

DE LINK TUSSEN VIRALE RESPIRATOIRE INFECTIES EN DE ONTWIKKELING VAN TROMBOSE

DEEL 1: RATIONALE

Laura Detremmerie

Studentennummer: 02105367

Promotor: Prof. dr. Kristien Van Reeth

Promotor: Prof. dr. Steven Van Gucht

Onderdeel van de Masterproef voorgelegd voor het behalen van de graad master in de diergeneeskunde

Academiejaar: 2022 – 2023

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.

Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.

1. INLEIDING

Cardiovasculaire aandoeningen blijven wereldwijd de grootste doodsoorzaak. Verschillende risicofactoren zijn gekend waaronder roken, ongezonde voeding en dergelijke meer (WHO, 2021). Er zijn verschillende aanwijzingen dat virale infecties ook tot deze risicofactoren zouden behoren. Daarenboven zouden mensen die lijden aan een cardiovasculaire aandoening meer risico lopen op ernstigere virusinfecties (Bekkering en Burgner, 2022).

Eén van de cardiovasculaire componenten is het stollingsmechanisme in ons lichaam, wat zorgt voor de bescherming en herstelling van defecten in de bloedbaan en het vloeibaar houden van het bloed. Verschillende soorten virusinfecties kunnen deze zogenaamde hemostasebalans verstoren wat het ontstaan van trombosen of hemorrhagie kan uitlokken. De ernst van zo'n hemostase dysbalans is uiteenlopend en momenteel niet verklaarbaar. Het is niet duidelijk waarom bepaalde virussen dit precies veroorzaken (Goeijenbier et al., 2015).

Een van de meest onderzochte concepten hieromtrent, is virale hemorrhagische koorts. Dit is een syndroom dat veroorzaakt wordt door verschillende virussen afkomstig uit meerdere virusfamilies. Beide, Ebola en Dengue, zijn voorbeelden van virussen die virale hemorrhagische koorts veroorzaken (Basler, 2017). Ze leiden allemaal tot hetzelfde ziektebeeld, hoewel hun replicatiecyclus en pathogenese sterk uiteenlopend zijn (Flórez-Álvarez et al. 2022). Kenmerken zijn onder andere koorts, bloedingen door endotheel dysfunctie, hypotensie en blauwe plekken (Subramaniam en Scharrer, 2018).

Naast de virussen die virale hemorrhagische koorts veroorzaken kunnen er ook andere virussen, al dan niet op een subtielere manier, inwerken op de hemostasebalans. Respiratoire virussen komen normaliter niet in de bloedbaan terecht en toch zijn er bewijzen dat enkele ook een coagulopathie zouden kunnen veroorzaken.

Dit werk bespreekt de link tussen respiratoire virussen en de ontwikkeling van een coagulopathie en trombose. In deze rationale worden verschillende respiratoire virussen aangehaald welke een hemostase dysbalans kunnen veroorzaken. Er wordt ook besproken wat het mechanisme daarachter is of zou kunnen zijn. Het eindwerk zal hier op voortbouwen met de nadruk op trombose en trombo-embolie ontwikkeling. Het gaat erover of onderliggende oorzaken al dan niet relevant zijn in de ontwikkeling van dergelijke trombosen. En of de ernst van de virusinfectie hier een rol in speelt.

2. RESPIRATOIRE VIRUSSEN GELINKT MET TROMBOSE

2.1 Influenzavirussen

Er bestaan 4 types *influenzavirussen* (A – D) waarvan zowel type A, B en C infectie en ziekte veroorzaken bij mensen. Enkel de influenza A en B virussen zijn in staat om wereldwijde epidemieën teweeg te brengen en leiden bijgevolg voornamelijk tot de alom bekende seizoensgriep. (Uyeki et al., 2022).

Influenzavirussen hebben eerder een affiniteit voor de epitheelcellen van de bovenste luchtwegen (Kaiafa et al., 2022). Hier veroorzaakt het celschade door replicatie. Bijgevolg ontstaan er respiratoire symptomen door rhinitis of faryngitis die doorgaans zelflimiterend zijn (Froggatt en Heatson 2022).

De ernst van het ziekteverloop is sterk afhankelijk van gastheerfactoren (Uyeki et al., 2022). Zo kan, in uitzonderlijke gevallen, bij onderliggende gezondheidsproblemen of zeer jonge of oudere patiënten, infectie leiden tot een primaire virale pneumonie of een secundaire bacteriële pneumonie (Maines et al., 2008). Bij personen met een immunodeficiëntie, een onderliggende aandoening of bij een ongecontroleerde inflammatoire reactie, kan er een systemische inflammatie optreden welke zorgt voor een cytokine storm. Hierbij zal er wel degelijk schade zijn die verder reikt dan het respiratoire epitheel (Froggatt en Heatson 2022).

Verschillende studies tonen aan dat er een link bestaat tussen influenza infecties en cardiovasculaire complicaties waaronder ook trombo-embolie (Goeijenbier et al., 2012; Peretz et al., 2019). Zo zou er een verhoogde mortaliteit zijn vastgesteld door cardiovasculaire oorzaken tijdens de H1N1 influenza epidemie (Madjid et al., 2004). Ook zijn er aanwijzingen dat tijdens de winter epidemie met seizoensgriep een verhoogd aandeel doden toe te schrijven is aan myocardiale infarcten en andere cardiovasculaire aandoeningen (Madjid et al., 2004; Gurfinkel et al., 2003; Visseren et al., 2000). Evenzeer zijn er verschillende case reports van gegeneraliseerde influenza infecties waarbij excessieve coagulatie optreed (Visseren, et al., 2000).

Toch is het causale verband tussen een influenza infectie en deze cardiovasculaire aandoeningen niet duidelijk (Warren-Gash, 2009). Er zijn verschillende studies die aantonen dat vaccinatie tegen influenza de cardiovasculaire effecten zou doen verminderen (Gurfinkel et al., 2004; Ciszewski et al., 2008; Loomba et al., 2012; Peretz et al., 2019). Toch is er niet genoeg bewijs om een rechtstreeks verband aan te tonen (Clar et al., 2015).

2.2 Coronavirussen

De humane coronavirussen zijn alom bekend voor het veroorzaken van een doorsnee verkoudheid bij immunocompetente mensen (Cui et al., 2019; Choi en Joo, 2020). Zowel de *alfa-* en *beta-coronavirussen* kunnen infectie bij mensen veroorzaken. Binnen deze genera zijn er vier stammen die wereldwijd endemisch aanwezig zijn en die dus leiden tot deze bovenste luchtweginfecties (Paules et al., 2020).

Tot 2002 werden de Coronavirussen niet beschouwd als hoog pathogeen, maar drie uitbraken in de laatste decennia brachten daar verandering in. Het ging steeds over *Betacoronavirussen* die in staat zijn de lagere luchtwegen te infecteren en daar schade toe te richten (Cui et al., 2019; Voto et al., 2020). Allereerst was er een epidemie in 2002 met SARS-CoV oftewel 'severe acute respiratory syndrome coronavirus' (Choi en Joo, 2020), gevolgd in 2012 door een uitbraak in Saudi-Arabië met MERS-CoV of 'Middle East respiratory syndrome coronavirus' (Paules et al., 2020). De derde, SARS-CoV-2 veroorzaakte in 2019 de COVID-19 pandemie (Kirtipal et al., 2020).

De meest voorkomende symptomen bij deze laatstgenoemde zijn rhinitis, koorts, hoofdpijn en hoesten (Wool en Miller, 2020). Tot meer dan vijf procent van de geïnfecteerde patiënten zou een ernstiger COVID-19 ziektebeeld ervaren met mogelijks coagulopathie tot gevolg (Cunningham et al., 2022). Al snel bleek het niet te gaan om een gekende coagulopathie daar er afwijkende bloedwaarden gevonden werden. Deze bevindingen hebben geleid tot de ontdekking van 'COVID19 Associated Coagulopathie' oftewel CAC. De relevantie is dat CAC anders behandeld moet worden dan een andere coagulopathie (Cunningham et al., 2022).

Coagulopathie bij COVID-19 kan de ontwikkeling van trombosen tot gevolg hebben (Allegra et al., 2020; Giannis et al., 2020; Klok, 2020; Kaptein et al., 2021; Mouzarou et al., 2022). De prevalentie van longembolieën is over het algemeen toegenomen tijdens de COVID-19 pandemie. Daarnaast is de incidentie van veneuze trombo-embolieën sterk verhoogd bij gehospitaliseerde patiënten met ernstige symptomen. De ontwikkeling van trombosen zou voorkomen bij zestien tot 69 procent van de gehospitaliseerde patiënten en kan zelfs hoger oplopen bij patiënten op de intensive zorgen afdeling. Het gaat hier dus om patiënten die steeds een uitgebreid ziektebeeld ervaren (Wool en Miller, 2021). Wel is het moeilijk om er een precies getal op te plakken door de heterogeniteit van alle studies. Maar algemeen kan er gesteld worden dat het voorkomen van trombo-embolieën hoger ligt bij COVID-19 dan bij andere respiratoire infecties (Mezalek et al., 2020).

Ook in het verleden werd bij uitbraken met *coronavirussen* al een link gevonden met coagulopathie. Er was namelijk een verhoogde incidentie van veneuze trombo-embolieën bij patiënten met een pneumonie veroorzaakt door SARS-CoV en MERS-CoV (Giannis, 2020).

3. MECHANISMEN VAN TROMBUSVORMING BIJ RESPIRATOIRE VIRUSINFECTIES

De bloedbaan is afgelijnd door een laagje endotheelcellen die ook een rol spelen in de instandhouding van de hemostase. Het is van belang dat het bloed vloeibaar blijft en dat er tijdig reactie is op letsels aan endotheelcellen (Goeijenbier et al., 2015). Wanneer dit laatste gebeurt, zullen er verschillende factoren vrijgesteld worden die stolling, oftewel coagulatie, induceren en een immuunrespons uitlokken (Mezalek et al., 2020). Trombocyten worden aangetrokken waardoor er een klontor gevormd kan worden die het letsel tijdelijk afdekt. Zo kan het defecte endotheel regenereren (Goeijenbier et al., 2015).

De immuunreactie zorgt voor het activeren en aantrekken van bepaalde cellen die instaan voor cytokineproductie. Bij een extreme of ongecontroleerde reactie, zal er een massaal aantal cytokines geproduceerd worden. Dit zorgt op zijn beurt opnieuw voor endotheel activatie en coagulatie. Dit kan escaleren tot een coagulopathie met de vorming van zogenaamde immunotrombose (Mezalek et al., 2020).

Zo wordt de coagulopathie bij zowel influenza als SARS-CoV(-2) waarschijnlijk niet veroorzaakt door het viruspartikel zelf maar eerder door de inflammatoire reactie en endotheelschade veroorzaakt door de infectie op zich (Wool en Miller, 2020; Latreille en Lee, 2021).

Een ernstige longontsteking, veroorzaakt door een virusinfectie, kan zorgen voor een staat van hypercoagulatie. Veel weefselschade kan zorgen voor hypoxie, wat op zich een pro-inflammatoire staat induceert (Armstrong et al., 2013; Allegra 2020). De dysregulatie van de immuunrespons leidt tot een cytokinestorm met opnieuw inductie van weefselschade (Voto et al., 2020; Kaiafa et al., 2022). Hierbij hoort ook schade aan de pulmonaire vasculatuur en dus ook schade aan endotheelcellen wat een trigger kan zijn voor trombusvorming (Wool en Miller, 2020; Kaiafa, 2022).

Ook bij een infectie met inflammatie van de bovenste luchtwegen door bijvoorbeeld het *influenzavirus*, kan er een pro-coagulante staat ontstaan. Dit voltrekt zich door cytokines die in de bloedbaan terecht komen en op hun beurt het endotheel kunnen beschadigen (Peretz et al., 2019).

Het is eerder zeldzaam dat laag pathogene influenza A virussen, of dus de veroorzakers van de seizoensgriep, in de longen terecht komen. (Rommel et al., 2019). Toch werd er onderzoek gedaan naar de cytokineproductie in de longen. De laag pathogene influenza stammen zorgen voor cytokineproductie louter aan de apicale kant van de epitheelcellen. De hoogpathogene virussen zouden ook cytokinesecretie aan de basolaterale kant veroorzaken, waar het membraan ligt met daaronder endotheelcellen. (Chan et al., 2009). De kans dat de cytokines het membraan en de onderliggende endotheelcellen kunnen beschadigen, is dus veel groter bij de hoog pathogene virussen dan bij de seizoensgriep. (Short et al., 2014).

Toch kunnen zowel influenzavirussen als SARS-CoV(-2) direct binden aan endotheelcellen (Baberis et al., 2021; Latreille en Lee, 2021). Bij SARS-CoV(-2) activeert dit rechtstreeks de coagulatie en inflammatie wat aanleiding kan geven tot een trombo-inflammatoire respons (Baberis et al., 2021). Bovendien hebben in vitro tests aangetoond dat influenzavirussen humane endotheelcellen en fibroblasten kunnen infecteren (Visseren et al., 2000). Echter is directe infectie van de endotheelcellen tot nu toe enkel gezien bij het hoog pathogene influenza virus (Armstrong et al., 2013).

Temeer zou SARS-CoV(-2) een rechtstreeks effect hebben op de bloeddrukregeling. De receptor waar SARS-CoV(2) op bindt, speelt een rol in de regulatie van de bloeddruk. Door de binding van het virus zal er dysfunctie ontstaan wat kan leiden tot vasoconstrictie, oxidatieve stress en inflammatie. Dit zou een bijdrage kunnen hebben in het ontwikkelen van een coagulopathie (Kaiafa et al., 2022).

Verder zouden extracellulaire vesikels onderdeel uitmaken van de ontwikkeling van een coagulopathie bij dergelijke virusinfecties. Deze kleine entiteiten, die omhuld zijn door een membraan, kunnen materiaal tussen cellen transporteren. Dergelijke vesikels bevatten bij een virusinfectie zowel info van de gastheercel als van het virus (Nomura, 2020). Het vaststellen van SARS-CoV-2 RNA in extracellulaire vesikels zou kunnen betekenen dat het virus kan verspreiden via de endocytische route. Onderzoek suggereert dat SARS-CoV-2 via deze vesikels ook schade kan aanrichten op een later tijdstip na inflammatie of op andere plaatsen in het lichaam (Barberis et al., 2021). Zo kunnen endotheelcellen geïnfecteerd worden (Mouzarou et al., 2022). Ook kunnen er coagulatie-activerende factoren op het membraan van zo'n vesikel aanwezig zijn. Een massale verspreiding kan zo zorgen voor hypercoagulatie (Mouzarou et al., 2022).

Toch missen er concrete bewijzen die aantonen dat een infectie met het coronavirus het risico op embolieën verhoogd (Mouzarou, 2022). Ook is er nog geen specifiek causaal verband gevonden tussen een influenza infectie en de ontwikkeling van trombose. Wel zijn er al hypothesen die dit verband zouden kunnen verklaren (Armstrong et al., 2013).

4. ONBEANTWOORDE VRAGEN

Een pro-coagulante staat komt vaak voor bij uiteenlopende infecties welke een gevolg kan zijn van de inflammatiereactie (Goeijenbier et al., 2012). Toch is er meer duidelijkheid nodig over de coagulatie en de rol die bloedplaatjes hebben bij een infectie, daar hier nog te weinig over geweten is. Ook de rol van de coagulatie bij verschillende virale infecties is nog niet helemaal duidelijk (Wool en miller, 2021; Zerangian et al., 2022).

In het algemeen is er meer onderzoek nodig naar trombusvorming bij patiënten met respiratoire virusinfecties (Dolby et al. 2020). De meeste data is afkomstig van experimentele in vitro studies. (Goeijenbier et al., 2012). Door de opvolging van louter gehospitaliseerde patiënten, al dan niet op de intensive care unit, fluctueren de resultaten van de studies enorm. Er is weinig tot geen data over patiënten die een milde of asymptomatische infectie doormaken (Gopal et al., 2020; Mouzarou, 2022).

Veel mensen worden jaarlijks geïnfecteerd met influenza waarbij een groot deel ook symptomen ervaart. Daarbij zijn er veel aanwijzingen dat er een link is tussen influenza infecties en de ontwikkeling van trombose. Maar hoe frequent een infectie daadwerkelijk leidt tot een klinisch relevante trombose, en wat de ernst daarvan is, is nog ongekend. De werking van het mechanisme voor de activatie van de coagulatiecascade, wordt ook nog in vraag gesteld. (Goeijenbier et al., 2012).

5. REFERENTIES

- Allegra, A., Innao, V., Allegra, G., Andrea, & Musolino, C. (2020). Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Annals of Hematology* 99, 1953-1965.
- Armstrong, S. M., Darwish, I., & Lee, W. L. (2013). Endothelial activation and dysfunction in the pathogenesis of influenza A virus infection. *Virulence*, 4(6), 537-542.
- Barberis, E., Vanella, V. V., Falasca, M., Caneapero, V., Cappellano, G., Raineri, D., Ghirimoldi, M., De Giorgis, V., Puricelli, C., Vaschetto, R., & al., e. (2021). Circulating Exosomes Are Strongly Involved in SARS-CoV-2 Infection. *Frontiers in Molecular Biosciences* 8, (Artikel nummer: 632290).
- Basler, C. F. (2017). Molecular pathogenesis of viral hemorrhagic fever. *SEMINARS IN IMMUNOPATHOLOGY*, 39(5), 551-561.
- Bekkering, S., & Burgner, D. (2022). Viruses and cardiovascular disease: from bad to worse. *Nature Cardiovascular Research*, 1(7), 601-602.
- Chan, M. C. W., Chan, R. W. Y., Yu, W. C. L., Ho, C. C. C., Chui, W. H., Lo, C. K., Yuen, K. M., Guan, Y., Nicholls, J. M., & Peiris, J. S. M. (2009). Influenza H5N1 virus infection of polarized human alveolar epithelial cells and lung microvascular endothelial cells. *Respiratory Research*, 10(1), 102.
- Choi, J.-Y., & Joo, M. (2020). The pathogenesis and alternative treatment of SARS-CoV2. *Integrative Medicine Research* 9, d.o.i.
- Ciszewski, A., Bilinska, Z. T., Brydak, L. B., Kepka, C., Kruk, M., Romanowska, M., Ksiezyccka, E., Przyluski, J., Piotrowski, W., Maczynska, R., & Ruzyllo, W. (2008). Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J*, 29(11), 1350-1358.
- Clar, C., Oseni, Z., Flowers, N., Keshtkar-Jahromi, M., & Rees, K. (2015). Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(5), Cd005050.
- Cui, J., Li, F., & Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature Reviews Microbiology*, 17(3), 181-192.
- Cunningham, R. M., , J. M., Kyle L, & Moore, J. S. (2022). Coagulopathy during COVID-19 infection: a brief review. *Clinical and Experimental Medicine*, d.o.i.
- Dolby, H. W., Potey, P., Wilder-Smith, A. B., Clohisey, S., Millar, J. E., Baillie, J. K., Dorward, D. A., Lucas, C. D., & Russell, C. D. (2021). Histological Evidence of Pulmonary Microthrombosis and Vasculitis in Life-Threatening Respiratory Virus Diseases. *Open Forum Infect Dis*, 8(2), ofaa640.
- Flórez-Álvarez, L., de Souza, E. E., Botosso, V. F., de Oliveira, D. B. L., Ho, P. L., Taborda, C. P., Palmisano, G., Capurro, M. L., Pinho, J. R. R., Ferreira, H. L., Minoprio, P., Arruda, E., de Souza Ferreira, L. C., Wrenger, C., & Durigon, E. L. (2022). Hemorrhagic fever viruses: Pathogenesis, therapeutics, and emerging and re-emerging potential. *Front Microbiol*, 13, 1040093.
- Froggatt, H. M., & Heatson, N. S. (2022). Nonrespiratory sites of influenza-associated disease: mechanisms and experimental systems for continued study. *The FEBS Journal* 289, 4038-4060.

- Giannis, D., Ziogas, I. A., & Gianni, P. (2020). Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *Journal of Clinical Virology* 127, (Artikel Nummer 104362).
- Goeijenbier, M. (2015). *Haemostasis and Virus infections* [Ph.D. thesis, Erasmus University Rotterdam].
- Goeijenbier, M., van Gorp, E. C. M., Van den Brand, J. M. A., Stittelaar, K., Bakhtiari, K., Roelofs, J. J. T. H., van Amerongen, G., Kuiken, T., Martina, B. E. E., Meijers, J. C. M., & Osterhaus, A. D. M. E. (2014). Activation of coagulation and tissue fibrin deposition in experimental influenza in ferrets. *BMC Microbiology*, 14(1), 134.
- Goeijenbier, M., van Wissen, M., van de Weg, C., Jong, E., Gerdes, V. E., Meijers, J. C., Brandjes, D. P., & van Gorp, E. C. (2012). Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*, 84(10), 1680-1696.
- Gopal, R., Marinelli, M. A., & Alcorn, J. F. (2020). Immune Mechanisms in Cardiovascular Diseases Associated With Viral Infection. *Front Immunol*, 11, 570681.
- Gurfinkel, E. P., Leon de la Fuente, R., Mendiz, O., & Mautner, B. (2004). Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J*, 25(1), 25-31.
- Kaiafa, G., Savopoulos, C., Karlafti, E., Pantazi, K., Paramythiotis, D., Thomaidou, E., Daios, S., Ztriva, E., Gionis, M., Fyntanidou, V., Argiriadou, H., & Didangelos, T. (2022). Coagulation Profile of COVID-19 Patients. *Life*, 12(10), 1658.
- Kaptein, F. H. J., Stals, M. A. M., Grootenboers, M., Braken, S. J. E., Burggraaf, J. L. I., van Bussel, B. C. T., Cannegieter, S. C., Ten Cate, H., Endeman, H., Gommers, D., van Guldener, C., de Jonge, E., Juffermans, N. P., Kant, K. M., Kevenaer, M. E., Koster, S., Kroft, L. J. M., Kruip, M., Leentjens, J., . . . Huisman, M. V. (2021). Incidence of thrombotic complications and overall survival in hospitalized patients with COVID-19 in the second and first wave. *Thromb Res*, 199, 143-148.
- Kirtipal, N., Bharadwaj, S., & Kang, S. G. (2020). From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, Genetics and Evolution* 85, 104502.
- Klok, F. A., Kruip, M., van der Meer, N. J. M., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F. H. J., van Paassen, J., Stals, M. A. M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*, 191, 145-147.
- Latreille, E., & Lee, W. L. (2021). Interactions of Influenza and SARS-CoV-2 with the Lung Endothelium: Similarities, Differences, and Implications for Therapy. *Viruses*, 13(2), 161.
- Loomba, R. S., Aggarwal, S., Shah, P. H., & Arora, R. R. (2012). Influenza vaccination and cardiovascular morbidity and mortality: analysis of 292,383 patients. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 17(3), 277-283.
- Madjid, M., Aboshady, I., Awan, I., Litovsky, S., & Casscells, S. W. (2004). Influenza and cardiovascular disease - Is there a causal relationship? *TEXAS HEART INSTITUTE JOURNAL*, 31(1), 4-13.
- Maines, T. R., Szretter, K. J., Perrone, L., Belser, J. A., Bright, R. A., Zeng, H., Tumpey, T. M., & Katz, J. M. (2008). Pathogenesis of emerging avian influenza viruses in mammals and the host innate immune response. *Immunol Rev*, 225, 68-84.
- Marsden, P. A. (2006). Inflammation and coagulation in the cardiovascular system - The contribution of influenza. *Circulation Research*, 99(11), 1152-1153.

- Mezalek, Z. T., Khibri, H., Ammouri, W., Bouaouad, M., Haidour, S., Harmouche, H., Maamar, M., & Adnaoui, M. (2020). COVID-19 Associated Coagulopathy and Thrombotic Complications. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620948137.
- Mouzarou, A., Ioannou, M., Leonidou, E., & Chaziri, I. (2022). Pulmonary Embolism in Post-Covid-19 Patients, a Literature Review: Red Flag for Increased Awareness? *Springer Nature Comprehensive Clinical Medicine* 4, 190.
- Nomura, S., Taniura, T., & Ito, T. (2020). Extracellular Vesicle-Related Thrombosis in Viral Infection. *Int J Gen Med*, 13, 559-568.
- Paules, C. I., Marson, H. D., & Fauci, A. S. (2020). Coronavirus Infections - More Than Just the Common Cold. *JAMA* 323(8), 707-708.
- Peretz, A., Azrad, M., & Blum, A. (2019). Influenza virus and atherosclerosis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 112(10), 749-755.
- Rommel, M. G. E., Milde, C., Eberle, R., Schulze, H., & Modlich, U. (2020). Endothelial-platelet interactions in influenza-induced pneumonia: A potential therapeutic target. *Anat Histol Embryol*, 49(5), 606-619.
- Scharf, R. E., & Anaya, J.-M. (2023). Post-COVID Syndrome In Adults - An Overview. *Viruses* 15(3), 675.
- Short, K. R., Kroeze, E. J. B. V., Fouchier, R. A. M., & Kuiken, T. (2014). Pathogenesis of influenza-induced acute respiratory distress syndrome. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(1), 57-69.
- Subramaniam, S., & Scharer, I. (2018). Procoagulant Activity During Viral Infections. *Frontiers In Bioscience - Landmark* 23, 1060-1081.
- Uyeki, T. M., Hui, D. S., Zambon, M., Wentworth, D. E., & Monto, A. S. (2022). Influenza. *The Lancet* 400, 693-706.
- Visseren, F. L., Bouwman, J. J., Bouter, K. P., Diepersloot, R. J., de Groot, P. H., & Erkelens, D. W. (2000). Procoagulant activity of endothelial cells after infection with respiratory viruses. *Thromb Haemost*, 84(2), 319-324.
- Warren-Gash, C., Smeeth, L., & Hayward, A. C. (2009). Influenza as a trigger for acute myocardial infarction or death from cardiovascular disease: a systematic review. *Lancet Infect Dis*, 9(10), 601-610.
- Wool, D., Geoffrey, & Miller, L., Jonathan. (2021). The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology* 88, 15-27.
- World Health Organisation (WHO). (11 June 2021). *Cardiovascular diseases*. World Health Organisation. 21 May 2023. <https://www.who.int>.
- Zerangian, N., Erabi, G., Poudineh, M., Monajjem, K., Diyanati, M., Khanlari, M., Khalaji, A., Allafi, D., Faridzadeh, A., Amali, A., Alizadeh, N., Salimi, Y., Ghane Ezabadi, S., Abdi, A., Hasanabadi, Z., ShojaeiBaghini, M., & Deravi, N. (2023). Venous thromboembolism in viral diseases: A comprehensive literature review. *Health Sci Rep*, 6(2), e1085.