

## Prophylactic Effect of Antithrombotic Drugs on the Severity of COVID-19; Retrospective Observational Study

### *Antitrombotik İlaçların COVID-19 Şiddeti Üzerindeki Profilaktik Etkisi; Retrospektif Gözlemsel Çalışma*

Ejder Saylav Bora<sup>1</sup>, Adnan Ymanoğlu<sup>1</sup>, Güner Yurtsever<sup>1</sup>, Nalan Gökçe Çelebi Ymanoğlu<sup>1</sup>, Hüseyin Acar<sup>1</sup>, Cüneyt Arıkan<sup>1</sup>, Fatih Esad Topal<sup>1</sup>

#### ABSTRACT

**Aim:** Although antithrombotic drugs have a routine place in the treatment of severe COVID-19 patients, it is not yet known whether the use of antithrombotic drugs for any reason before exposure to infection has an effect on the prognosis and clinical course of the disease. The aim of this study is to determine whether the use of antithrombotic drugs before exposure to SARS COV-2 has an effect on the clinical course and mortality of the disease.

**Material and Methods:** All patients who were admitted to our hospital's COVID-19 outpatient clinic, diagnosed with COVID-19, confirmed by RT-qPCR test results, and diagnosed with COVID-19 pneumonia with a lung imaging were included in the study. Anamnesis information of patients with Covid-19 pneumonia, length of stay in hospital and intensive care unit were obtained and recorded in the hospital registry system. Clinical outcomes of all patients were recorded as survival or exitus.

**Results:** The total number of patients with a positive PCR test result and viral pneumonia was 415. The mean age of the patients was 53 ±19 and 234 (56%) were male. While 168 (40%) of 415 patients were using at least one type of antithrombotic drug, 247 (60%) were not using any antithrombotic drug. While the mortality rate was 4.5% in 168 patients who used antithrombotic drugs before COVID-19, the mortality rate was 12.5% in 247 patients who did not use antithrombotic drugs ( $p= 0.008$ ). While the rate of hospitalization in the intensive care unit was 10.1% in 168 patients who used antithrombotic drugs, the rate of intensive care was 13.7% in 247 patients who did not use antithrombotic drugs ( $p= 0.31$ ).

**Conclusion:** Antithrombotic therapy in early disease, especially in outpatients, may prevent coagulopathy and endothelial-associated disease, but administration of antithrombotic therapy too late during the thrombo-inflammatory phase may not provide the necessary protective effect. This hypothesis needs to be tested in appropriate prospective randomized trials.

**Keywords:** Emergency medicine, antithrombotic drugs, COVID-19, prophylaxis

#### ÖZ

**Amaç:** Antitrombotik ilaçlar ağır COVID-19 hastalarının tedavisinde kendine rutin bir yer edinmiş olmasına rağmen, enfeksiyona maruz kalmadan önce herhangi bir sebeple antitrombotik ilaç kullanımının hastalığın prognozuna ve klinik seyrine bir etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı SARS COV-2'ye maruz kalmadan önce antitrombotik ilaç kullanımının hastalığın klinik seyri ve mortalitesi üzerine etkisi olup olmadığını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntemler:** Hastanemiz COVID-19 polikliniğine başvuran COVID-19 tanısı yapılan RT-qPCR test sonucu ile doğrulanan ve bir akciğer görüntülemesi ile COVID-19 pnömonisi tanısı alan tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Covid-19 pnömonisi olan hastaların anamnez bilgileri, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri hastane kayıt sisteminden elde edildi ve kayıt altına alındı. Tüm hastaların klinik sonuçları; sağkalım veya exitus olarak sınıflandırılarak kayıt altına alındı.

**Bulgular:** PCR testi pozitif olup aynı zamanda viral pnömonisi olan hasta sayısı toplam 415 idi. Hastaların yaş ortalaması 53±19 ve 234'ü (56%) erkek idi. 415 hastanın 168'i (40%) en az bir çeşit antitrombotik ilaç kullanmakta iken 247'si (60%) herhangi bir antitrombotik ilaç kullanmıyordu. COVID-19 öncesi antitrombotik ilaç kullanan 168 hastada mortalite oranı %4,5 iken, antitrombotik kullanmayan 247 hastada mortalite oranı %12,5 olarak bulundu ( $p=0.008$ ). Antitrombotik ilaç kullanan 168 hastada yoğun bakıma yatış oranı %10,1 iken, antitrombotik kullanmayan 247 hastada yoğun bakıma yatış oranı %13,7 olarak ( $p=0.31$ ).

**Sonuç:** Erken hastalıkta, özellikle ayaktan hastalarda antitrombotik tedavi, koagülopatiyi ve endotelial ilişkili hastalığı önleyebilir, ancak trombo-inflamatuvar faz sırasında çok geç bir antitrombotik tedavi uygulaması gerekli koruyucu etkiyi sağlamayabilir. Bu hipotezin uygun prospektif randomize çalışmalarda test edilmesi gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Acil tıp, antitrombotik ilaçlar, COVID-19, profllaksi

Gönderim: 7 Kasım 2021

Kabul: 30 Ocak 2022

<sup>1</sup> İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye.

**Sorumlu Yazar:** Ejder Saylav Bora, Asistan Doktor **Adres:** İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İzmir, Türkiye. **Telefon:** +90 (532) 450 78 55 **e-mail:** [saylavbora@hotmail.com](mailto:saylavbora@hotmail.com)

**Atıf için/Cited as:** Bora ES, Yamanoglu A, Yurtsever G, Yamanoglu C NG, Acar H, Arıkan C, ve ark. Antitrombotik İlaçların COVID-19 Şiddeti Üzerindeki Profilaktik Etkisi; Retrospektif Gözlemsel Çalışma. Anatolian J Emerg Med 2022;5(2):74-77. <https://doi.org/10.54996/anatolianjem.1023737>

## Giriş

2019'un başından beri koronavirüs-2' ye (SARS-CoV-2) bağlı 2019 koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi, dünya çapında bir numaralı sağlık sorunu haline gelmiştir. COVID-19 hastalarının uygun bakımı alabilmesi için çeşitli ilaçlar, yaklaşımlar, protokoller zorunlu hale gelmiş ve hastalığın şiddetini artıran çeşitli faktörler detaylı incelenmeye başlanmıştır. Her geçen gün biriken kanıtlar COVID-19 patogenezi ve klinik sonuçları ile doğrulandığında en belirgin risk faktörlerinden birinin trombotik hastalık durumları (Akut koroner sendrom, derin ven trombozu, pulmoner emboli, inme) olduğunu ortaya çıkarmıştır (1). COVID-19 hastalarında görülen tromboembolizmin patofizyolojisinde COVID-19 dışı durumlarla kıyaslandığında COVID-19 hastalarında koagülasyon faktörlerinin artmış konsantrasyonları, edinilmiş antifosfolipid antikorları ve azalmış endojen antikoagülan, antitrombositer protein konsantrasyonları ile ilişkili hiperkoagülabilité ve viral aracılı endotelial inflamasyon olduğu ve ayrıca daha sıklıkla platelet bağımlı olduğu iddia edilmektedir (2). COVID-19 hastalarında daha şiddetli sistemik inflamasyon ve solunumsal kötüleşme, daha yüksek tromboembolik komplikasyon prevalansı ile de ilişkili bulunmuştur (2). Bu nedenle bu hastaların tedavisinde antitrombotik ilaçlar denenmiş ve mortaliteyi azalttığına dair önemli veriler elde edilmiştir (3). COVID-19 hastalarında bu tromboza eğilimin farkedilmesi ve antitrombotik ilaçların umut verici sonuçlar vermesiyle özellikle ağır seyirli hastalarda, birçok COVID-19 tedavi kılavuzunda antitrombotik tedavi başlanması rutin bir uygulama olarak kendine yer bulmuştur (4). Günümüzde halen ciddi seyreden Covid-19 hastalarında antitrombotik tedavinin faydalı olduğu ve kullanılmaya devam edilmesi gerektiği hâkim görüştür.

Antitrombotik ilaçlar ağır COVID-19 hastaların tedavilerinde kendine rutin bir yer edinmiş olmasına rağmen, enfeksiyona maruz kalmadan önce herhangi bir sebeple antitrombotik ilaç kullanımının hastalığın prognozuna ve klinik seyrine etkisi olup olmadığı henüz bilinmemektedir ve bu konuda bildiğimiz kadarı ile yayınlanmış bir klinik çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı SARS COV-2'ye maruz kalmadan önce antitrombotik ilaç kullanımının hastalığın klinik seyri ve mortalitesi üzerine etkisi olup olmadığını belirlemektir.

## Gereç ve Yöntemler

### Çalışma tasarımı

Bu retrospektif gözlemsel çalışma üçüncü basamak bir eğitim araştırma hastanesinde Acil servis ile entegre çalışan COVID-19 polikliniğinde yürütülmüştür. Bu hastanede 4 milyon nüfusa sahip bir ilin 5 büyük hastanesinden biridir ve pandemi süresinde pandemi hastanesine çevrilerek hizmet sunmuştur. Çalışmada 1 Nisan 2020-Ekim 2020 tarihleri arasında COVID-19 polikliniğine başvuran ve COVID-19 tanısı Ters transkripsiyon-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-qPCR) ile doğrulanan ve COVID-19 pnömonisi olan hasta verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya başlamadan önce hastane yerel etik komitesinden ve TC. Sağlık Bakanlığından gerekli izinler (no:712) alınmıştır.

### Çalışma Nüfusu

Çalışmaya hastanemiz COVID-19 polikliniğine başvuran COVID-19 tanısı yapılan RT-qPCR test sonucu ile doğrulanan

ve bir akciğer görüntülemesi ile (Akciğer grafisi ve/veya Bilgisayarlı tomografi) COVID-19 pnömonisi tanısı alan tüm hastalar dahil edilmiştir. 18 yaşında küçük olan, gebe olan ve eşzamanlı travması olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır.

### Veri Toplama ve İşleme

COVID-19 pnömonisi olan hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, vital bulguları, sigara ve diğer alışkanlıkları, kronik hastalık öyküleri, kullandığı ilaçlar, hastanede ve yoğun bakımda yatış süreleri hastane kayıt sisteminde elde edildi ve kayıt altına alındı. Tüm hastaların klinik sonlanımları; sağkalım veya exitus olarak sınıflandırılarak kayıt altına alındı.

### Sonuçların Değerlendirilmesi

Çalışmanın primer sonuçları COVID-19 pnömonisi olan hastaların mortalite ve sağkalım olarak klinik sonlanımı idi. Bu çalışmada primer olarak hastalık öncesi antitrombotik ilaç kullanımının COVID -19'un mortalitesi üzerine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır.

Çalışmanın sekonder sonuçları ise hastaların yoğun bakıma ihtiyacı olup olmadığı şeklinde sınıflanan hastalığın klinik şiddeti idi. Hastalık öncesi antitrombotik ilaç kullanımının hastaların yoğun bakım ihtiyacı olup olmaması üzerine etkisi araştırılmıştır.

### İstatistiksel yöntem

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama ve standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum düzeyler olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ise ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve çeyrekler arası aralıklar (IQR) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenler, histogram, basıklık ve çarpıklık değerlerinin yanı sıra Shapiro-Wilks testi kullanılarak normal dağılım için test edildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Chi square test kullanıldı. Sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında MannWhitney U testi kullanıldı. Antikoagülan ilaç kullanımı, yaş, D-dimer ve Fibrinojen düzeyinin birlikte mortaliteye etkisini değerlendirirken çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel analizler SPSS 24.0 yazılımı kullanılarak yapıldı ve tüm hesaplamalar %95 güven aralığında yapıldı.

## Bulgular

Çalışma süresinde PCR testi pozitif olup aynı zamanda viral pnömonisi olan hasta sayısı toplam 415'ti. Hastaların yaş ortalaması 53 ±19 ve 234'ü (56%) erkek idi. 415 hastanın 168'i (40%) en az bir çeşit antitrombotik ilaç kullanmakta iken 247'si (60%) herhangi bir antitrombotik ilaç kullanmıyordu. Hastaların genel karakteristik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların antitrombotik ilaç kullanımının mortalite üzerindeki etkisine bakıldığında, COVID-19 öncesi antitrombotik ilaç kullanan 168 hastada mortalite oranı %4,5 iken, antitrombotik kullanmayan 247 hastada mortalite oranı %12,5 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.008) (Tablo 2).

Hastaların antitrombotik ilaç kullanımının yoğun bakım ünitesine yatış üzerindeki etkisine bakıldığında, antitrombotik ilaç kullanan 168 hastada yoğun bakıma yatış oranı %10,1 iken, antitrombotik kullanmayan 247 hastada

Parametreler	Toplam Hasta (Covid-19 pnömonili)
<b>Genel özellikler &amp; vital bulgular</b>	
Sayı	415
Yaş (ort ± SD)	53 ±19
Erkek	56%
Sistolik Kan basıncı (mm Hg)	118 ±15
Diastolik kan basıncı (mm Hg)	78 ±12
Geliş oksijen saturasyonu (%)	94 ±5
<b>Tıbbi Özgeçmiş</b>	
Kronik kalp yetmezliği n (%)	2.9
Diyabetes Mellitus n (%)	16.3
Kronik böbrek yetmezliği n (%)	3.5
KOAH (%)	12.3
Hipertansiyon (%)	15.9
Koroner arter hastalığı (%)	10
Kanser (%)	4
Alzheimer ve demans (%)	3.3
<b>İlaçlar</b>	
ACE inhibitörü (%)	14.3
Diüretik (%)	8
Antitrombotik (%)	40.4
Ca kanal blokerleri (%)	13.3
Oral antidiyabetikler	15

**Tablo 1.** Deneklerin genel özellikleri, vital bulguları ve tıbbi geçmişi yoğun bakıma yatış oranı %13,7 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p= 0.31) (Tablo 3). Hastaların kullandıkları antitrombotik ilaç cinsinin mortalite üzerindeki etkisine bakıldığında, hastaların kullandıkları antitrombotik ilaç cinslerinin mortalite üzerine etkisi açısından fark görülmemiştir (p= 0.764) (Tablo 4).

		Mortalite			p
		Var	Yok	Toplam	
<b>Antitrombotik ilaç kullanımı</b>	<i>Var</i>	8	160	168	0.008
	<i>Yok</i>	31	216	247	
	<i>Toplam</i>	39	376	415	

**Tablo 2.** Antitrombotik ilaç kullanımının mortalite üzerindeki etkisi

Antikoagülan kullanımı, yaş, D-dimer ve fibrinojen düzeyinin mortaliteyi gösterme başarısını değerlendirmek için yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde antikoagülan kullanımı, küçük yaş, düşük D-dimer ve düşük fibrinojenin azalmış mortalite ile ilişkili olduğu görülmüştür. Oluşturulan regresyon modeli %93,2 başarıya sahip olup Nagelkerke R kare' ye göre tüm ölümlerin %52 sini açıklamaktadır (Tablo 5).

		Yoğun Bakıma Yatış			p
		Var	Yok	Toplam	
<b>Antitrombotik ilaç kullanımı</b>	<i>Var</i>	17	151	168	0.31
	<i>Yok</i>	34	213	247	
	<i>Toplam</i>	51	364	415	

**Tablo 3.** Antitrombotik ilaç kullanımının yoğun bakıma yatış üzerine etkisi

## Tartışma

COVID-19'un trombotik hastalıklara eğilimi artırdığı ve bu nedenle antitrombotik ilaçların tedavinin vazgeçilmez elemanlarından biri olduğu artık günümüzde kabul görmüştür. Ancak hastalıktan önce antitrombotik ilaç kullanımının COVID-19'un seyri üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu konuda daha önce yapılmış klinik çalışma yoktur. Bu çalışma antitrombotik ilaçların COVID-19'daki profilaktik rolünü araştıran ilk çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, hastalık öncesi antitrombotik

İlaç Adı	Mortalite Yok	Mortalite Var	Toplam	p
Varfarin (n)	7	0	7	0.764
Aspirin (n)	91	6	97	
Klopidogrel (n)	27	0	27	
NOACs (n)	17	1	18	
Heparin (n)	5	0	5	
LMWH (n)	13	1	14	
<b>Toplam (n)</b>	<b>160</b>	<b>8</b>	<b>168</b>	

LMWH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

NOACs: Yeni nesil oral antikoagülanlar

**Tablo 4.** Hastaların kullandıkları antitrombotik ilaç türlerinin mortalite üzerine etkisi

ilaç kullanımı COVID-19 hastalarında mortaliteyi anlamlı oranda azaltmıştır, ancak yoğun bakıma yatışlar üzerinde etkili bulunmamıştır.

Mevcut çalışmalar ve kılavuzlar hastanede yatan tüm COVID-19 hastalarında, kanama riskinin yüksek olduğu düşünülmedikçe, herhangi bir risk değerlendirme belirleyicisine bakılmaksızın farmakolojik tromboemboli profilaksisi uygulanmasını önermektedir (5). Bizim çalışma popülasyonumuzda 168 hasta daha önceden antitrombotik ilaç kullanıyordu, kullanmayan 247 hastada ise COVID-19 pnömonisi tanısı aldıktan hemen sonra antitrombotik tedaviye başlandı. Buna rağmen, tanı aldıktan sonra antitrombotik ilaç kullanan hastaların mortalite oranları, daha önceden antitrombotik ilaç kullananlara göre yüksek bulundu. Üstelik daha önceden antitrombotik ilaç kullanan hastaların tamamında trombotik hastalıklar riski vardı ve bu nedenle antitrombotik ilaç kullanmaktaydı. Bu sonuç bize, COVID-19 olan bireylerde en erken dönemde antitrombotik ilaç profilaksisi başlanmasının gerekli olduğunu hatta COVID-19 açısından riskli bireylerde profilaktik antitrombotik ilaçların mortaliteyi azaltabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmada hastalık öncesi antitrombotik kullanan hastalarla, COVID-19 pnömonisi tanısı aldıktan sonra antitrombotik tedavi başlanan hastaların yoğun bakım ihtiyacı açısından fark bulunamamıştır. Bu iki popülasyonun yoğun bakıma yatış açısından benzeşmesinin nedeni, antitrombotik ilaç kullanmayan popülasyona COVID-19 pnömonisi tanısı sonrası antitrombotik ilaç başlanması olabilir. Bu da bize tanı aldıktan sonra antitrombotik ilaç başlanmasının yoğun bakıma yatışları azaltmış olabileceği ancak mortaliteyi engellemek için yeterli olamayabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu hipotezin doğruluğunu teyit etmek için antitrombotik ilaç profilaksisinin randomize kontrollü çalışmalarla denenmesine ihtiyaç vardır.

COVID-19' in endotel hasarı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (6,7). Bu durum hastalık sırasında hastalığın sonuçlarından olan koagulopatıyı açıklar niteliktedir (8). Endotelial fonksiyonun SARS CoV-2 maruziyeti öncesi kullanılan antitrombotik ilaçlarla korunması çalışmamızda önceden antitrombotik kullanan grupta yatış sonrası antitrombotik başlanan gruba göre mortalitenin istatistiksel olarak anlamlı düşük olmasının bir nedeni olabilir.

## Kısıtlılıklar

Çalışmamızın çeşitli sınırlılıkları mevcuttur. Retrospektif tasarımı nedeniyle oral antitrombotik kullanımı ile sonuçlar arasında herhangi bir nedensel ilişkinin belirlenmesini engeller. Bu seçilen popülasyon, COVID-19'lu tüm hastaları temsil etmeyecektir. Farklı analitik stratejiler kullanılarak kafa karıştırıcı faktörlerin kontrol altına alınmasına yönelik çabalara rağmen, antikoagülan, antitrombositer tedavinin

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Antikoagülan	1.792	.621	8.330	1	.004	6.004	1.778	20.281
Yaş	-.060	.015	15.965	1	.000	.941	.914	.970
D-Dimer	-.001	.000	15.314	1	.000	.999	.999	1.000
Fibrinojen	-.004	.001	8.069	1	.005	.996	.993	.999

**Tablo 5.** Mortalite göstergesi olarak çok değişkenli regresyon modeli

başlatılmasının gecikmesi, hastanede yatış sırasında antikoagülan antitrombositler tedavinin süresi ve endikasyonu gibi bazı potansiyel önyargılar göz ardı edilmiş olabilir. Kardiyovasküler komorbiditeler, hasta özellikleri, klinik özelliklerin şiddeti ve BT tarama sonuçları dahil olmak üzere ilgili değişkenler için analizleri ayarlamak için tüm çabalar sarf edilmiştir. Tasarım gereği, çalışma yalnızca ilişkileri rapor edebilir ve nedenselliği araştıramaz.

### Sonuç

Çalışmamız COVID-19 nedeniyle hastaneye yatmadan önce antitrombotik ilaç kullanımının hastalık sonuçları üzerinde yararlı etkisini gösteren ilk çalışmadır. Sonuçlarımız, doğrulanmış COVID-19'lu hastalarla yakın temas gibi yüksek riskli durumlarda antitrombotik ilaç başlanmasını öneren yeni veriler sağlar. Erken hastalıkta, özellikle ayakta hastalarda antitrombotik tedavi, koagülopatiyi ve endotelial ilişkili hastalığı önleyebilir, ancak trombo-inflamatuar faz sırasında çok geç bir antitrombotik tedavi uygulaması gerekli koruyucu etkiyi sağlamayabilir. Bu hipotezin uygun prospektif randomize çalışmalarda test edilmesi gerekmektedir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemiştir.

**Finansan Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemiştir.

**Yazar Katkısı:** Tüm yazarlar makalenin hazırlanmasında eşit katkıda bulunmuştur.

**Etik Onay:** Araştırma protokolü, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 12/05/2020 tarih ve 712 sayı numarası ile incelenerek onaylanmıştır.

Yazarlar yayın ve araştırma etik kurallarını takip ettiğini beyan etmektedir.

### Kaynaklar

1. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):681-686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5
2. Zhang Y, Cao W, Jiang W, et al. Profile of natural anticoagulant, coagulant factor and anti-phospholipid antibody in critically ill COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(3):580-586. doi:10.1007/s11239-020-02182-9
3. Flumignan RL, Tinôco JDS, Pascoal PI, et al. Prophylactic anticoagulants for people hospitalised with COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev.*

2020;10(10):CD013739. Published 2020 Oct 2. doi:10.1002/14651858.CD013739

4. WHO, Considerations in adjusting public health and social measures in the context of COVID-19 Interim guidance 16 April 2020
5. Dobesh PP, Trujillo TC. Coagulopathy, Venous Thromboembolism, and Anticoagulation in Patients with COVID-19. *Pharmacotherapy.* 2020;40(11):1130-1151. doi:10.1002/phar.2465
6. Smadja DM, Guerin CL, Chocron R, et al. Angiotensin-2 as a marker of endothelial activation is a good predictor factor for intensive care unit admission of COVID-19 patients. *Angiogenesis.* 2020;23(4):611-620. doi:10.1007/s10456-020-09730-0
7. Philippe A, Chocron R, Gendron N, et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis.* 2021;24(3):505-517. doi:10.1007/s10456-020-09762-6
8. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Rev Rep.* 2020:1-5. DOI: 10.1007/s12011-020-09987-4.