekeringan selaput lendir juga menginervasi di SN. Neuron sentral pertama dalam SN dapat berpartisipasi dalam refleks otonom sederhana. Informasi berpindah dari inti

soliter ke sejumlah besar daerah lain di otak termasuk inti paraventricular dari hipotalamus dan inti pusat amigdala, serta ke inti lain di batang otak, seperti daerah parabrachial, lokus coeruleus, bagian dorsal nucleus raphe dan bagian motor viseral atau jaringan pernapasan lainnya.¹⁷

Rangsangan mekanis atau kimiawi dari reseptor paru yang diekspresikan pada terminal saraf vagal aferen di paru tiba di batang otak melalui akson saraf mielin berdiameter kecil (A δ) - atau tak bermielin (C) dengan badan sel di ganglia jugularis atau nodosa dari vagus. Baik aferen serat-C jugularis dan nodose pulmonal merespons mediator inflamasi dan pengasaman jaringan secara bertahap; serat ini dapat dianggap serat nosiseptif karena tidak bereaksi terhadap pernapasan eupneik atau kejadian reguler lainnya, tetapi aktif oleh rangsangan berbahaya atau berpotensi berbahaya.⁸

Virus SARS-CoV-2 telah dilaporkan menyerang saluran pernapasan bagian atas dan bawah. Virus bisa masuk melalui rongga hidung atau mulut. Dari rongga mulut dan faring, SARS-CoV-2 dapat menyebar di sepanjang akson saraf kranial V, VII, IX, dan X. Oleh karena itu, SARS-CoV-2 dapat menyebabkan peradangan pada nukleus traktus solitarius melalui jalur aksonal.^{17, 24}

Hal ini menyebabkan, dalam peradangan yang dimediasi oleh SARS-CoV-2 pada nukleus traktus solitarius, rangsangan hipoksia aferen dari badan karotis mungkin tidak diteruskan secara efektif ke nukleus traktus solitarius, yang mengakibatkan gangguan respons pernapasan eferen. Ini mungkin menjadi alasan presentasi klinis COVID-19 dari pernapasan yang hampir normal meskipun terjadi hipoksia yang parah.^{17, 20}

Dari 'happy' Hipoksia menjadi *Acute Respiratory Distress Syndrome*

Semakin banyak bukti yang menunjukkan bahwa neurotropisme adalah salah satu bentuk yang memiliki kesamaan dalam SARS-CoV-2. Infeksi virus ini telah dilaporkan ditemukan di otak pada pasien dan hewan percobaan, di mana batang otak tampak sangat terinfeksi. Selain itu, beberapa

virus covid-19 telah dibuktikan dapat menyebar melalui sinapsis terhubung ke pusat kardiorespirasi meduler dari mekanoreseptor dan kemoreseptor di paru-paru dan saluran pernapasan bagian bawah.²⁵⁻²⁶

Gejala covid-19 yang paling sulit di tangani adalah yang memiliki keterkaitan dengan ARDS. Wang et al. melaporkan bahwa sekitar 46% hingga 65% pasien Sekitar 46% hingga 65% pasien yang dirawat di unit perawatan intensif (ICU) memburuk dalam waktu singkat dan meninggal karena gagal napas. Menurut data ini, sekitar 89% pasien di ICU tidak dapat bernapas sendiri dalam perawatan intensif, memburuk dalam waktu singkat dan meninggal karena ARDS.²⁷⁻²⁸

Penurunan persepsi dispnea akhirnya merupakan gangguan intersepsi gas darah. Hal ini merupakan kondisi yang menyembunyikan keadaan sebenarnya dari keparahan status klinis pada pasien Covid-19, dan pada akhirnya menunda pasien untuk mencari perawatan medis yang dibutuhkan. Pasien yang dirawat dengan COVID-19 secara mengejutkan dinyatakan meninggal tanpa adanya keluhan yang mengacu pada kurangnya kebutuhan terhadap suplementasi oksigen.¹⁷

Bagi Tenaga Medis, adanya 'happy' hipoksia pada pasien Covid-19, meski telah terjadi hipoksia pada pasien namun, dapat memberikan kesimpulan yang berbeda yaitu keadaan pasien tidak dalam kondisi kritis dan baik-baik saja. Kasus-kasus tersebut dapat dengan cepat melompati tahap evolusi klinis dan terjadi ARDS, dengan serangan jantung dan pernapasan yang terjadi bersamaan dan mengakibatkan kematian. Komunitas medis sangat mendesak untuk mengenali 'happy' hipoksia dalam pandemi COVID-19, yang akan memungkinkan dokter memberikan perawatan pasien yang lebih baik, mengurangi risiko komplikasi medis dan kematian mendadak.²⁸

Ringkasan

COVID-19 merupakan penyakit dengan beragam manifestasi klinis yang sangat beragam diantaranya mulai dari asimtomatis, kelaianan pernafasan akut, gagal pernafasan yang memerlukan penggunaan ventilator di unit rawat intensif hingga terjadinya beragam

gejala disfungsi organ. Namun gejala pernafasan bisa saja tidak terlihat, tidak mengalami kesulitan bernafas dan terlihat baik-baik saja padahal pasien mengalami gejala 'happy' hipoksia, yaitu suatu kondisi dimana pasien memiliki saturasi oksigen yang rendah saat dilakukan pemeriksaan menggunakan *oximetry* (SpO₂ < 90%).

Simpulan

Sangat penting untuk mengenali bahwa beberapa pasien Covid-19 telah mengalami hipoksia. Namun tanpa tanda-tanda yang mengarah pada terjadinya ARDS, dimana pasien tidak memperlihatkan sianosis maupun keluhan sensasi dispnea. Dokter tidak boleh hanya mempercayai kondisi pasien yang tampak 'happy' tetapi juga harus memantau dengan cermat laju pernapasan, tanda-tanda hiperventilasi, saturasi oksigen, dan pengukuran invasif hipoksia / hipokapnia pada interval waktu yang teratur.

Oksimetri nadi harus diinterpretasikan dengan hati-hati, karena kurva disosiasi oksihemoglobin bergeser ke sisi kiri. Untuk dokter, adanya 'happy' hipoksia pada pasien Covid-19, yang telah terjadi hipoksia, secara tidak sengaja dapat mengarah pada kesimpulan bahwa pasien tidak dalam kondisi kritis. Kasus-kasus tersebut dapat dengan cepat melompati tahapan perubahan kondisi klinis dan terjadi ARDS, dengan serangan jantung dan pernapasan yang bersamaan dapat mengakibatkan kematian.

Daftar Pustaka

1. Sun P, Lu X, Xu C, Sun W, Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. *J Med Virol*. 2020; 1-4.
2. WHO, World health organization Global report Corona virus disease; 2020 [diperbarui tanggal 29 November 2020; disitasi tanggal 30 November 2020]. Tersedia Dari <https://covid19.who.int/>.
3. KPCPEN, Satuan Tugas Penanganan COVID-19 peta sebaran; 2020 [diperbarui tanggal 28 November 2020; di sitasi tanggal 30 November 2020]. Tersedia Dari <https://covid19.go.id/peta-sebaran>.
4. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn C, Napoli R. Evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020.
5. Caputo N, Strayer J, Levitan R. Early self-proning in awake, non-intubated patients in the Emergency Department: A single ED's experience during the COVID-19 pandemic. *Academic Emergency Medicine*, 2020;27(5), 375–378.
6. Xie J, Tong Z, Guan X, Du B, Qiu H, Slutsky AS. Critical care crisis and some recommendations during the COVID-19 epidemic in China. *Springer: J Intensive Care Med*. 2020;46:837–40.
7. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020.
8. Gonzalez A, Norcliffe L. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception A hypothesis. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):331-333.
9. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: a scoping review. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):29.
10. Ora J, Liguori C, Puxeddu E, et al. Dyspnea perception and neurological symptoms in non-severe COVID-19 patients. *Neurol Sci*. 2020.
11. Nie S, Han S, Ouyang H, Zhang Z. Coronavirus Disease 2019-related dyspnea cases difficult to interpret using chest computed tomography. *Respir Med*. 2020;167:105951.
12. Saguil A, Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2020;101(12):730-738.
13. Bertran Recasens B, Martinez-Llorens JM, Rodriguez-Sevilla JJ, Rubio MA. Lack of dyspnea in patients with Covid-19: another neurological conundrum *Eur J Neurol*. 2020.
14. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl)*. 2020.

15. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(11):1520-1522.
16. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020.
17. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Reply to: On Happy Hypoxia and on Sadly Ignored Acute Vascular Distress Syndrome in COVID-19 Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020
18. U RA, Verma K. Happy Hipoxia in COVID-19-A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(13):1865-1867.
19. Fuglebjerg NJU, Jensen TO, Hoyer N, Ryrso CK, Madsen BL, Harboe ZB. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge. *Int J Infect Dis*. 2020;99:100-101
20. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy hipoxia' in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21(1):198.
21. Liu W, Li H. COVID-19:Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*. 2020.
22. Soliz J, Schneider-Gasser EM, Arias-Reyes C, et al. Coping with hipoxia: Could erythropoietin (EPO) be an adjuvant treatment of COVID-19? *Respir Physiol Neurobiol*. 2020;279:103476.
23. Pitts T, Poliacek I, Rose MJ, et al. Neurons in the dorsomedial medulla contribute to swallow pattern generation: Evidence of inspiratory activity during swallow. *PLoS One*. 2018;13(7):e0199903.
24. Ur A, Verma K. Cytokine Storm in COVID19: A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(13):1868-1870.
25. U RA, Verma K. Pulmonary Edema in COVID19-A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(14):2048-2050.
26. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, et al. Tissue Plasminogen Activator (tPA) Treatment for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS): A Case Series. *J Thromb Haemost*. 2020.
27. Wang L, He W, Yu X, et al. Coronavirus Disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect*. 2020.