

## Tinjauan Pustaka: Alkalosis Respiratorik pada COVID-19: *Sleeping with the "Silent Devil"*

Made Yudha Asrithari Dewi<sup>1</sup>, Putu Agus Surya Panji<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instalasi Gawat Darurat, Rumah Sakit Umum Puri Raharja Denpasar, Indonesia

<sup>2</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum  
Puri Raharja Denpasar, Indonesia

### Abstrak

Dewasa ini krisis pertumbuhan penyakit *coronavirus disease* (COVID-19) telah menekan sistem kesehatan secara global bahkan lebih dari sebelumnya, menyebabkan kebutuhan peningkatan kapasitas unit perawatan intensif dalam menangani jumlah pasien kritis yang meningkat secara tajam. Gagal napas pada COVID-19 diperburuk oleh keadaan hipoksemia dan dapat memburuk menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang segera membutuhkan terapi suplementasi oksigen. Menilai kebutuhan memulai terapi oksigen dapat dilakukan salah satunya dengan analisis gas darah untuk mengevaluasi gangguan asam basa terutama pada perjalanan awal COVID-19 simtomatis berat. *Silent hypoxemia* sebagai gejala COVID-19 yang mematikan merupakan sebuah tantangan dalam kegawatdaruratan COVID-19. Hipoksemia berat akibat hiperventilasi tanpa gangguan pernapasan akan menunjukkan gambaran hasil analisis gas darah berupa alkalosis respiratorik sebagai upaya kompensasi penurunan kadar PaCO<sub>2</sub> untuk meningkatkan saturasi. Pergeseran kurva disosiasi ke kiri menyebabkan peningkatan afinitas Hb-O<sub>2</sub> untuk memfasilitasi kebutuhan oksigen. Maka dari itu, tenaga kesehatan harus memperhatikan bukan hanya keadaan umum pasien melainkan juga laju pernapasan dan melihat tanda hiperventilasi untuk mengetahui gangguan asam basa melalui analisis gas darah agar dapat mencegah komplikasi alkalosis respiratorik.

**Kata kunci:** Alkalosis respiratorik, analisis gas darah, COVID-19, gangguan asam basa

## Literature Review: Respiratory Alkalosis in COVID-19: *Sleeping with the Silent Demon*

### Abstract

Today the growing crisis of coronavirus disease (COVID-19) has urged the health system globally even more than ever before, leading to the need to increase the capacity of intensive care units in dealing with the sharply increasing number of critically ill patients. Respiratory failure in COVID-19, exacerbated by hypoxemia, can worsen into acute respiratory distress syndrome (ARDS), requiring immediate oxygen supplementation therapy. The need to start oxygen therapy can be assessed by examining blood gas analysis to evaluate the presence of acid-base disorders, especially in the early progress of severe symptoms of COVID-19. Silent hypoxemia, a deadly symptom of COVID-19, is a challenge in the emergency of COVID-19. Severe hypoxemia due to hyperventilation in the absence of respiratory disorders will show a picture of the results of blood gas analysis in the form of respiratory alkalosis to compensate for decreased PaCO<sub>2</sub> levels to increase saturation. The left shift of the dissociation curve leads to an increase in Hb-O<sub>2</sub> affinity to facilitate oxygen needs. Hence, healthcare workers should pay attention to the patient's general condition and breathing rate. Besides, looking for the signs of hyperventilation to find the presence of acid-base disorders through analysis of blood gases to prevent respiratory alkalosis complications.

**Keywords:** Acid-base disorders, blood gas analysis, COVID-19, respiratory alkalosis

---

**Korespondensi:** Made Yudha Asrithari Dewi., dr, Rumah Sakit Umum Puri Raharja Denpasar Bali, Jalan WR Supratman No. 14 & 19, Dangin Puri Kängin Denpasar Utara 80236, Indonesia, Tlpn. 0361-222013, *Email:* asrithariawi@gmail.com

## Pendahuluan

Infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan *Coronavirus disease 2019* (COVID-19) dinyatakan sebagai pandemi dunia oleh *World Health Organization* (WHO) pada Maret 2020.<sup>1</sup> Penyakit ini telah menginfeksi lebih dari 170 negara, lebih dari 150 juta penduduk, dan menyebabkan lebih dari 3 juta kematian pada Juni 2021.<sup>2</sup> Gagal napas merupakan penyebab tersering kematian pada COVID-19, diikuti syok sepsis, *multiple organ failure*, dan *cardiac arrest*.<sup>3</sup> COVID-19 gejala sedang hingga berat kemungkinan besar menjadi *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) dengan karakteristik gagal napas hipoksemia akut akibat pneumonia.<sup>1,4</sup> Sebanyak 7–10% pasien di ICU mengalami ARDS, 15–25% di antaranya menggunakan ventilasi mekanik dan 30–50% meninggal.<sup>4</sup> Penanganan ARDS sebagian besar bersifat suportif dengan suplementasi oksigen.<sup>4,5</sup> Modalitas terapi oksigen dapat diberikan secara non-invasif via nasal kanul ataupun sungkup muka *bilevel positive airway pressure*, dapat juga secara invasif melalui intubasi endotrakea dengan ventilasi mekanik. Kebutuhan penggunaan dan titrasi suplementasi oksigen sangat bergantung pada evaluasi status oksigenasi darah. Selain dengan *pulse oximetry* yang sering digunakan, penilaian status oksigenasi juga dapat dilakukan dengan pemeriksaan darah secara langsung, yaitu pengambilan darah arteri dengan analisis gas darah.<sup>5</sup>

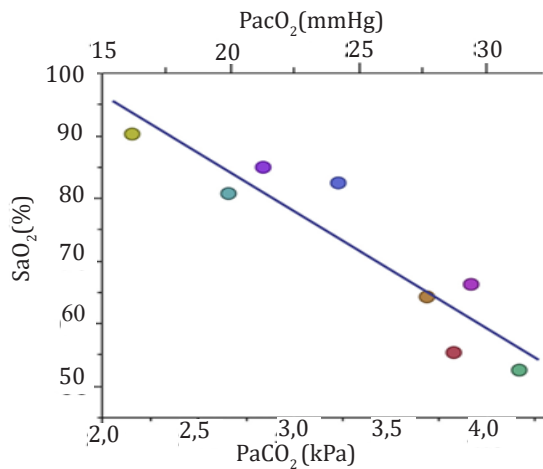
Sebagaimana diketahui, *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) merupakan *port d'entry* SARS-CoV-2 sehingga memengaruhi sistem renin-angiotensin (RAS). Saat SARS-CoV-2 masuk ke dalam sel, terjadi *down* regulasi dari ACE2 dengan upregulasi jalur klasik RAS menyebabkan produksi angiotensin II dan aldosteron. Keduanya memengaruhi ginjal yang mengendalikan hidrogen (H<sup>+</sup>) dan bikarbonat (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>), serta menyebabkan gangguan asam basa. Gangguan asam basa yang sering ditemukan pada pasien yang dirawat di *intensive care unit* (ICU) adalah asidosis metabolik yang disebabkan

oleh asidosis laktat.<sup>6</sup> Namun, pada pasien COVID-19 simtomatis berat, kebanyakan (64,3%) ditemukan dalam keadaan alkalemia (pH >7,45), 74,2% di antaranya bertahan dan sisanya (52%) meninggal.<sup>6</sup> Studi lain menyatakan kematian pada pasien dengan pH >7,60 ditemukan sebanyak 48,5%.<sup>7</sup> Studi di Wuhan menemukan analisis gas darah pasien yang meninggal akibat COVID-19 dengan tekanan parsial karbon dioksida (PaCO<sub>2</sub>) <35 mmHg sebanyak 52,9%.<sup>8</sup> Hal ini menandakan bahwa hipoksemia menyebabkan pergeseran kurva disosiasi *oxyhemoglobin* ke kiri yang mengakibatkan ketersediaan oksigen dalam jaringan berkurang dan menghambat pergerakan napas.<sup>7</sup>

Analisis gas darah merupakan pemeriksaan rutin yang penting dilakukan untuk evaluasi keseimbangan asam basa, efektivitas pertukaran gas dan mengetahui kontrol respirasi volunter. Gangguan keseimbangan asam basa dapat memperburuk keadaan suatu penyakit, mengancam nyawa bahkan dapat berujung dengan kematian.<sup>9</sup> Informasi yang disajikan dalam artikel ini diharapkan dapat membantu memperkaya pengetahuan mengenai penyakit kritis ini serta akibatnya sehingga perlu diketahui lebih dalam mengenai kelainan asam basa pada COVID-19 khususnya alkalosis respiratorik agar tenaga kesehatan dapat memberikan penanganan secara cepat dan tepat, serta dapat menurunkan angka kematian.

## Pembahasan

Artikel ini merupakan tinjauan literatur dengan menggunakan beberapa artikel ilmiah yang relevan dengan topik yang diangkat. Artikel yang digunakan berasal dari jurnal-jurnal internasional, diakses melalui *search engine Google, Google Scholar, World Health Organization* (WHO), *Pubmed* dan *Scopus*. Kata kunci yang digunakan antara lain COVID-19, *acid-base disturbance, respiratory alkalosis, ARDS* dan *blood gas analysis*. Setelah data yang diperlukan terkumpul, artikel dibaca satu per satu secara saksama, kemudian data setiap



Gambar 1 Hubungan antara SaO<sub>2</sub> dan PaCO<sub>2</sub>

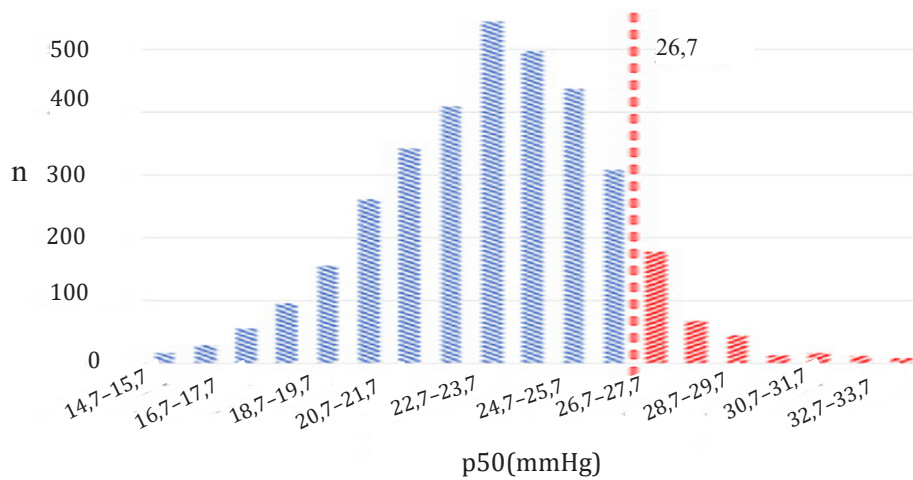
artikel diringkas menggunakan bahasa yang mudah dibaca dan dimengerti.

Secara umum, studi ini memaparkan gejala klinis COVID-19 dan akibatnya yang paling mematikan, *silent hypoxemia* yang secara progresif menyebabkan gagal napas hingga ARDS.<sup>10</sup> Keadaan ini dialami penderita COVID-19 sebagai hipoksemia berat tanpa disertai gangguan pernapasan.<sup>11</sup> Hipoksemia merupakan suatu keadaan mengancam nyawa, ditandai dengan penurunan kadar tekanan parsial oksigen (PaO<sub>2</sub>) arteri yang dapat diketahui dari hasil pemeriksaan *pulse oximetry* dan analisis gas darah arteri.<sup>1</sup> Mekanisme hipoksemia secara umum dapat terjadi melalui dua mekanisme: ketidaksesuaian ventilasi-perfusi dan *right-to-left shunt* (intrakardiak atau intrapulmoner), namun mekanisme hipoksemia pada COVID-19 belum diketahui secara pasti. Terdapat beberapa hipotesis, salah satunya efek “istimewa” yang dapat memengaruhi kontrol sistem pernapasan.<sup>11</sup> Keberadaan ACE2, sel reseptor SARS-CoV-2 salah satunya terdapat pada badan karotis.<sup>10,12</sup> Badan karotis memiliki kemoreseptor yang dapat mendeteksi perubahan konsentrasi CO<sub>2</sub> dan O<sub>2</sub>, perubahan kedua komponen ini menyebabkan perubahan upaya napas.<sup>13</sup> Saat terjadi hipoksemia, kemoreseptor akan aktif, kemudian otak mengirimkan sinyal

afereen melalui jalur olfaktori yang dimulai dari sel bipolar di epitel olfaktori. Akson dan dendrit kemudian menyalurkan sinyal afereen menuju bulbus olfaktorius dan nervus olfaktorius melalui jalur transsinaptik ke batang otak menuju nukleus traktus solitarius yang berperan mengatur ritme pernapasan di korteks piriformis.<sup>10,13</sup> Normalnya, hal ini menyebabkan peningkatan laju napas dan sensasi dispnea, namun tidak pada pasien COVID-19 gejala berat. Pada studi kohort yang dilakukan di Wuhan, hanya 19% pasien mengeluh sesak napas, sisanya (62%) dengan gejala berat dan 46% pasien yang menggunakan ventilasi mekanik hingga meninggal, sama sekali tidak mengeluhkan dispnea.<sup>10</sup> Pada COVID-19, keadaan hipoksemia diduga terjadi akibat rangsangan sinyal afereen dari badan karotis menuju nukleus traktus solitarius tidak diteruskan secara efektif. Kerusakan saraf afereen yang peka terhadap hipoksemia ini diduga terjadi akibat badai sitokin yang hebat atau efek langsung SARS-CoV-2 pada sel mitokondria dan serat-serat saraf. Hal ini menyebabkan gangguan respons pernapasan eferen sehingga gejala gangguan pernapasan tidak tampak nyata pada pasien COVID-19 gejala berat, walaupun diikuti dengan tanda hipoksemia berat.<sup>10</sup>

Hipoksemia hanya berperan kecil menyebabkan keluhan sesak napas pada pasien COVID-19 dibanding dengan hipo/hiperkapnea yang ditandai dengan perubahan kadar PaCO<sub>2</sub> dalam darah. Keadaan ini memicu pergeseran pH, baik pada kemoreseptor sentral maupun perifer.<sup>10</sup> Respons kompensasi ventilasi terhadap hipoksemia berupa peningkatan *minute ventilation* (dengan meningkatkan volume tidal dan laju napas) menyebabkan hipokapnea ekstrem. Pada keadaan ini karbon dioksida (CO<sub>2</sub>) berdifusi melalui jaringan dua puluh kali lebih cepat daripada oksigen (O<sub>2</sub>) yang mengakibatkan ketidakseimbangan pertukaran CO<sub>2</sub> dan O<sub>2</sub>.<sup>14</sup>

Pada penelitian yang dilakukan di Ukraina dinyatakan bahwa semua penderita COVID-19 mengalami kelainan metabolisme oksigen yang signifikan, ditunjukkan dengan penurunan kadar saturasi oksigen yang diukur dengan analisis gas darah (SaO<sub>2</sub>) hingga dua kali lebih rendah daripada subjek yang sehat.<sup>16</sup> Hasil studi analisis regresi linear menunjukkan sebuah grafik yang



**Gambar 2** Distribusi Nilai p50 Menggunakan *Hill Equation* (Eq.1) dari pO<sub>2</sub> dan SO<sub>2</sub> Terukur. Warna Biru (*left shift*), Merah (*right shift*). Garis terputus pada 26,7 merupakan nilai standar p50.

Sumber: Vogel dkk.<sup>23</sup>

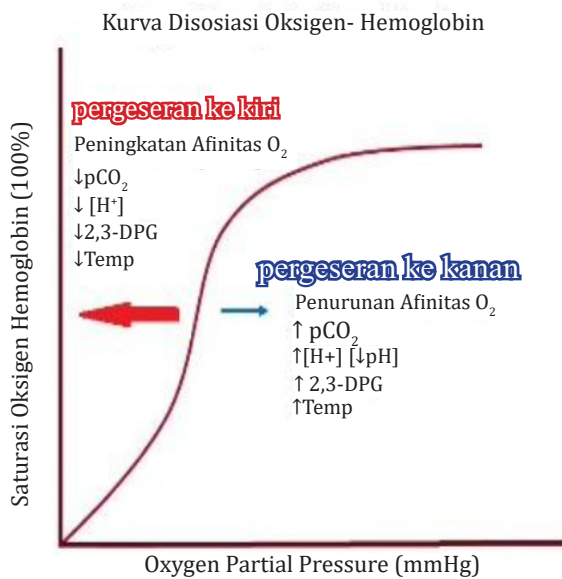
memperkirakan *effect size* hiperventilasi, satu inspirasi PaO<sub>2</sub> yang diberikan menyebabkan perubahan PaCO<sub>2</sub> dan memengaruhi SaO<sub>2</sub>. Kadar PaCO<sub>2</sub> berbanding terbalik dengan SaO<sub>2</sub>, semakin rendah PaCO<sub>2</sub> maka SaO<sub>2</sub> akan lebih tinggi.<sup>15</sup>

Kondisi hiperventilasi baik pada pasien yang terintubasi ataupun yang masih dapat bernapas spontan akan mengarah pada kondisi yang disebut alkalosis respiratorik. Kebanyakan kasus COVID-19 mengalami periode kompensasi hiperventilasi dan alkalosis respiratorik sebelum terjadi dekompensasi yang kemudian menjadi gagal napas.<sup>17</sup>

Alkalosis respiratorik merupakan keadaan alkalemia (pH >7,45) yang disebabkan oleh penurunan PaCO<sub>2</sub> <35 mmHg sebagai akibat dari hiperventilasi alveolar yang bergantung pada produksi CO<sub>2</sub> (hipokapnea primer). Alkalosis respiratorik termasuk gangguan asam basa terbanyak kedua (29%) yang ditemukan pada pasien yang dirawat inap.<sup>7</sup> Pada penelitian yang dilakukan di Rumah Sakit Tongji, Wuhan, China, dari 799 pasien yang dirawat dengan kriteria COVID-19 derajat berat hingga kritis, didapatkan pasien dengan komplikasi alkalosis (28%) sebanyak 40% meninggal. Dispnea merupakan keluhan

terbanyak saat *onset* pertama (62%) yang kemudian memberat menjadi ARDS (100%), gagal napas tipe I (51%), hingga pasien meninggal.<sup>18</sup> Penelitian lain juga menyatakan total 56 pasien yang diobservasi, sebanyak 64,3% mengalami alkalemia (pH >7,45) dan hampir setengah (46%) dari hasil analisis gas darah yang menunjukkan alkalemia meninggal dunia, diduga sebagai akibat kerusakan organ ginjal karena aktivasi mineralokortikoid yang berlebihan (baik secara endogen maupun eksogen).<sup>6</sup> Hasil penelitian lain yang dilakukan di China menyatakan bahwa dari total 1.334 pasien yang dirawat, hanya 17,1% memerlukan perawatan ICU dan semua (100%) pasien di ICU membutuhkan terapi oksigen. Lebih dari setengah pasien di ICU (52,9%) dengan hasil pemeriksaan (analisis) gas darah awal menunjukkan pH <7,35 dan pO<sub>2</sub> <60 mmHg (70,6%) dan penyebab kematian utamanya akibat gagal napas (69,5%).<sup>8</sup>

Kelainan asam basa umum ditemukan pada pasien kritis yang dirawat di ICU dan biasanya mencerminkan tingkat keparahan proses patologis yang mendasari. Pada gangguan asam basa yang tergolong ringan biasanya tidak menunjukkan gejala dan tidak mengganggu homeostasis, sebaliknya jika perubahan asam basa yang berat akan menyebabkan



Gambar 3. Kurva Disosiasi Hb-O<sub>2</sub>

Sumber: Macchado C dkk.<sup>10</sup>

kerusakan multiorgan yang parah. Hingga saat ini, penelitian mengenai insiden dan efek gangguan asam basa pada COVID-19 belum banyak dilakukan. Hasil beberapa penelitian di atas menunjukkan bahwa kelainan asam basa pada COVID-19 yang menimbulkan komplikasi pada paru, yaitu alkalosis respiratorik.<sup>19</sup> Baseline arterial blood gas (ABG) alkalosis respiratorik disebabkan oleh hiperventilasi yang menyebabkan hipoksemia dan secara signifikan berhubungan dengan risiko kejadian COVID-19 simptomatis berat. Stimulasi hipoksia menyebabkan hiperventilasi sebagai upaya memperbaiki keadaan hipoksia dengan mengeluarkan CO<sub>2</sub> dalam jumlah besar.<sup>20</sup> Keadaan ini menyebabkan pergeseran kurva disosiasi ke kiri dan meningkatkan afinitas *oxyhemoglobin* (Hb-O<sub>2</sub>) untuk memfasilitasi kebutuhan oksigen.<sup>21</sup>

Afinitas Hb-O<sub>2</sub> disebut sebagai terminologi p<sub>50</sub>, yaitu nilai saat 50% hemoglobin tersaturasi dengan oksigen.<sup>22</sup> p<sub>50</sub> juga merupakan faktor penentu untuk mengikat O<sub>2</sub> yang berdifusi dari alvelolus ke dalam darah dan pelepasannya di jaringan perifer. Peningkatan afinitas Hb-O<sub>2</sub> dengan perubahan p<sub>50</sub> -3mmHg, hanya meningkatkan 1% SaO<sub>2</sub> pada darah arteri

normoksemia (PaO<sub>2</sub> 90 mmHg), sedangkan pada hipoksia (PaO<sub>2</sub> 45 mmHg), peningkatan afinitas Hb-O<sub>2</sub> meningkatkan SaO<sub>2</sub> sebanyak ~4,5%. Peningkatan Hb-O<sub>2</sub> yang cepat diperantarai oleh penurunan kadar CO<sub>2</sub> dan peningkatan pH melalui mekanisme hiperventilasi pada kondisi hipoksia.<sup>23</sup>

Bentuk sigmoidal yang khas dari kurva disosiasi Hb-O<sub>2</sub>, melibatkan beberapa hal penting. Dalam rentang tekanan parsial oksigen yang lebih tinggi, bagian atas kurva akan mendatar, menghambat penurunan SaO<sub>2</sub> yang signifikan ketika PaO<sub>2</sub> mulai turun. Sebaliknya, bagian yang lebih curam dari kurva disosiasi secara nyata meningkatkan transpor oksigen di paru (*on-loading*) dan ke jaringan (*off-loading*). Pada COVID-19 dengan *lung injury* akan berlanjut menyebabkan gangguan pertukaran gas, PaO<sub>2</sub> akan turun pada bagian yang curam dari kurva (dari 20 mmHg hingga 60 mmHg), memungkinkan perubahan nyata pada SaO<sub>2</sub> tanpa banyak mengubah PaO<sub>2</sub>. Kebanyakan pada perjalanan awal COVID-19 simptomatis berat diawali dengan hiperventilasi sebagai upaya kompensasi penurunan PaO<sub>2</sub>. Hiperventilasi inilah yang menyebabkan keadaan alkalosis respiratorik pada COVID-19.<sup>21</sup>

Bagi tenaga medis, keadaan *silent hypoxemia* pada COVID-19 tanpa disertai gejala pernapasan yang nyata dapat secara keliru mengarah pada kesimpulan bahwa pasien tidak dalam kondisi kritis. Kejadian tersebut dapat dengan cepat berubah menjadi keadaan klinis yang lebih serius, jatuh dalam keadaan ARDS, henti jantung dan kematian. Dengan demikian, sangat penting bagi tenaga kesehatan mengenali *silent hypoxemia*, pembacaan analisis gas darah yang tepat, agar dapat memberikan perawatan yang lebih baik kepada pasien, serta mengurangi komplikasi dan mortalitas COVID-19.

## Simpulan

Alkalosis respiratorik akibat hiperventilasi akan menyebabkan pergeseran kurva disosiasi *oxyhemoglobin* ke kiri sehingga meningkatkan afinitas Hb-O<sub>2</sub>. Pergeseran kurva ini merupakan kompensasi penurunan PaCO<sub>2</sub> dengan

meningkatkan  $\text{SaO}_2$ . Walaupun hingga saat ini belum banyak penelitian yang membahas mengenai efek terjadinya alkalosis respiratorik pada COVID-19, komplikasi ini cukup banyak ditemukan pada pasien COVID-19 yang dirawat di ICU.

## Daftar Pustaka

1. Siswanto, Gani M, Fauzi AR, Yuliyanti RE, Inggriani MP, Nugroho B, dkk. Possible silent hypoxemia in a COVID-19 patient: a case report. *Ann Med Surg.* 2020;60:583–6.
2. WHO. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard: overview [Online Jurnal]. 2021 [diunduh 26 Juni 2021]. Tersedia dari: <https://covid19.who.int>
3. Elezagic D, Johannis W, Burst V, Klein F, Streichert T. Venous blood gas analysis in patients with COVID-19 symptoms in the early assessment of virus positivity. *J Lab Med.* 2021;45(1):27–30.
4. Kassirian S, Taneja R, Mehta S. Diagnosis and management of acute respiratory distress syndrome in a time of COVID-19. *Diagnostics.* 2020;10(12):1053.
5. Rubano JA, Maloney LM, Simon J, Rutigliano DN, Botwinick I, Jawa RS, dkk. An evolving clinical need: discordant oxygenation measurements of intubated COVID-19 patients. *Ann Biomed Eng.* 2021;49(3):959–63.
6. Bezuidenhout MC, Wiese OJ, Moodley D, Maasdorp E, Davids MR, Koegelenberg CFN, dkk. Correlating arterial blood gas, acid–base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann Clin Biochem.* 2021;58(2):95–101.
7. Tinawi M. Respiratory acid–base disorders: respiratory acidosis and respiratory alkalosis. *Arch Clin Biomed Res.* 2021;5(2):158–66.
8. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J, dkk. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235458
9. Lakhani J, Kapadia S, Pandya H, Gill R, Chordiya R, Muley A. Arterial blood gas analysis of critically ill corona virus disease 2019 patients. *Asian J Res Infect Dis.* 2021;6(3):51–63.
10. Machado C, Defina PA, Machado Y, Chinchilla M. From happy or silent hypoxemia to acute respiratory syndrome in covid-19 disease. *J Clin Neurol Neurosci.* 2020;1(06):1–14
11. Chandra A, Chakraborty U, Pal J, Karmakar P. Silent hypoxia: a frequently overlooked clinical entity in patients with COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(9):1–4
12. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(3):356–60.
13. Cardona GC, Pájaro LDQ, Marzola IDQ, Villegas YR, Salazar LRM. Neurotropism of SARS-CoV 2\_ Mechanisms and manifestations. *J Neurol Sci.* 2020;412:1–2.
14. Dhont S, Derom E, Van Braeckel E, Depuydt P, Lambrecht BN. The pathophysiology of “happy” hypoxemia in COVID-19. *Respir Res.* 2020;21(198):1–9.
15. Oliynyk OV, Rorat M, Barg W. Oxygen metabolism markers as predictors of mortality in severe COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021;103:452–6.
16. Ottestad W, Søvik S. COVID-19 patients with respiratory failure: what can we learn from aviation medicine? *Br J Anaesth.* 2020;125(3):e280–1.
17. Seers T, Davenport R. Phosphate metabolism and respiratory alkalosis: A forgotten lesson in COVID-19. *Age Ageing.* 2020;49(6):927.
18. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, dkk. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ.* 2020;368:m1091.
19. Alfano G, Fontana F, Mori G, Giaroni F, Ferrari A, Giovanella S, dkk. Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int Urol Nephrol.* 2022;54(2):405–410.
20. Wu C, Wang G, Zhang Q, Yu B, Lv J, Zhang

- S, dkk. Association between respiratory alkalosis and the prognosis of COVID-19 patients. *Front Med.* 2021;8:6–11.
21. Allado E, Poussel M, Valentin S, Kimmoun A, Levy B, Nguyen DT, dkk. The fundamentals of respiratory physiology to manage the COVID-19 pandemic: an overview. *Front Physiol.* 2021;11:1–12.
22. Laredo M, Curtis E, Masson-From E, Voicu S, Mégarbane B. Does COVID-19 alter the oxyhemoglobin dissociation curve? – An observational cohort study using a mixed-effect modelling. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(11):1–4.
23. Vogel DJ, Formenti F, Retter AJ, Vasques F, Camporota L. A left shift in the oxyhaemoglobin dissociation curve in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Br J Haematol.* 2020;191(3):390–3.