

DERLEME

COVID-19 ve sağ ventrikül disfonksiyonu: Güncel tedavi stratejileri ve ekokardiyografik bulgular

Ufuk ÖZTÜRK¹¹Ezine Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Çanakkale.

Geliş tarihi: 18.05.2021; Kabul tarihi: 25.06.2021

Sorumlu yazar: Ufuk ÖZTÜRK, *Adres:* Camikebir Mh, Bayramiç Asfaltı Sk, No: 4/10, 17600, Ezine, Çanakkale, *E-posta:* bac-hos81@gmail.com, *Telefon:*+905303296289.

ÖZET

Tüm insanlığı etkileyen yeni bir hastalık Aralık 2019 Wuhan'da başlayıp 11 Şubat 2020 tarihinde Dünya Sağlık Örgütü tarafından Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2 olarak isimlendirilmiş ve Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19) olarak literatüre eklenmiştir. Hastalık üst ve alt solunum yolu tutulumunun yanında kardiyak, vasküler ve tromboembolik komplikasyonları mevcuttur. Konu ile ilgili güncel çalışmalar devam etmekle beraber, COVID-19 tanımlandığından beri tüm dünyada sağlık sistemini ve yoğun bakım pratiğini temelinden değiştiren bir olgu haline gelmiştir. Hastalığın kısa dönem sonuçları aydınlanmaya başlamış iken, orta ve uzun dönem sonuçları halen net olarak ortaya konamamıştır. Özellikle COVID-19 pnömonisi ve akut respiratuvar distress sendromu tablosu olan hastalarda gelişen sağ ventrikül disfonksiyonu, günlük kardiyoloji pratiğinde bu hasta grubunun daha sık karşımıza çıkmasına neden olmaktadır. Bu derlemenin amacı COVID-19 hastalığı esnasında ortaya çıkan sağ ventrikül disfonksiyonunun patofizyolojisini, tanı ve tedavi önerilerini güncel literatür bilgileri ışığında yeniden ele almaktır.

Anahtar kelimeler: Sağ ventrikül, COVID-19, SARS-CoV-2, sağ kalp yetmezliği

COVID-19 and right ventricular dysfunction: A review of current treatment strategies and echocardiographic findings

ABSTRACT

A new disease affecting all humanity started in December 2019 in Wuhan, and was named as Serious Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 by the World Health Organization on February 11, 2020, which was added to the literature as Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The disease has become a phenomenon with cardiac, vascular and thromboembolic complications besides upper and lower respiratory tract involvement. Studies on the disease continue and the disease has changed the healthcare system and intensive care practice to the foundation since it was identified. Although the short-term consequences of the disease have begun to be enlightened, especially the medium-term and long-term consequences of it remain a mystery. The right ventricle dysfunction which develops especially in patients with COVID-19 pneumonia and acute respiratory distress syndrome picture, brings this patient group to the daily cardiology practice more often. This review aims to reveal the pathophysiology, diagnosis and treatment recommendations of the right ventricle dysfunction which appears during the COVID-19 disease, in the light of the up-to-date literature.

Keywords: Right ventricle, COVID-19, SARS-CoV-2, right heart failure

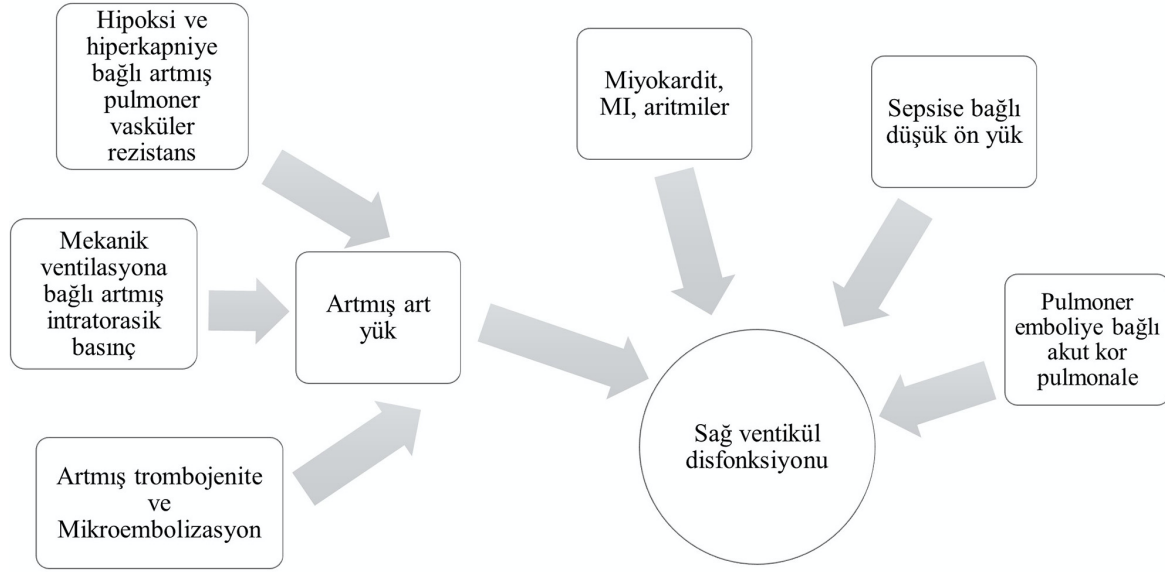
GİRİŞ

Koronavirüs Hastalığı 2019 (COVID-19)'un en önemli klinik prezantasyonu akciğer hasarı ve akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) tablosu olmakla birlikte, COVID-19 multisistemik tutulum yapabilen koronavirüs ailesinden Ciddi Akut Solunumsal Sendrom-Koronavirüs-2'nin (SARS-CoV-2) etken olduğu zoonotik bir virüs hastalığıdır. Özellikle 2019 yılından beri artan klinik tecrübe ile hastalık daha iyi tanımlanmış ve yeni güncel veriler elde edilmiştir.

COVID-19'un hematolojik, kardiyak, nörolojik, renal, endokrin, gastrointestinal ve hepatobiliyer, dermatolojik ve oftalmik tutulum gibi birçok ekstrapulmoner manifestasyonu tanımlanmıştır [1]. Virüsün hücre içine alınmasında rol oynayan spike proteinlerinin anjiyotensin dönüştürücü enzim 2 reseptörlerine artmış affinitesinin tanımlanması, SARS CoV-2'nin

SARS-CoV-1'den farklı olarak birçok organ sistemine yayılma sebebinin ve solunum sistemi dışındaki tutulumlarını açıklamada önemli bir adım olmuştur [2].

COVID-19'un tanımlanmış kardiyak etkileri arasında miyokardit, perikardit, miyokard enfarktüsü, aritmiler ve kalp yetmezliği olsa da COVID-19 klasik kardiyak tutulumdan birçok farklı yolla sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olabilmektedir [3] (Şekil 1). Yapılan çalışmalar ARDS ve akciğer hasarı olan hastalarda sağ ventrikül disfonksiyonunun %20-40 arasında izlendiğini göstermiştir [3-5]. Sağ ventrikülün kendine has anatomik yapısı ve kas dokusu onu sol ventrikülden ayırmaktadır. Sağ ventrikül düşük basınç altında çalışan, sol ventriküle göre daha esnek ve ince duvarlı, basınç ve volüm değişikliklerinden daha hızlı etkilenebilen bir yapıdadır. COVID-19'un neden olduğu akciğer hasarı ve ARDS tablosu birkaç farklı mekanizma ile sağ ventrikül disfonksiyonuna neden



Şekil 1. Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişiminde COVID-19'un olası etki mekanizmaları.

olmaktadır. Vasküler inflamasyon sonucunda intravasküler mikrotromboz pulmoner yatakta vazokonstriksiyona, en sonunda ise sağ ventrikül art yükünü arttırarak sağ ventrikül disfonksiyonuna neden olmaktadır [6,7].

Akciğer hasarı olan hastalarda ortaya çıkan hipoksi ve hiperkapni, pulmoner vazokonstriksiyon ve pulmoner rezistansın artışına neden olarak sağ ventrikülün artmış art yüke karşı çalışmasına neden olmaktadır. Zaman içerisinde sağ ventrikül fonksiyonları bozulmakta, bozulan sağ ventrikül fonksiyonları kimi zaman sepsise bağlı vazodilatasyon sonucu oluşan hipotansiyona katkıda bulunarak, kimi zaman ise kendi başına hipotansiyona neden olarak mevcut kliniği kötüleştirmektedir. Mekanik ventilatör desteği gereken hastalarda, yüksek tidal volüm ve ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP), intratorasik basıncı arttırarak sağ ventrikül art yükünü arttırmaktadır. Aynı zamanda bu iki ventilasyon parametresi eğer fizyolojik limitlerden yüksek ayarlanır ise, fizyolojik solunum paterninden farklı olarak akciğer gerilimini ve transpulmoner basınçları arttırmakta, bunun sonucunda alveoler overdilasyon ve kollaps ortaya çıkmaktadır [8]. Bu durum pulmoner vasküler rezistansı arttırarak sağ ventrikül disfonksiyonuna katkıda bulunmaktadır. ARDS hastalarında daha önce yapılan çalışmalar sonucunda, sağ ventrikül disfonksiyonunu belirlemede kullanılabilir bir skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu risk skorlaması; ARDS nedeninin alt solunum yolu enfeksiyonu olması, PaO₂/FiO₂ oranının 150 mmHg'dan az olması, sürüş basıncının 18 cmH₂O'dan yüksek olması, PaCO₂ 48 mmHg'dan fazla olması parametrelerinden her birine birer puan verilerek hesaplanmakta ve hesaplanan skorun ikiden büyük olduğu durumlarda sağ ventrikül disfonksiyonu görülme sıklığı %20'lere kadar yükselebilmektedir [9].

COVID-19'un bir diğer etkisi ise artmış trombojeniteye bağlı mikrovasküler trombozudur. Yapılan post-mortem otopsi çalışmalarında pulmoner arteriyel mikrovasküler yatakta yaygın mikroembolizasyon, platelet agregatları ve vasküler inflamasyon izlenmektedir [10]. SARS-CoV-2'nin pulmoner vasküler yatakta replikasyonu ve yayılımı endotelial vasküler hasara neden olarak endotelial hücrelerden plazminojen ve protrombotik medyatörlerin salınımına neden olmaktadır [11].

Artmış trombojeniteye rağmen COVID-19'da pulmoner emboli beklenenden daha az görülmektedir. Yapılan bir meta-analizde COVID-19 nedeni ile yoğun bakım takibi gereken hastaların yaklaşık %7.1'inde pulmoner emboli saptanmış olup, bu oran yoğun bakımda takibi gereken COVID-19 dışı hastalar ile benzerdir [12].

EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULAR

Tedavi gerektiren COVID-19 hastalarının yaklaşık %30'unda kardiyak tutulumu gösterecek biyokimyasal ve görüntüleme anormallikleri ortaya çıkmaktadır [5,13]. Artmış serum biyobelirteçleri, EKG değişiklikleri ve kalp yetmezliği şüphesi ile bu hastalardan sıklıkla kardiyak değerlendirme talep edilmektedir. Özellikle yoğun bakım takibi gereken hastaların yaklaşık yarısında ekokardiyografik anormallikler görülmekte, bu ekokardiyografik anormalliklerin yaklaşık %30'unda ise sağ ventrikül disfonksiyonunu gösteren ekokardiyografik değişiklikler saptanmaktadır [14,15].

Sağ ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma (sağ ventrikül dilatasyonu, artmış pulmoner arter basıncı [PAPs] ve D şeklinde sol ventrikül), beklenen aksine sol ventrikül bozuklukları ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalmadan daha sık izlenmektedir [4,13,16-18].

Yoğun bakımda takip edilen hastalarda yatak başı ekokardiyografi ile kolayca ölçülebilen sağ ventrikül boyutlarının, Argulian ve ark.'nın yaptığı çalışmada mortalite ve prognozunu göstermede yararlı bir parametre olduğu ve sağ ventrikül dilatasyonu gelişen hastaların sağ ventrikül dilatasyonu olmayan hastalara göre 4 kat daha yüksek mortaliteye sahip olduğu (%41 ve %11) saptanmıştır [4]. Ancak Schott ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada ise sağ ventrikül dilatasyonu yine en sık ekokardiyografik bozukluk olarak izlense de sağ ventrikül dilatasyonu ile hastalığın ciddiyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır [18]. Sağ ventrikül dilatasyonunun volüm yükü, mekanik ventilasyona bağlı artmış sağ ventrikül art yükü, sepsise bağlı vazodilatasyon gibi farklı nedenler ile ortaya çıkabileceği, bu yüzden tek başına bir değerlendirme parametresi olarak kullanılmasının doğru olmayacağı düşünülmüştür [18].

PAPs, triküspit yetmezlik jetinden ölçülen ve yatak başı ekoda kolayca değerlendirilebilen bir parametredir. Caravita ve ark.'nın COVID-19'a bağlı ARDS gelişen ve entübe olarak takip edilen hastalarda yaptığı bir çalışmada, pulmoner hipertansiyonun (PAPs >25 mm/Hg) entübe olan hastalarda, entübe olmayanlara göre 4 kat daha sık izlendiği saptanmıştır [7]. Zeng ve ark.'nın çalışmasında ise yoğun bakımda takibi gereken COVID-19 hastalarının %29'unda PAPs değeri >40 mm/Hg olarak saptanmıştır [3]. Bunlara ek olarak Goudot ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada PAPs ve sağ ventrikül dilatasyonunun D-dimer ve troponin değerleri ile korele olduğu ve hastalığın ciddiyetini yansıttığını gözlemlenmiştir [19].

Sağ ventrikül boyutları ve PAPs ölçümleri sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan ve kolay ulaşılabilen yöntemler olsa da sağ ventrikül fraksiyone alan değişimi (SV FRAD), triküspit anüler düzey sistolik hareketi (TAPSE), triküspit anüler yer değiştirme (TAD), sağ ventrikül serbest duvar longitudinal strain (SV-SDLS) ve sağ ventrikül global longitudinal strain (RVGLS) gibi birkaç farklı parametre de COVID-19 nedeniyle yoğun bakımda takip edilen hastalarda hastalığın ciddiyetini ve prognozunu değerlendirmek için kullanılmıştır.

SV FRAD sağ ventrikül sistolik alan ve diyastolik alan arasındaki farkın diyastolik alana yüzdelik olarak oranlanmasıdır ve SV FRAD'ın %35'in altında olması sağ ventrikül disfonksiyonu olarak tanımlanır [20]. Yapılan küçük örneklemli bir çalışmada yoğun bakımda takip edilen ve durumu kritik olan hastalarda, SV FRAD'ın troponin I ve NT-proBNP ile birlikte kullanımının, TAPSE ve sağ ventrikül S' dalga ölçümünden daha fazla prognostik değerinin olduğu gösterilmiştir [21].

TAPSE, sağ ventrikül triküspit anülüsünün sistolde apekse doğru yer değişiminin M-mod kullanılarak ölçülmesiyle elde edilir. Sağ ventrikülün uzunlamasına kasılması hakkında fikir veren bir parametre olup normal değeri >17 mm olarak kabul edilmektedir [20]. Yapılan bir meta-analizde yoğun bakımda COVID-19 nedeni ile takip edilen hastalarda

TAPSE'nin mortalite ile yakından ilişkili olduğu ve TAPSE'deki her 1mm'lik azalmanın mortalitede %20'lik artış anlamına geldiği bildirilmiştir [22]. RVSDLS ile RVGLS, sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede teknik olarak açıdan bağımsız olması ve sağ ventrikül fonksiyonlarını etkileyen hastalıklarda prognostik değerinin yüksek olması nedeni ile tercih edilen, speckle tracking ekokardiyografi ve yazılım desteği ile ölçülen parametrelerdir. Bursi ve ark.'nın çalışmasında RVSDLS ile RVGLS değerlerinin sağ kalımla ilişkili olduğu ve hayatını kaybeden hastalarda daha düşük saptandığı gösterilmiştir [23]. Aynı çalışmada sağ ventrikülün longitudinal değerlerindeki bozulmanın hastaların respiratuvar durumundan, kardiyak biyobelirteçlerden ve multiorgan yetmezliğinden bağımsız olarak prognozu gösterdiği izlenmiştir.

TAD yine iki boyutlu speckle tracking ile ölçülen bir parametre olup, triküspit anüler dokunun apekse göre strain değerinin hesaplanmasıyla elde edilmektedir. COVID-19'a bağlı ARDS gelişen ve entübe olarak takip edilen hastalarda yapılan küçük ölçekli başka bir çalışmada, pron pozisyon nedeni ile klasik trans-toraksik ekokardiyografi ölçümlerinin sağlıklı bir şekilde yapılamadığı olgularda, transözefajiyal ekokardiyografi (TEE) ile TAD ve 2D strain analizleri yapılmış ve sonuçta bu değerlerin akut kor pulmonale ile yakından ilişkili olduğu ortaya konmuştur [24].

Sağ ventrikül geometrik yapısından dolayı fonksiyonlarını değerlendirmede 2 boyutlu ekokardiyografi yeterince değerlendirilememektedir. Nitekim, COVID-19 hastalarında 3 boyutlu ekokardiyografinin sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilirliği gösterilmiştir. Zhang ve ark. yaptıkları çalışmalarında özellikle RVSDLS yanı sıra 3 boyutlu ekokardiyografi yöntemi ile hesaplanan sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değerlerinin hastane içi ölümleri öngörmeye kullanılabilirliğini göstermişlerdir [25].

SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONUNDA HASTA YÖNETİMİ

Sağ ventrikül disfonksiyonu gelişen veya ARDS tablosunda olan hastalarda sağ ventrikül fonksiyonlarını korumak için yapılmış geniş çaplı çalışmalar olmakla birlikte küçük çaplı çalışmalar sonucunda bazı öneriler ortaya konmuştur.

ARDS gelişen hastalarda COVID-19 pandemisi öncesinde yapılan çalışmalarda sağ ventrikül koruyucu mekanik ventilasyonun önemi ortaya konmuştur. Özellikle mekanik ventilatör desteği gereken hastalarda, PEEP ve tidal volümün plato basıncı (inspiryumdan sonra ve ekspiryum başlamadan önce ölçülen basınç) <27 cmH₂O, sürüş basıncının (Plato basıncı-inspiryum basıncı) <18 cmH₂O, PaO₂/FiO₂ >150 mmHg ve PaCO₂ <48 mmHg olacak şekilde ventilatör ayarlarının yapılması önerilmektedir [26]. COVID-19 nedeniyle entübe olarak takip edilen hastaların da sağ ventrikül koruyucu mekanik ventilasyondan fayda göreceği düşünülmektedir. Mekanik

ventilatör ayarlarına ek olarak hastanın pron pozisyonunda takip edilmesi alveoler kollapsı azaltmakta, tidal volüme bağlı hiperinflasyonu engellemekte ve ventilasyona bağlı akciğer hasarını azaltmaktadır. Hipotetik olarak COVID-19 hastalarında da yararlı olacağı düşünüldüğü için rutin öneriler arasında yer almaktadır [27].

İnhale nitrik oksit pulmoner vazodilatör etkisi ile sağ ventrikül art yükünü düşürmek için pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir farmakolojik ajandır. ARDS nedeniyle pulmoner hipertansiyon gelişen COVID-19 hastalarında, pulmoner vazodilatör etkisinden dolayı denenmiş ancak proinflamatuvar ve sistemik hipotansiyon gibi yan etkilerinin olması, sağ kalım üzerine etkisinin olmaması nedeniyle rutin kullanımını önerilmemiştir [28].

Veno-venöz (VV-) ekstrakorporeyal membran oksijenasyonu (ECMO) akciğer dinlendirme ve sağ ventrikül destek stratejisinin bir parçası olarak hipoksi ve hiperkapniyi düzeltmekte, sürüş basınçlarında iyileşme sağlamak, pulmoner vazokonstriksiyon ile sağ ventrikül art yükünü azaltmaktadır [29].

Ancak yapılan erken dönem çalışmaların aksine VV-ECMO'nun, COVID-19'a bağlı ARDS hastalarında beklenen sağ kalım artışını göstermediği ve 60 günlük mortalitenin %40'a kadar çıktığı saptanmıştır [29,30]. Bu hastalarda veno-arteryel (VA-) ECMO ve veno-pulmoner arteryel (VPA-) ECMO gibi farklı yaklaşımlar da değerlendirilmiştir. VA-ECMO'nun araştırıldığı "Extracorporeal Life Support Organization" gözlemsel kohort çalışmasında, VA-ECMO'nun hastane içi mortalite ile ilişkili olduğu, bu yüzden sadece ciddi hastalığı olanlarda kurtarma tedavisi olarak denenebileceği önerilmiştir [30]. VPA-ECMO'nun denendiği küçük ölçekli bir çalışmada ise daha iyi sonuçlar elde edilmiş, hastane içi mortalite <%15 olarak saptanmıştır. Yöntemin daha az girişimsel olması, hastaların daha erken ekstübe edilerek mobilize edilebilmesi diğer olumlu sonuçları olarak

ortaya konmuştur [31]. Ancak hangi protokol izlenirse izlensin ECMO desteği altında uzamış entübasyon ihtiyacı olan hastalarda, antikoagülasyona bağlı komplikasyonlarda, trombotik olaylarda ve mortalitede artış izlenmektedir [29-31].

TARTIŞMA

Sağ ventrikül disfonksiyonu, COVID-19'a bağlı akciğer hasarı ve ARDS tablosu ile direkt ilişkili, hastalığın seyrini değiştiren klinik bir manifestasyondur. COVID-19 hastalarında kliniğin ciddiyetine bağlı olarak, sağ ventrikül fonksiyonları bozulmuş olsa da sağ ventrikül erken dönemde hastalığı kompanse edebilmekte, ancak dekompanse safhaya geçtiğinde hastalığın yönetimi zorlaşmaktadır. Sonuç olarak sağ ventrikül disfonksiyonu gelişmesi, hastane içi mortaliteyi arttırmakta ve uzun dönem sağ kalımı olumsuz etkilemektedir.

COVID-19 pandemisinde özellikle yoğun bakım ihtiyacı ve akciğer tutulumu olan hastalarda, ekokardiyografi ile sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi hastalığın prognozu hakkında önemli bilgiler vermektedir. Ancak yapılan çalışmalar sağ ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede, birden fazla ekokardiyografik ölçümün klinik ve biyokimyasal parametreler ile eşgüdümlü değerlendirilmesinin (tropinin, D-dimer, NT-proBNP, kan gazı, mekanik ventilatör parametreleri vb) daha doğru sonuç vereceğini göstermektedir.

Önümüzdeki süreçte COVID-19 hastalarında sağ ventrikül fonksiyonlarının monitorizasyonu, sağ ventrikül disfonksiyonu ortaya çıkmadan alınabilecek koruyucu önlemler, sağ ventrikül yetmezliğinin stabilizasyonu ve tedavisi konusunda yön gösterecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Yok

Finansal destek: Yok

KAYNAKLAR

1. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID 19. Nat Med 2020;26(7):1017-32.
2. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. Science 2020;367(6483):1260-3.
3. Zeng JH, Wu WB, Qu JX, et al. Cardiac manifestations of COVID-19 in Shenzhen, China. Infection 2020;48(6): 861-70.
4. Argulian E, Sud K, Vogel B, et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection. JACC Cardiovasc Imaging 2020;13(11):2459-61.
5. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: A systematic echocardiographic study. Circulation 2020;142(4):342-53.
6. Isgro G, Yusuff HO, Zochios V. The right ventricle in COVID-19 lung injury: Proposed mechanisms, management, and research gaps. Cardiothorac Vasc Anesth 2021;35(6):1568-72.

7. Caravita S, Baratto C, Di Marco F, et al. Haemodynamic characteristics of COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. An invasive assessment using right heart catheterization. European Journal of Heart Failure 2020;22(12):2228-37.
8. Schmitt J-M, Vieillard-Baron A, Augarde R, Prin S, Page B, Jardin F. Positive end-expiratory pressure titration in acute respiratory distress syndrome patients: Impact on right ventricular outflow impedance evaluated by pulmonary artery Doppler flow velocity measurements. Crit Care Med 2001;29(6):1154-8.
9. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: Prevalence, predictors, and clinical impact. Intensive Care Medicine 2016;42(5):862-70.
10. Bösmüller H, Traxler S, Bitzer M, et al. The evolution of pulmonary pathology in fatal COVID-19 disease: An autopsy study with clinical correlation. Virchows Archiv 2020;477(3):349-57.

11. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, De Almeida Monteiro RA, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020;18(6):1517-9.
12. Gallastegui N, Zhou JY, Drygalski AV, Barnes RFW, Fernandes TM, Morris TA. Pulmonary embolism does not have an unusually high incidence among hospitalized COVID-19 patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2021;27:1076029621996471.
13. Doyen D, Dupland P, Morand L, et al. Characteristics of cardiac injury in critically ill patients with coronavirus disease 2019. *Chest* 2021;159(5):1974-85.
14. García-Cruz E, Manzur-Sandoval D, Rascón-Sabido R, et al. Critical care ultrasonography during COVID-19 pandemic: The ORACLE protocol. *Echocardiography* 2020;37(9):1353-61.
15. García-Cruz E, Manzur-Sandoval D, Baeza-Herrera LA, et al. Acute right ventricular failure in COVID-19 infection: A case series. *J Cardiol Cases* 2021 Jan 18. [Epub ahead of print.] doi: 10.1016/j.jccase.2021.01.001.
16. Mahmoud-Elsayed HM, Moody WE, Bradlow WM, et al. Echocardiographic findings in patients with COVID-19 pneumonia. *Canadian Journal of Cardiology* 2020;36(8):1203-7.
17. D'Alto M, Marra AM, Severino S, et al. Right ventricular-arterial uncoupling independently predicts survival in COVID-19 ARDS. *Crit Care* 2020;24(1):670.
18. Schott JP, Mertens AN, Bloomingdale R, et al. Transthoracic echocardiographic findings in patients admitted with SARS-CoV-2 infection. *Echocardiography* 2020;37(10):1551-6.
19. Goudot G, Chocron R, Augy JL, et al. Predictive factor for COVID-19 worsening: Insights for high-sensitivity troponin and D-dimer and correlation with right ventricular afterload. *Front Med (Lausanne)* 2020;7:586307.
20. Lang RM, Badano LP, Victor MA, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28(1):1-39.e14.
21. Bleakley C, Singh S, Garfield B, et al. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *Int J Cardiol* 2021;327:251-8.
22. Martha JW, Pranata R, Wibowo A, Lim MA. Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) measured by echocardiography and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2021;105:351-6.
23. Bursi F, Santangelo G, Sansalone D, et al. Prognostic utility of quantitative offline 2D-echocardiography in hospitalized patients with COVID-19 disease. *Echocardiography* 2020;37(12):2029-39.
24. Beyls C, Bohbot Y, Huette P, Abou-Arab O, Mahjoub Y. Tricuspid longitudinal annular displacement for the assessment of right ventricular systolic dysfunction during prone positioning in patients with COVID-19. *J Am Soc Echocardiogr* 2020;33(8):1055-7.
25. Zhang Y, Sun W, Wu C, et al. Prognostic value of right ventricular ejection fraction assessed by 3d echocardiography in COVID-19 patients. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:641088.
26. Paternot A, Repessé X, Vieillard-Baron A. Rationale and description of right ventricle-protective ventilation in ARDS. *Respiratory Care* 2016;61(10):1391-6.
27. Zochios V, Parhar K, Vieillard-Baron A. Protecting the right ventricle in ARDS: The role of prone ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2018;32(5):2248-51.
28. Kobayashi J, Murata I. Nitric oxide inhalation as an interventional rescue therapy for COVID-19-induced acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 2020;10(1):61.
29. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: A retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8(11):1121-31.
30. Barbaro RP, MacLaren G, Boonstra PS, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: An international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *Lancet* 2020;396(10257):1071-8.
31. Tatooles AJ, Mustafa AK, Alexander PJ, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for patients with COVID-19 in severe respiratory failure. *JAMA Surg* 2020;155(10):990-2.