

Happy Hypoxia Pada Coronavirus Disease

Chrisshania M. Shianata,¹ Joice N. A. Engka,² Damajanty H. C. Pangemanan²

¹Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi
Manado, Sulawesi Utara, Indonesia

²Bagian Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, Sulawesi Utara,
Indonesia

Email: chrisshania25@gmail.com

Abstract: COVID-19 is a multifaceted disease with respiratory failure as a common manifestation. SARS-CoV-2 primarily attacks respiratory epithelial cells via adhesion to Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE-2), patients may develop a mild to severe inflammatory response and acute lung injury. Several reports suggest that many patients appear to show less respiratory effort and experience less dyspnea when exposed to acute respiratory failure and hypoxemia, a phenomenon called “happy hypoxia” or “silent hypoxemia”. This causes COVID-19 patients to be unaware of the hypoxemia in their bodies and fail to seek help which leads to death. The purpose of this study is to discover the process of Happy Hypoxia in COVID-19 patients. The materials and methods used are literature reviews with data from PubMed, ClinicalKey, and Google Scholar. The keywords were Happy Hypoxia OR Silent Hypoxemia AND COVID-19 OR Coronavirus Disease. This literature study addresses potential pathways that may be associated with this interesting clinical feature. The hypothesis is that SARS-CoV-2 can cause nerve damage to the cortico-limbic tissue and alter dyspnoea perception and respiratory control. Future research will bring opportunities and advances in the study of the mechanism of hypoxia induced by COVID-19

Key Words: Happy Hypoxia, Silent Hypoxemia, COVID-19, Coronavirus Disease.

Abstrak: COVID-19 merupakan penyakit multifaset dengan kegagalan pernafasan sebagai manifestasi yang umum. SARS-CoV-2 terutama menyerang sel epitel pernafasan melalui adhesi ke *Angiotensin-Converting Enzyme 2* (ACE-2), pasien mengembangkan respon inflamasi ringan hingga parah dan cedera paru akut. Beberapa laporan menunjukkan banyak pasien menunjukkan upaya pernapasan dan dispnea yang lebih sedikit saat terkena gagal pernapasan akut dan hipoksemia, sebuah fenomena yang disebut “*happy hypoxia*” atau “*silent hypoxemia*”. Hal ini menyebabkan pasien COVID-19 tidak sadar akan hipoksemia yang terjadi pada tubuh mereka sehingga mereka tidak mencari pertolongan dan dapat berakhir dengan kematian. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui proses terjadinya *Happy Hypoxia* pada penderita COVID-19. Materi dan metode yang digunakan berbentuk *literature review* dengan pencarian data menggunakan *database PubMed, ClinicalKey, dan Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan yaitu *Happy Hypoxia OR Silent Hypoxemia AND COVID-19 OR Coronavirus Disease*. Studi literatur ini membahas jalur potensial yang mungkin terkait dengan fitur klinis yang menarik ini. Hipotesis yang berkembang adalah bahwa SARS-CoV-2 dapat menyebabkan kerusakan saraf pada jaringan kortiko-limbik dan kemudian mengubah persepsi dispnea dan kontrol pernapasan. Penelitian lanjut di masa depan akan membuka peluang dan kemajuan dalam studi mengenai mekanisme sentral hipoksia yang diinduksi COVID-19.

Kata kunci: Happy Hypoxia, Silent Hypoxemia, COVID-19, Coronavirus Disease.

PENDAHULUAN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) merupakan penyakit pernapasan akut disebabkan *droplet-borne SARS-CoV-2* yang menyebabkan pandemi dan krisis global yang sangat menantang bagi sistem kesehatan seluruh dunia.¹ Kasus pertama COVID-19 ditemukan di Wuhan, ibukota provinsi Hubei di China pada Desember 2019 yang kemudian menyebar ke berbagai negara di dunia.^{2,3} *World Health Organization* (WHO) menetapkan COVID-19 sebagai pandemi pada tanggal 11 Maret 2020, dan pada 1 Mei 2020, pandemi penyakit ini telah menyebabkan 3.3 juta infeksi, lebih dari 235.000 kematian, dan kekacauan perdagangan global.^{1,2} Di Indonesia, pasien terkonfirmasi positif COVID-19 pertama kali ditemukan pada tanggal 2 Maret 2020, dan sejak saat itu penyakit ini telah menyebar ke berbagai provinsi di Indonesia. Badan Nasional Penanggulangan Bencana (BNPB) pada tanggal 8 Oktober 2020 pukul 12:00 WIB menyatakan kasus terkonfirmasi COVID-19 adalah 320.564, sembuh 244.060, meninggal 11.580.

Happy hypoxia adalah keadaan dimana terdapat hipoksemia arterial berat pada pasien namun tidak ada keluhan sesak napas ataupun tanda gangguan napas yang proporsional. Kasus *happy hypoxia* pada COVID-19 pertama kali dilaporkan pada April 2020, dan selanjutnya fenomena ini menjadi lebih banyak lagi ditemukan pada pasien terkonfirmasi COVID-19, dimana pasien-pasien datang ke Rumah Sakit dengan gejala yang ringan, namun mengalami perburukan kondisi secara cepat dan berakhir dengan meninggal.⁴ Fenomena ini dikenal dengan istilah "*happy hypoxia*" dimana istilah yang lebih tepat dipergunakan adalah "*silent hipoksemia*" (penggunaan istilah *happy hypoxia* ini baru berkembang pada saat pandemi COVID-19 yaitu pada Mei 2020) merujuk kepada keadaan hipoxemia tanpa adanya sesak napas.^{5,6} Gambaran klinis yang kontras ini menjadi tantangan

tersendiri bagi keputusan rujukan penderita ke sarana unit intensif di Rumah Sakit.³ Sains menilai fenomena yang kemudian lebih dikenal dengan istilah "*happy hypoxia*" ini bertentangan dengan prinsip biologi dasar.^{6,7} Alasan-alasan ini membuat *happy hypoxia* layak untuk diteliti secara lebih terperinci, dipelajari patofisiologi terkait bahkan ditelaah dalam sebuah karya tulis, sehingga hipotesa-hipotesa yang ada bisa dikaji kebenarannya, dan agar tenaga medis bisa mengambil tindakan antisipatif dan lebih sigap menentukan perlu tidaknya segera merujuk pasien dengan *happy hypoxia* ke sarana perawatan intensif sehingga bisa menurunkan angka kematiannya.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui proses terjadinya *Happy Hypoxia* pada penderita COVID-19. Penelitian ini menggunakan rancangan metode literature review dengan identifikasi, evaluasi, serta interpretasi terhadap semua hasil penelitian terkait topik tertentu. Metode literature review, merangkum hasil-hasil penelitian primer dalam penyajian fakta yang lebih komprehensif serta berimbang. Dilakukan pencarian data berupa jurnal penelitian dengan menggunakan tiga database yaitu *PubMed*, *ClinicalKey*, dan *Google Scholar*. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian yaitu *Happy Hypoxia OR Silent Hypoxemia AND COVID-19 OR Coronavirus Disease*.

HASIL PENELITIAN

Dalam pencarian kata kunci menggunakan tiga database didapatkan artikel sebanyak 475 jurnal lalu dilakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai dengan tema *literature review* didapatkan 30 artikel. Selanjutnya 30 artikel diskruining abstrak dan *fulltext* berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan 15 artikel. Secara keseluruhan setiap artikel membahas tentang hipotesa patofisiologi

Tabel 1. Daftar artikel review yang digunakan dalam pembahasan

No	Author	Title	Year	Study Design	Outcome
1	Velou, Ahila ⁸	<i>Happy hypoxemia: What has been forgotten</i>	2020	Artikel Review	Definisi <i>happy hypoxemia</i> , diskusi patofisiologi, dyspnea, hiperkapnia dan hipoksia.
2	Ottestad ⁹	<i>COVID-19 with silent hypoxemia</i>	2020	Artikel Review	Melaporkan kasus <i>happy hypoxemia</i> yang pertama, seorang pria usia 60 thn dengan demam dan batuk tanpa sesak napas selama 9 hari namun dengan cepat masuk dalam keadaan gawat dan harus di intubasi.
3	Tobin, Laghi, and Jubran ⁶	<i>Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians</i> <i>Martin</i>	2020	Artikel Review	Melaporkan 3 kasus <i>happy hypoxia</i> dengan faktor komorbid, membahas patofisiologi <i>dyspnea</i> dan kontrol pernapasan, hipoksemia, kurva disosiasi oksigen, <i>pulse oximetry</i> dan mekanisme <i>silent hypoxemia</i> .
4	Wilkerson, Adler, Shah, Brown ¹⁰	<i>Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19</i>	2020	Artikel Review	Melaporkan kasus <i>happy hypoxia</i> , Pria 72 thn dengan gejala minimal yang meninggal hari berikutnya dengan kegagalan multi organ. Menekankan perlunya pengukuran <i>pulse oximetry</i> pada kasus potensial.
5	Dhont, Derom, Braeckel, Depuydt, Lambrecht ³	<i>The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19</i>	2020	Artikel Review	Menjelaskan faktor-faktor patofisiologi penentu yang mungkin menyebabkan hypoxemia tanpa dyspnea, antara lain perubahan kurva disosiasi oksihemoglobin, <i>shunt-</i>

					<i>pulmonar, V/Q mismatch, mikrotrombi intravaskular.</i>
6	Couzin-Frankel ⁷	<i>The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia'</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Hipotesis mengenai penggumpalan darah (<i>clotting</i>) sebagai fitur pada COVID-19 yang parah. Dimana penggumpalan terjadi di paru karena reaksi inflamasi pembuluh darah, yang memulai serangkaian kaskade protein yang memicu darah menggumpal sehingga mencegah oksigenasi.
7	Barreto-Filho, Seabra-Garcez, Garcez, Moreira, Drager ¹¹	<i>Non-dyspnoenic Acute Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19 Pneumonia</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Usulan istilah “kegagalan pernapasan hipoksemia akut non-dyspnoenik” lebih tepat dari <i>Happy hypoxia/silent hypoxemia</i> . Patofisiology <i>dyspnea</i> pada kegagalan napas hipoksemia, mekanisme saraf pada kegagalan pernapasan hipoksemia akut non-dyspnoenik.
8	Machado-Curbelo ¹²	<i>Silent or 'Happy' Hypoxemia: An Urgent Dilemma for COVID-19 Patient Care Calixto</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Karakteristik <i>happy hypoxia</i> , patofisiology <i>dyspnea</i> , patofisiologi <i>silent hypoxemia</i> (kerusakan mitokondria, perubahan disosiasi oxyhemoglobin dan hipotesis saraf pada <i>silent hypoxemia</i>)
9	González-Duarte, Norcliffe-Kaufmann ¹³	<i>Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic interoception? A hypothesis</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Kerusakan yang mungkin terjadi pada neuron perasa hipoksia aferen pada penderita COVID-19 bisa disebabkan oleh badai sitokin atau efek langsung SARS-CoV-2 pada

					mitokondria atau pada serat saraf.
10	Anoop, Verma ¹⁴	<i>Happy Hypoxemia in COVID-19? A Neural Hypothesis</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Hipotesa keterlibatan saraf melalui inflamasi nukleus traktus solitairus menghambat relay stimulus dari <i>carotid bodies</i> sehingga tidak terjadi dyspnea pada <i>happy hypoxia</i> .
11	Ylikoski, Markkanen ¹⁵	<i>COVID-19 deaths can be reduced – simply and safely!</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Teori penyebab hipoksia adalah pada otak bukan pada paru, dimana jaringan saraf di otak yang mengatur pernapasan berhenti mengirimkan impuls sehingga menyebabkan hipoksia otak.
12	Ylikoski, Markkanen, Mäkitie ¹⁶	<i>Pathophysiology of the COVID-19 – entry to the CNS through the nose</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Invasi SARS-CoV-2 ke SSP, disfungsi jaringan otonom sentral.
13	Gattinoni, Marini, Camporota ¹⁷	<i>The Respiratory Drive: An Overlooked Tile of COVID-19 Pathophysiology Luciano</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	SARS-CoV-2 menyebabkan perubahan metabolisme angiotensin, inflamasi vaskuler, imuntrombosis, dan neoangiogenesis. Interaksi antara hipoksemia dan dyspnea tidak muncul pada fase awal penyakit.
14	Burhan ⁴	<i>Happy Hypoxia pada COVID19</i>	2020	<i>Artikel Review</i>	Membahas epidemiologi, struktur, patogenesis SARS-CoV-2. Memperkenalkan istilah, patogenesis, dan manifestasi klinik Happy hypoxia dan menjelaskan patofisiologi hioksemia yang mungkin berhubungan dengan happy hypoxia.

15	Levitan ¹⁸	<i>The Infection That's Silently Killing Coronavirus Patients</i>	2020	Artikel Review	Membahas fisiologi pernapasan yang mungkin berperan dalam mekanisme <i>happy hypoxia</i> antara lain komplians paru dan surfaktan dan perlunya pemeriksaan <i>pulse oximetry</i> bagi kasus potensial.
----	-----------------------	---	------	----------------	--

BAHASAN

Dua hipotesis awal telah mencoba menjelaskan instalasi kegagalan pernafasan hipoksemik akut non-dispnogenik (*happy hypoxia*) yaitu: Terdapatnya keadaan iso/hipokapnia, mencegah terjadinya dyspnea; dan pemeliharaan mekanik paru (ruang mati total, komplians paru, dan resistensi) dalam kisaran mendekati normal pada tahap pertama gagal napas sehingga tidak meningkatkan usaha untuk bernapas secara signifikan (tidak menyebabkan sesak napas).¹¹

Walaupun kedua mekanisme tersebut masuk akal, mereka gagal menjelaskan mengapa gagal napas akut pada pneumonia COVID-19 secara aneh tidak dirasakan oleh penderita. Perkembangan terkini mengenai infeksi SARS-CoV-2 mengintegrasikan hal ini kedalam hipotesa dengan mekanisme yang berbeda dan berhubungan dengan interaksi antara infeksi SARS-CoV-2 dan sistem saraf perifer dan pusat yang mengganggu aktivasi wilayah otak yang bertanggung jawab atas sensasi dispnea selama gagal napas hipoksemik akut, antara lain sebagai berikut:¹¹

Penjelasan patofisiologis bagi terdapatnya hipoksemia berat di paru-paru namun masih menunjukkan derajat komplians, adalah gangguan regulasi aliran darah paru dan hilangnya vasokonstriksi hipoksia paru. Laporan terbaru menunjukkan kerusakan mitokondria yang dimediasi SARS-CoV-2 pada sel otot polos arteri pulmonalis dapat menjelaskan

gangguan vasokonstriksi hipoksik paru.^{3,12,13}

Perubahan kurva disosiasi oksihemoglobin. *Pulse oximetry* yang mengukur saturasi oksigen (SpO₂) sering digunakan untuk mendeteksi hipoksemia. Namun demikian, SpO₂ harus ditafsirkan dengan hati-hati dalam konteks COVID-19. Kurva disosiasi oksihemoglobin berbentuk sigmoid bergeser ke kiri karena induksi alkalosis pernapasan (penurunan PaCO₂) yang disebabkan oleh takipnea dan hiperpnea yang dipicu oleh hipoksemia. Selama periode hipokapnik, afinitas hemoglobin dengan oksigen (SpO₂) meningkat untuk derajat tertentu dari PaO₂, menjelaskan mengapa SPO₂ dapat dipertahankan dengan baik dalam menghadapi PaO₂ yang sangat rendah. Oleh karena itu, dokter sebaiknya tidak hanya mengandalkan laporan pasien sendiri, tetapi juga memantau laju pernapasan, tingkat hiperventilasi, saturasi oksigen, dan jika perlu, melakukan pengukuran invasif untuk hipoksemia/hipokapnia secara berkala.^{3,12,14}

Hipotesis saraf untuk *silent hypoxemia*. Meskipun COVID-19 pertama kali didefinisikan sebagai penyakit pernapasan akut dan manifestasi klinis umum pada pasien dengan pneumonia yang disebabkan oleh infeksi Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) adalah kegagalan pernafasan hipoksemik akut yang parah dan merupakan penanda kematian di rumah sakit,^{11,15} ada bukti yang berkembang yang menunjukkan bahwa SARS-CoV-2 adalah

virus neurotropik dan dapat menyerang sistem saraf perifer dan pusat oleh beberapa rute, dengan cedera otak luas, termasuk pusat otonom pernapasan dan kardiovaskular.^{11,15,16} Hal ini ditunjukkan dengan onset tiba-tiba dari disfungsi penciuman dan gustatory pada pasien ini, atau oleh kondisi neurologis lain yang muncul bahkan sebelum gejala pernafasan.^{11,14} Selain itu, partikel virus juga ditemukan di sel endotel saraf dan kapiler dari jaringan lobus frontal diperoleh dengan analisis otopsi pada orang dewasa yang lebih tua.¹¹

SARS-CoV-2 dapat mengakses sistem saraf pusat melalui jalur langsung dan tidak langsung. Salah satu mekanisme langsung melibatkan invasi neuron retrograde melalui saraf penciuman dan neuron bulbus olfaktorius. Rute masuk ini didukung oleh anosmia onset dini pada beberapa pasien. Virus dapat mempengaruhi saraf perifer, seperti saraf trigeminal, atau serabut sensorik dari saraf vagus, mengakses SSP melalui koneksi trans-sinaptik, dan menyebar ke batang otak dan korteks.¹¹

Bukti dari analisis *SARS-CoV-2* pertama melaporkan bahwa virus neurotropik ini dapat menyebabkan peradangan dan demielinasi pada NTS dan nukleus ambigu, dan dapat menyebar ke korteks hingga tujuh hari sejak infeksi rongga hidung pertama. Lesi ini dapat dimediasi oleh cedera virus langsung atau oleh respons inflamasi sistemik ("badai sitokin"), yang melanggar sawar darah-otak dan memfasilitasi invasi neuroin.

Dalam keadaan aktivasi normal, NTS menerima informasi sensorik dari mechanoreceptors dan chemoreceptors di paru-paru dan saluran pernapasan, sedangkan serat eferen dari nukleus ambigu dan NTS sendiri memberikan persarafan otot polos saluran napas. Hipotesis yang diajukan adalah bahwa, pada peradangan nukleus traktus solitarius yang dimediasi oleh *SARS-CoV-2*, rangsangan hipoksia aferen dari badan karotis mungkin tidak diteruskan secara efektif ke nukleus traktus solitarius, yang mengakibatkan gangguan respons pernapasan eferen. Ini mungkin

alasan presentasi klinis COVID-19 dari pernapasan yang hampir normal dengan adanya hipoksemia berat.¹⁴ Selain itu, para ahli berspekulasi bahwa interleukin-6 (IL-6) dan kelainan sistem serotonergik di medula yang ditimbulkan oleh "Cytokines storm" selanjutnya dapat menumpulkan kemosensitivitas dan persepsi dispnea. *SARS-CoV-2* juga dapat mencapai otak melalui sirkulasi umum dan melewati sawar darah otak, yang bertanggung jawab untuk melindungi otak dari infeksi.^{11,12}

Dua fenomena patofisiologi mendasar yang membuat COVID-19 menjadi penyakit serius yang berpotensi mematikan adalah sebagai berikut:

Invasi virus awal ke sistem saraf pusat dan keterlibatan jaringan otonom pusat yang terkait dengan disfungsi saraf dan pengurangan aktivitas parasimpatetic menyebabkan hipoksia otak. Dengan kata lain, jaringan saraf otak yang mengatur fungsi pernapasan berhenti mengirimkan perintah ke paru-paru untuk bernapas dengan benar sehingga pada akhirnya menyebabkan hipoksia otak.¹⁵ Anosmia tanpa gejala hidung lainnya telah dikenali sebagai tanda yang mengkhawatirkan dari tahap awal COVID-19. Ini mungkin menunjukkan bahwa *SARS-CoV-2*, ketika memasuki tubuh melalui hidung, bersifat neurotropik, memiliki afinitas untuk epitel olfaktorius dan berkembang sepanjang saraf penciuman ke dalam SSP, menyebabkan infeksi SSP tahap awal. Infeksi virus pada SSP dapat menyebabkan kerusakan dari infeksi sel saraf, dari respon imun, atau dari kombinasi keduanya. Gejala awal SSP, seperti sakit kepala, mual, dan muntah juga telah dilaporkan pada pasien dengan COVID-19, yang menyebabkan Li et al. (2020) untuk menyimpulkan bahwa coronavirus tidak terbatas pada saluran pernapasan tetapi juga dapat menyerang SSP dan menyebabkan penyakit neurologis.¹⁶

Peradangan yang berlebihan muncul, terutama di paru-paru, karena pertahanan imunologis yang tidak memadai oleh sumbu neuro-imun.¹⁵ Sejauh ini telah diketahui bahwa infeksi *SARS-CoV-2*

menyebabkan perubahan dalam metabolisme angiotensin, peradangan vaskuler, imun-trombosis dan neo-angiogenesis.¹⁷

SIMPULAN

Happy hypoxia/silent hypoxemia didefinisikan sebagai tidak adanya *dyspnea* atau tanda *dyspnea* minimal pada keadaan *hypoxemia* berat, muncul sebagai manifestasi klinis COVID-19. Perkembangan terkini mengenai infeksi *SARS-CoV-2* menjelaskan mekanisme yang berhubungan dengan interaksi antara infeksi *SARS-CoV-2* dan sistem saraf perifer dan pusat yang mengganggu aktivasi wilayah otak yang bertanggung jawab atas sensasi *dispnea*. Beberapa bukti terbaru menghubungkan *SARS-CoV-2* dengan temuan neuropatologis yang dapat menjelaskan disregulasi dalam *dispnea awareness* pada gagal napas hipoksemik. (*"It's not pulmonary but central origin"*). Konfirmasi terhadap hipotesis ini diperlukan untukantisipasi potensi implikasi yang merugikan terhadap hasil klinis pada pasien COVID-19.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 Pneumonia From Acute Respiratory Distress Syndrome and High Altitude Pulmonary Edema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(12):1675–1681.
2. Helmy YA, Fawzy M, Elswad A, Sobieh A. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *J Clin Med*. 2020;9(4):29.
3. Dhont S, Derom E, Braeckel E Van, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of 'happy' hypoxemia in COVID-19. *Respir Res*. 2020;21:1–9.
4. Burhan E. Happy hypoxia pada covid19 [Internet]. 2020. Available from: <https://pdfcoffee.com/happy-hypoxiaindonesia-dr-erlinapdf-pdf-free.html>
5. Sheikh S, Baig MA. Silent Hypoxia in COVID-19: What is Old is New Again! *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(6):70–1.
6. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Critical Care Perspective Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):356–60.
7. Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia.' *Science*;2020;368(6490):455–6.
8. Velou MS, Ahila E. Happy hypoxemia: What has been forgotten. *Int Arch Integr Med* [Internet]. 2020;7(8):75–9. Available from: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/en/mdl-145311977>
9. Ottestad W, Seim M, Maehlen J. COVID-19 with silent hypoxemia. *Tidsskr Den Nor legeförening*. 2020;19–21.
10. Wilkerson RG, Adler JD, Shah NG, Brown R. Silent hypoxia: A harbinger of clinical deterioration in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2020;38(10):2243.e5–2243.e6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.044>
11. Barreto-Filho JA, Seabra-Garcez JD, Garcez FB, Moreira TS, Drager LF. Non-dyspnoeic Acute Hypoxemic Respiratory Failure in COVID-19 Pneumonia. *J Appl Physiol*. 2020;24.
12. Machado-Curbelo C. Silent or 'Happy' Hypoxemia: An Urgent Dilemma for COVID-19 Patient Care. *MEDICC Rev*. 2020;22(4):85.
13. González A, Lucy D, Kaufmann N. Is 'happy hypoxia' in COVID-19 a disorder of autonomic

- interoception? A hypothesis. *Clin Auton Res* [Internet]. 2020;30:3–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00715-z>
14. Ur A, Verma K. Happy Hypoxemia in COVID-19 - A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020; 11(13):1865–7.
15. Ylikoski J, Markkanen M. COVID-19 deaths can be reduced - Simply and safely! *Med Gas Res*. 2020;10(3):139.
16. Ylikoski J, Markkanen M, Mäkitie A. Pathophysiology of the COVID-19–entry to the CNS through the nose. *Acta Otolaryngol* [Internet]. 2020;140(10):886–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1773533>
17. Grattinoni L, Marini JJ, Camporota L. The respiratory drive: An overlooked tile of COVID-19 pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;208(8):1079–80.
18. Levitan R. The Infection That’s Silently Killing Coronavirus Patients. *The New York Times*. 2020;20–2.