

## Physiological Basis of Using Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Acute and Severe Respiratory Failure in COVID-19

Mohammad Taghi Mohammadi <sup>\*1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Physiology and Medical Physics, School of Medicine, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Exercise Physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 23 May 2020 Accepted: 29 June 2020

### Abstract

The respiratory system is the first pathogenic place for SARS-CoV-2 virus. According to the experimental evidence, the virus enters into the lung cells through type-2 isoform of angiotensin converting enzyme (ACE2), which is expressed at high level in the alveolar cells. The disease induced by the virus was officially named as COVID-19 that by development of the diffused injuries in lung results in acute respiratory failure. Histopathological findings obtained from lung biopsy in patients with COVID-19 showed the diffuse alveolar damage, chronic inflammatory exudates and severe edema in the lung. Accordingly, during severe state of disease, which the diffuse damages are observed in respiratory membrane in accompany by reduction of lung diffusing capacity, gases transfer is not even possible by using mechanical ventilator. In this situation, using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) could be a helpful method for the respiratory gases exchange and blood oxygenation. ECMO as a rescue therapy could prevent long-term hypoxia and the tissues damages when a decrease in the respiratory gases transfer in respiratory membrane is observed in severe state of COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, Lung diffusing capacity, Alveolar damage, Blood oxygenation, Gas exchange.

\*Corresponding author: Mohammad Taghi Mohammadi, Email: [Mohammadi.mohammadt@yahoo.com](mailto:Mohammadi.mohammadt@yahoo.com)

Address: Department of Physiology and Medical Physics, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

## پایه فیزیولوژی استفاده از سیستم اکسیژن رسان غشایی خارج پیکری (ECMO) در نارسایی تنفسی حاد و شدید در کووید-۱۹

محمد تقی محمدی<sup>۱،۲\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۳/۰۳ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۰۴/۰۹

### چکیده

سیستم تنفسی اولین جایگاه بیماری‌زایی برای ویروس SARS-CoV-2 است. بر اساس شواهد آزمایشگاهی، ویروس از طریق ایزوفرم نوع دوم آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE2) وارد سلول‌های ریه می‌شود، که به میزان بالایی در سلول‌های آلوئولی بیان می‌شود. بیماری ناشی از این ویروس به طور رسمی به عنوان کووید-۱۹ نام‌گذاری گردیده که با ایجاد آسیب‌های گسترده در بافت ریه باعث بروز نارسایی تنفسی حاد می‌گردد. نتایج بافت‌شناسی به‌دست آمده از نمونه‌برداری ریه بیماران کووید-۱۹ آسیب گسترده آلوئولی، ترشحات التهابی مزمن و ادم شدید را در ریه نمایان کرده است. بر این اساس، در حالت شدید بیماری، که آسیب گسترده در غشای تنفسی به همراه کاهش شدید در ظرفیت انتشاری ریه به‌وجود می‌آید، امکان تبادل گازها حتی با دستگاه تهویه مصنوعی نیز امکان‌پذیر نخواهد بود. در این وضعیت، استفاده از سیستم اکسیژن‌رسان غشایی خارج پیکری (ECMO) می‌تواند یک روش کمک‌کننده برای تبادل گازهای تنفسی و اکسیژنه‌شدن خون باشد. سیستم ECMO به عنوان یک درمان نجات‌بخش می‌تواند از هیپوکسی طولانی‌مدت و آسیب‌های بافتی جلوگیری نماید، در زمانی که یک کاهش در انتقال گازهای تنفسی در غشای تنفسی در حالات شدید بیماری کووید-۱۹ مشاهده می‌گردد.

**کلیدواژه‌ها:** کووید-۱۹، ظرفیت انتشاری ریه، آسیب آلوئولی، اکسیژنه‌شدن خون، تبادل گاز.

\*نویسنده مسئول: محمد تقی محمدی. پست الکترونیک: [Mohammadi.mohammadt@yahoo.com](mailto:Mohammadi.mohammadt@yahoo.com)

آدرس: گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران.

## مقدمه

در اواخر ماه دسامبر سال ۲۰۱۹ میلادی مراجعه تعدادی افراد با اختلالات تنفسی حاد و آسیب ریوی در شهر ووهان چین منجر به شناسایی یک ویروس بیماری‌زای جدید و ناشناخته گردید (۱). بررسی‌های دقیق و شواهد آزمایشگاهی نشان داد که عامل این بیماری یک ویروس جدید و تغییر ژنتیک‌یافته به نام ویروس SARS-CoV-2 بوده که متعلق به خانواده کروناویروس‌ها است (۲). در فوریه ۲۰۲۰ این بیماری رسماً توسط سازمان بهداشت جهانی کووید-۱۹ نامگذاری گردید (۳). از ویژگی‌های این ویروس قدرت سرایت بسیار بالای آن می‌باشد؛ به طوری که طی زمانی اندک و کمتر از چند ماه این بیماری به سرعت در کل جهان انتشار پیدا کرد (۴). طبق گزارشات رسمی، در حال حاضر تا ۶ اردیبهشت ماه ۱۳۹۹ بیش از دو و نیم میلیون نفر از مردم دنیا به این ویروس آلوده شده‌اند و تعداد مرگ و میر ناشی از این ویروس نیز بیش از ۱۵۰ هزار نفر گزارش شده است.

مهم‌ترین تظاهرات بالینی بیماری کووید-۱۹ که منجر به مراجعه فرد به بیمارستان می‌گردد شامل تنگی نفس، سرفه‌های خشک و ادامه‌دار، تب و خستگی است (۵). دستگاه تنفس انسان از اولین مناطقی از بدن انسان است که تحت تاثیر این ویروس قرار می‌گیرد. شواهد آزمایشگاهی متعدد نشان می‌دهند این ویروس از طریق ایزوفرم دوم آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE2) (Angiotensin converting enzyme-2) وارد سلول‌های ریه می‌شود (۶). این پروتئین در برخی از ارگان‌های بدن مثل کبد، قلب، روده، کلیه، معده و همچنین بافت ریه به مقدار زیادی بیان می‌شود (۷). ریه انسان از اولین نواحی است که می‌تواند تحت تاثیر این ویروس قرار گیرد. اما پاسخ این سوال که چرا ریه مهم‌ترین ارگان هدف برای بیماری می‌باشد این است که به دلیل عمل تنفس، سطح وسیعی از بافت ریه می‌تواند در تماس با ویروس قرار گیرد (۶). از طرفی سلول‌های آلوئولی نوع دوم به میزان زیادی پروتئین ACE2 را به عنوان یک راه مهم و اصلی ورود ویروس به سلول بیان می‌کنند (۸،۹). بنابراین، مجاری تنفسی و ریه‌ها اولین جایگاه‌هایی هستند که ویروس ممکن است بیماری‌زایی خود را در این ارگان آغاز نموده و باعث بروز اختلالاتی در ارتباط با ساختار و عملکرد دستگاه تنفس گردد.

## تغییرات آسیب‌شناختی بافت ریه در بیماران کووید-۱۹

ریه انسان از مناطق اصلی درگیر در بیماری کووید-۱۹ بوده که با ایجاد آسیب جبران‌ناپذیر در غشای تنفسی و بروز نارسایی حاد تنفسی می‌تواند منجر به مرگ فرد بیمار گردد (۱۰). نتایج بافت‌شناسی به‌دست آمده از نمونه‌برداری بافت ریه بیماران کووید-۱۹ آسیب گسترده آلوئولی همراه با تجمع ترشحات فیبرومیکسوئیدی سلولی و وجود التهاب مزمن در ریه و مجاری هوایی را نشان داده است (۱۰-۱۳). در یافته‌های میکروسکوپی

بافت ریه تخریب سلول‌های تشکیل دهنده دیواره آلوئولی همراه با هیپرپلازی واکنشی سلول‌های آلوئولی نوع ۲، ترشحات فیبرینوزی داخل آلوئولی، تشکیل فیروز سست در اینترستیشیوم همراه با تراوش مایع التهابی و پلاک‌های فیبروزی سست داخل آلوئولی به وضوح مشاهده شده است. همچنین پلاک‌های فیبروزی سست داخل آلوئولی ایجاد کننده پنومونی با حضور فیبرین سازمان دهنده در اغلب کانون‌ها در ریه به وضوح دیده شده است. بعلاوه در بررسی‌های دقیق بافت ریه فرد بیمار؛ جدا شدن پنوموسیت‌ها، تشکیل ادم ریه همراه با تشکیل غشای هیالینی و مایع فیلتره شده التهابی در فضای اینترستیشیوم ریه که دلالت بر سندرم دیسترس تنفسی حاد گزارش شده است. در نهایت، سلول‌های سنستیال چندهسته‌ای با پنوموسیت‌های بزرگ شده و غیرمعمول که با هسته‌های بزرگ و برجسته و با سیتوپلاسم دانه‌دار آمفوفیلیک در فضای داخل آلوئولی که نشان از آسیب سلولی ناشی از آلودگی ویروسی است به وضوح مشاهده شده است. در درجات شدید بیماری، بروز فیروز در بافت ریه و همچنین خونریزی‌های گسترده و نکروز بافتی ممکن است منجر به نارسایی شدید در عملکرد دستگاه تنفس گردد (۱۴). این تغییرات ساختاری و آسیب گسترده در واحدهای عملکردی ریه (برونشیول‌های تنفسی، مجاری آلوئولی و آلوئول‌ها) و همچنین تجمع مایع و ادم گسترده در این بافت می‌تواند عملکرد غشای تنفسی که محل تبادل گازهای تنفسی است را به شدت تحت تاثیر قرار داده و انتقال گازهای تنفسی به‌ویژه مولکول اکسیژن از غشای تنفسی بیماران کووید-۱۹ را دچار اختلال نماید (۱۵).

## تغییرات فیزیولوژیک بافت ریه در بیماران کووید-۱۹

اختلال در عملکرد اصلی و نهایی دستگاه تنفس یعنی تبادل گازهای تنفسی از غشای تنفسی از مهم‌ترین پیامدهای بیماری کووید-۱۹ است که با توجه به تغییرات ساختاری در بافت ریه و آسیب به غشای تنفسی در درجات شدید بیماری قابل پیش‌بینی است. بر این اساس طبق نتایج و یافته‌های بالینی از بیماران کووید-۱۹، فشار اکسیژن شریانی و به دنبال آن درصد اشباع اکسیژن بافتی در این بیماران به مقدار زیادی کاهش می‌یابد که این کاهش با شدت بیماری و آسیب وارده به ریه‌ها رابطه نزدیک داشته و ممکن است وضعیت سلامتی فرد بیمار را در معرض مخاطره قرار دهد (۱۶). در این شرایط استفاده از اکسیژن و بالابردن فشار سهمی این گاز در آلوئول‌ها با استفاده از لوله بینی می‌تواند کمک کننده باشد (۱۷). اما در شرایط وخیم‌تر بیماری ممکن است اینتوبه کردن بیمار و استفاده از دستگاه تهویه مصنوعی در این بیماران امری ضروری باشد (۱۷، ۱۸). نکته قابل تامل در این بیماران این است که به دلیل آسیب شدید و گسترده در واحدهای عملکردی ریه و تجمع مایع و ادم گسترده در این بافت، عملکرد غشای تنفسی به شدت آسیب دیده و ممکن است میزان ظرفیت انتشاری گازها به‌ویژه برای

مولکول اکسیژن به شدت کاهش یابد.

بر اساس نتایج به دست آمده از بیماران کووید-۱۹ میزان ظرفیت انتشاری ریه برای گاز منوکسید کربن (DLCO) (Diffusing capacity for carbon monoxide) به طور چشمگیری کاهش می یابد (۱۵، ۱۹). در این صورت استفاده از دستگاه تهویه مصنوعی برای بیماران کووید-۱۹ با آسیب شدید ریه کمک کننده نخواهد بود زیرا کاهش سطح غشای تنفسی و افزایش ضخامت این غشا ظرفیت انتشاری گاز اکسیژن را به شدت کاهش می دهد.

### استفاده از سیستم اکسیژن رسان غشایی خارج پیکری (ECMO) در بیماران کووید-۱۹

در حالات شدید بیماری کووید-۱۹ که آسیب گسترده در غشای تنفسی و کاهش شدید ظرفیت انتشاری گازهای تنفسی مخصوصاً برای مولکول اکسیژن به وجود می آید امکان تبادل گازها در ریه حتی با دستگاه تهویه مصنوعی امکان پذیر نخواهد بود (۱۲). بر این اساس استفاده از یک شیوه مناسب درمانی که بتوان خون موجود در دستگاه گردش خون را به طور مناسب اکسیژنه نمود می تواند برای بهبود وضعیت این بیماران کمک کننده باشد. یکی از این شیوه ها استفاده از سیستم اکسیژن رسان غشایی خارج پیکری (Extracorporeal membrane oxygenation: ECMO) است. این سیستم با توجه به ساختاری که دارد می تواند سطح مناسبی از تبادل گازهای تنفسی بر روی جریان خون متصل به دستگاه را انجام داده و سپس این خون اکسیژنه شده را به بدن برگرداند. این سیستم برای زمانی طراحی شده که به دلیل آسیب وارده به غشای تنفسی ریه امکان تبادل گازها در این بافت وجود ندارد. بر اساس یافته های مطالعات به دست آمده در سال ۲۰۰۹ طی شیوع بیماری آنفلونزای H1N1 استفاده از سیستم ECMO یک درمان نجات بخش برای بیماران با سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) (Acute respiratory distress syndrome) ناشی از این بیماری ویروسی بوده و توانسته میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری را کاهش دهد (۲۰). در تحقیق دیگر نیز سیستم ECMO به عنوان یک درمان نجات بخش در درمان بیماران با سندرم تنفسی خاور میانه (Middle East Respiratory Syndrome) (MERS) باعث کاهش میزان مرگ و میر ناشی از نارسایی تنفسی هیپوکسمی شونده این بیماری شده است (۲۱). بر اساس دستورالعمل ارائه شده از سازمان بهداشت جهانی (WHO) سیستم ECMO می تواند به عنوان یک درمان نجات بخش برای بیماران کووید-۱۹ در شرایط هیپوکسمی مقاوم مورد استفاده قرار گیرد (۵). نتایج یافته های اخیر نشان می دهد استفاده از سیستم ECMO در حالات وخیم بیماری کووید-۱۹ که سطح فشار اکسیژن خون شریانی و میزان درصد اشباع اکسیژن بافتی به مقدار زیادی کاهش می یابد در بهبود وضعیت عمومی این بیماران موثر است (۲۲). بر اساس یافته های

مطالعه Zhan و همکاران استفاده به موقع و زودهنگام از ECMO به طور چشمگیری باعث بهبود بیماران کووید-۱۹ با حالات وخیم بیماری می گردد (۲۳). بر اساس نتایج این تحقیق استفاده از این شیوه به عنوان درمان حمایتی زمانی که درصد اشباع اکسیژن بافتی با کمک دستگاه تهویه مکانیکی کمتر از ۹۰ درصد باشد می تواند سبب فراهم سازی اکسیژن کافی به بافت های بدن شده، از هیپوکسی و ایسکمی ارگان های حیاتی جلوگیری کرده و از آسیب ریه ها به دلیل استفاده طولانی مدت از دستگاه تهویه مکانیکی جلوگیری نماید. بر اساس نتایج تحقیق دیگر استفاده از سیستم ECMO در بیماران کووید-۱۹ با شرایط عمومی وخیم و با نسبت  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  برابر با ۵۴ تا ۷۶، استفاده به موقع و با سیستم محافظتی بالا از این سیستم توانسته نتایج و پیامدهای بهبودی بخش نسبتاً خوبی به همراه داشته باشد (۲۴). همچنین استفاده از سیستم ECMO به همراه دستگاه تهویه مصنوعی در آسیب قلبی حاد ناشی از بیماری کووید-۱۹ توانسته عملکرد قلب را بهبود بخشد (۲۵).

### ملاحظات استفاده از ECMO در بیماران کووید-۱۹

استفاده از سیستم ECMO در حالات شدید بیماری کووید-۱۹ که منجر به دیسترس تنفسی حاد و کاهش تبادلات گازها در غشای تنفسی می گردد به عنوان یک سیستم نجات بخش می تواند از هیپوکسی طولانی مدت و صدمه به بافت های حیاتی بدن جلوگیری کند. با این وجود برخی محدودیت ها و موانع در ارتباط با استفاده از این سیستم اکسیژن رسان خارج بدنی ممکن است بکارگیری آن را محدود نماید. نکته اول به استفاده از داروهای ضد انعقاد به دلیل خارج شدن خون از بدن مربوط می شود که نیاز است ملاحظات مربوط به استفاده از عوامل ضد انعقاد مثل هپارین رعایت گردد. نکته بعدی بحث کنترل عفونت در افراد به دلیل تهاجمی بودن این روش بوده که نیاز است احتیاط های لازم در سطح ۳ کنترل عفونت انجام گیرد. مطلب بسیار مهم دیگر استفاده به موقع و زودهنگام از این روش بوده که در این صورت می تواند به عنوان یک درمان نجات بخش برای بیماران کووید-۱۹ باشد (۲۲). بدین جهت با توجه به پیشرفت سریع بیماری کووید-۱۹ در افراد با شدت بالای بیماری در صورت عدم موفقیت با دستگاه تهویه مکانیکی و بدتر شدن وضعیت بالینی بیمار و با توجه به موارد زیر می بایست بلافاصله از سیستم ECMO استفاده گردد که  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  کمتر از ۵۰ میلی متر جیوه بیش از یک ساعت،  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  کمتر از ۸۰ میلی متر جیوه بیش از دو ساعت و وجود اسیدوز تنفسی جبران نشده با pH کمتر از ۷/۲ برای بیش از یک ساعت مهم ترین شاخص های بکارگیری این سیستم در بیماران کووید-۱۹ با وضعیت وخیم بیماری است (۲۴). در این صورت استفاده از این سیستم می تواند از هیپوکسی طولانی مدت و صدمه به بافت های حیاتی بدن جلوگیری نماید.

## نتیجه گیری

یکی از جایگاه‌های اولیه و مهم بیماری‌زایی ویروس SARS-CoV-2 باعث بروز نارسایی حاد تنفسی می‌گردد. به طوری که در حالات وخیم بیماری کووید-۱۹ که آسیب گسترده در غشای تنفسی به همراه کاهش شدید در ظرفیت انتشاری ریه به وجود می‌آید امکان تبادل گازها حتی با دستگاه تهویه مصنوعی امکان‌پذیر نیست. در این شرایط استفاده از سیستم ECMO می‌تواند بعنوان یک روش کمک‌کننده برای تبادل گازهای تنفسی و به‌ویژه برای اکسیژن مورد استفاده قرار گیرد. از این‌رو سیستم ECMO در حالات شدید بیماری کووید-۱۹ که منجر به دیسترس تنفسی حاد و کاهش تبادلات گازها در غشای تنفسی می‌گردد به عنوان یک سیستم

نجات‌بخش می‌تواند از هیپوکسی طولانی‌مدت و صدمه به بافت‌های حیاتی بدن جلوگیری کند.

## تشکر و قدردانی: بدین وسیله از واحد توسعه تحقیقات

بالینی بیمارستان بقیه الله (عج)، گروه فیزیولوژی و فیزیک پزشکی و معاونت پژوهش دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) تشکر و قدردانی می‌گردد.

## نقش نویسندگان: نویسنده مقاله با تایید نهایی مقاله

حاضر، مسئولیت صحت مطالب ارائه شده در آن را می‌پذیرد.

## تضاد منافع: نویسنده مقاله تصریح می‌کند که هیچ‌گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

## منابع

1. Zhu H, Wei L, Niu P. The novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. Global health research and policy. 2020;5:6. doi:10.1186/s41256-020-00135-6
2. Zhao S, Chen H. Modeling the epidemic dynamics and control of COVID-19 outbreak in China. Quantitative biology (Beijing, China). 2020;1-9. doi:10.1101/2020.02.27.20028639
3. Liu X, Na RS, Bi ZQ. [Challenges to prevent and control the outbreak of Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19)]. 2020;41(0):E029.
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. Jama. 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
5. Organization WH. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 28 January 2020. 2020.
6. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug development research. 2020. doi:10.1002/ddr.21656
7. Wang P-H. Increasing host cellular receptor-angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV infection. bioRxiv. 2020. doi:10.1101/2020.02.24.963348
8. Qi F, Qian S, Zhang S, Zhang Z. Single cell RNA sequencing of 13 human tissues identify cell types and receptors of human coronaviruses. Biochemical and biophysical research communications. 2020. doi:10.1101/2020.02.16.951913
9. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. Intensive care medicine. 2020;1-5. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
10. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao S-Y. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. Journal of Thoracic Oncology. 2020. doi:10.20944/preprints202002.0220.v2

11. Zhang H, Zhou P, Wei Y, Yue H, Wang Y, Hu M, et al. Histopathologic Changes and SARS-CoV-2 Immunostaining in the Lung of a Patient With COVID-19. Annals of Internal Medicine. 2020. doi:10.7326/M20-0533
12. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. The Lancet respiratory medicine. 2020;8(4):420-2. doi:10.1016/S2213-2600(20)30076-X
13. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S. COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. American journal of clinical pathology. 2020. doi:10.1093/ajcp/aqaa062
14. Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19). Pathology & Pathobiology. 2020;2020020407.
15. Wang J, Chang S, Huang Y, Chang S. Serology-positive but minimally symptomatic COVID-19 may still cause lung injury and lung function impairment.
16. Liu Y, Yan L-M, Wan L, Xiang T-X, Le A, Liu J-M, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. The Lancet Infectious Diseases. 2020. doi:10.1016/S1473-3099(20)30232-2
17. Namendys-Silva SA. Respiratory support for patients with COVID-19 infection. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(4):e18. doi:10.1016/S2213-2600(20)30110-7
18. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]: StatPearls Publishing; 2020.
19. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. Complementary Therapies in Clinical Practice. 2020;101166. doi:10.1016/j.ctcp.2020.101166
20. April I. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A (H1N1) acute respiratory distress syndrome. Jama. 2009;302(17):1888-95. doi:10.1001/jama.2009.1535

21. Alshahrani MS, Sindi A, Alshamsi F, Al-Omari A, El Tahan M, Alahmadi B, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Annals of intensive care*. 2018;8(1):3. doi:10.1186/s13613-017-0350-x
22. Hong X, Xiong J, Feng Z, Shi Y. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): does it have a role in the treatment of severe COVID-19? *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2020. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.058
23. Zhan WQ, Li MD, Xu M, Lu YB. Successful treatment of COVID-19 using extracorporeal membrane oxygenation, a case report. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020; 24(6):3385-9.
24. Li X, Guo Z, Li B, Zhang X, Tian R, Wu W, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Coronavirus Disease 2019 in Shanghai, China. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*. 2020. doi:10.1097/MAT.0000000000001172
25. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *European journal of heart failure*. 2020. doi:10.1002/ehf.1828