



Case Report

Glioblastoma dengan *Deep Vein Thrombosis* pada pasien COVID-19: Sebuah Laporan Kasus

Dodik Tugasworo¹, Aditya Kurnianto¹, Retnaningsih¹, Yovita Andhitara¹, Rahmi Ardhini¹,
Dody Priambada², Daynuri³, Jethro Budiman³

¹Departemen Neurologi, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

²Departemen Bedah Saraf, RSUP Dr. Kariadi, Semarang

³Program Studi Ilmu Penyakit Saraf, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN:2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1A.468>

Diajukan: 27 Juli 2020
Diterima: 18 Agustus 2020

Afiliasi Penulis:
Departemen Neurologi,
RSUP Dr. Kariadi, Semarang

Korespondensi Penulis:
Dodik Tugasworo
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:
dodiktugasworo2020@gmail.com

Latar belakang : Glioblastoma (GBM) berhubungan dengan peningkatan hiperkoagulabilitas dan peningkatan risiko dari *venous thromboembolism* (VTE) (termasuk *Deep Vein Thrombosis* (DVT)). VTE merupakan komplikasi kardiovaskular atau respirasi yang sering ditemukan pada pasien-pasien yang di rawat inap karena COVID-19. Hubungan mengenai VTE pada kasus GBM dan COVID-19 belum pernah dibahas sebelumnya. Laporan kasus ini akan membahas tentang seorang wanita usia 55 tahun dengan GBM dan DVT dengan hasil PCR SARS-CoV-2 positif yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi.

Laporan kasus : Wanita 55 tahun datang ke rumah sakit dengan nyeri kepala dan nyeri serta bengkak pada tungkai kanan. Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan INR 0.92, D-Dimer kuantitatif 46540 ug/L, dan titer fibrinogen kuantitatif 234 mg/dL. Dari USG vena doppler tungkai kanan didapatkan gambaran DVT sepanjang vena tungkai kanan, pada pemeriksaan MRI kepala dan biopsi tumor sesuai dengan gambaran GBM, hasil pemeriksaan foto rontgen thoraks terjadi perburukan gambaran paru, serta pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 positif. Pembahasan: Pada pasien ini, kondisi GBM dapat menyebabkan adanya kondisi hiperkoagulabilitas akibat neoangiogenesis, mutase onkogenik, dan aktivitas kronik kaskadekoagulasi. Selain itu, infeksi dan inflamasi yang berat berkontribusi dalam berkembangnya DVT, seperti yang ditemukan pada pasien dengan COVID-19 yang parah. Pada pasien rawat inap dengan COVID-19, prevalensi DVT tinggi dan biasanya memiliki *outcome* yang buruk. Istilah COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC) digunakan untuk menggambarkan perubahan koagulasi pada pasien yang terinfeksi COVID.

Simpulan : Peningkatan risiko DVT pada pasien dengan glioblastoma dan infeksi COVID-19 disebabkan hiperkoagulabilitas dan koagulopati akibat sel tumor dan virus SARS-CoV-2.

Kata kunci : glioblastoma, DVT, COVID-19

Glioblastoma with Deep Vein Thrombosis in COVID-19 Patients : A Case Report

Abstract

Introduction : Glioblastoma (GBM) is associated with increased of hypercoagulability and the risk of venous thromboembolism (VTE) (include Deep Vein Thrombosis (DVT)). VTE is a cardiovascular or respiratory complication that is often found in patients with COVID-19. The relationship of VTE in GBM and COVID-19 has not been discussed before. This case report will discuss a 55-year-old woman with GBM and DVT with a positive SARS-CoV-2 treated at Dr. Kariadi Hospital.

Case presentation : A 55-year-old woman came to the hospital with cephalgia, pain and redness in the right leg. On laboratory examination, it was obtained INR 0.92, quantitative D-Dimer 46540 ug/L, and quantitative fibrinogen titer 234 mg/dL. Venous doppler USG of right leg showed the imaging of DVT along the venous system in right leg. Head MRI and tumor biopsy showed the imaging of GBM, on the chest X-ray examination showed the deterioration of the lung damage, and positive SARS-CoV-2 with PCR examination.

Discussion : GBM can cause hypercoagulability due to neoangiogenesis, oncogenic mutation, and chronic coagulation cascade activity. In addition, severe infection and inflammation contribute to the development of DVT, as found in patients with severe COVID-19. In hospitalized patients with COVID-19, the prevalence of DVT is high and usually has a poor outcome. The term COVID-19 associated coagulopathy (CAC) is used to describe changes in coagulation in patients infected with COVID-19.

Conclusion : Increased risk of DVT in GBM and COVID-19 is because of hypercoagulability and coagulopathy due to tumor cells and SARS-CoV-2 virus.

Keywords : glioblastoma, DVT, COVID-19

PENDAHULUAN

Glioblastoma (GBM) merupakan salah satu jenis glioma yang berkembang secara cepat, berasal dari sel-sel glia berbentuk *stellate* (astrofit dan oligodendrosit) yang merupakan jaringan penyokong dari sel-sel saraf sehat di otak. GBM memiliki insiden 2-3 per 100.000 orang dewasa pertahun, dan menyumbang 52% dari semua tumor otak primer. GBM merupakan tumor otak yang paling ganas, invasif, berkembang cepat, dan menyebar ke jaringan-jaringan sekitar otak. GBM memberikan tantangan terapi yang berat, karena *survival rate*-nya yang jarang melebihi 14 bulan setelah terdiagnosis, dan hanya 5% pasien yang bertahan hingga 5 tahun.^{1,2} GBM berhubungan dengan peningkatan hiperkoagulabilitas dan peningkatan risiko dari *venous thromboembolism* (VTE) dikarenakan sel-sel ganas mengaktifkan jalur sinyal yang penting untuk neoangiogenesis dan menyebabkan gangguan keseimbangan koagulasi, serta memicu aktivasi kronis kaskade koagulasi. *Deep Vein Thrombosis* (DVT) merupakan VTE yang terjadi pada pembuluh darah vena dalam.³

VTE merupakan komplikasi kardiovaskular atau respirasi yang sering ditemukan pada pasien-pasien yang di rawat inap karena COVID-19. Interaksi antara virus SARS-CoV-2 (virus penyebab COVID-19) dengan reseptor *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE-2) dapat menyebabkan terjadinya kerusakan endotel dan meningkatkan faktor *von willebrand* hingga 5 kali lipat. Selain proses infeksi itu sendiri; tirah baring total, ventilasi mekanik, dan kateterisasi vena juga dapat menjadi faktor-faktor lain yang berperan dalam peningkatan risiko trombotik pada pasien COVID-19.^{4,5}

Keadaan hiperkoagulabilitas ini berhubungan dengan peningkatan angka kematian dan penurunan angka kesembuhan akibat terjadinya *disseminated intravascular coagulation* (DIC) dan kegagalan organ.³

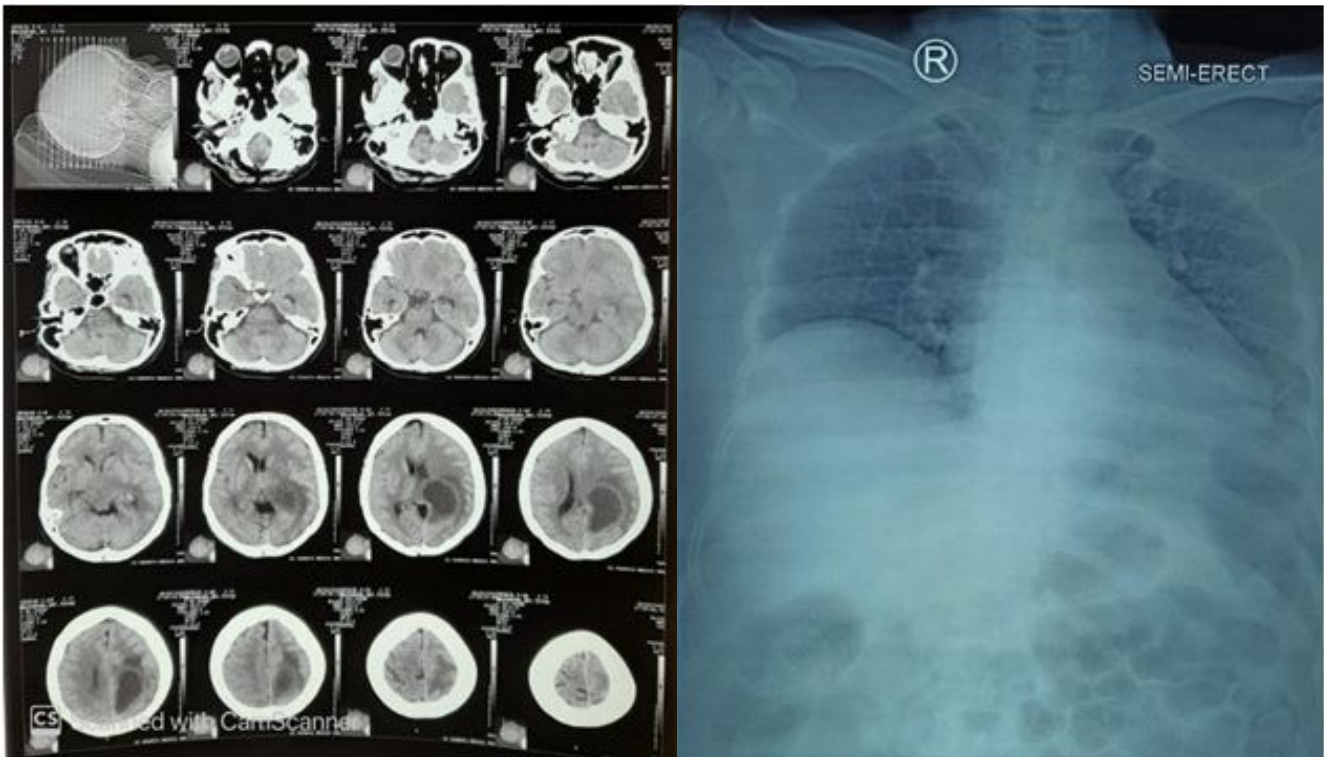
Hubungan mengenai tromboemboli vena pada kasus keganasan otak (GBM) dan infeksi COVID-19 belum pernah dibahas sebelumnya. Laporan kasus ini akan membahas tentang seorang wanita usia 55 tahun dengan GBM dan DVT dengan hasil swab nasofaring/PCR SARS-CoV-2 positif yang dirawat di RSUP Dr. Kariadi (RSDK).

LAPORAN KASUS

Seorang wanita berumur 55 tahun datang ke rumah sakit, dengan keluhan nyeri kepala (cekot-cekot pada seluruh kepala) kurang lebih 1 bulan sebelum masuk RSDK (SMRS). Keluhan berkurang dengan konsumsi obat penghilang nyeri namun memberat jika beraktivitas. Pasien mudah lupa dan linglung; keluhan lain seperti kelemahan anggota gerak, kejang, pandangan kabur, wajah perot, dan pelo di sangkal. Tiga minggu SMRS, pasien mengeluhkan nyeri kepala semakin memberat dan tidak membaik dengan minum obat dan mulai mengeluh kelemahan pada anggota gerak kanan; tungkai kanan bengkak, nyeri, panas, dan sulit digerakkan (tidak dapat melawan gravitasi); keluhan lain seperti bicara pelo dan mulut merot mulai muncul. Pasien kemudian dirawat inap di RS di Kendal selama 5 hari lalu dipulangkan. Saat di rumah, pasien sempat kejang (kelojotan) seluruh tubuh dengan mata melirik ke atas, durasi kejang selama 15 menit, setelah kejang pasien tidak sadar. Pasien kemudian dirawat di RS lalu dirujuk



Gambar 1. Gambaran klinis tungkai kanan



Gambar 2. CT scan kepala dan foto rontgen thoraks

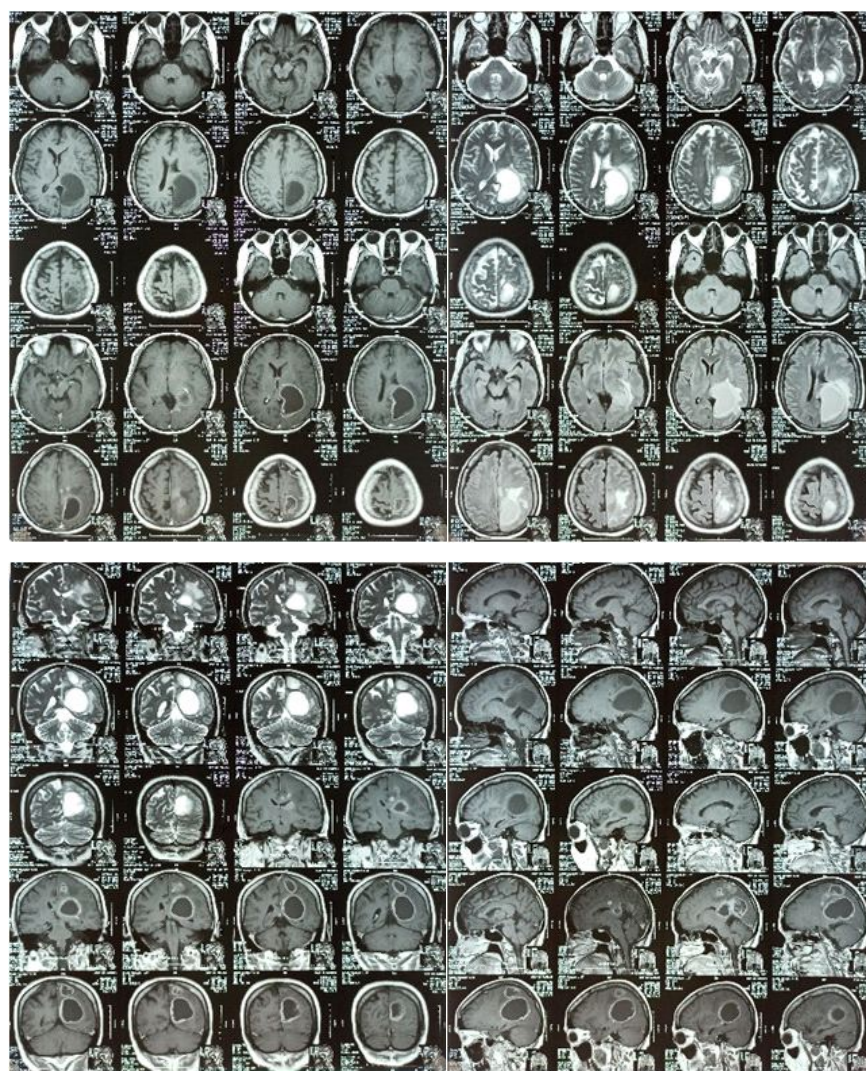
ke RSDK. Tidak ditemukan riwayat keluhan serupa sebelumnya maupun riwayat terkait penyakit neurologis dan kardiovaskular.

Pada pemeriksaan fisik ditemukan tekanan darah 120/80 mmHg, denyut nadi 92 kali/menit, laju pernapasan 20 kali/menit, suhu tubuh 36,6°C, dan berat badan 70 kg. Pada pemeriksaan neurologi ditemukan GCSE4M6V afasia motorik, visual analog scale (VAS) 3-4, terdapat afasia motorik, parese N. VII dan N. XII dekstrasentral, kelemahan motorik kanan dengan kekuatan motorik 222/555. Pemeriksaan status lokalis tungkai kanan didapatkan nyeri, bengkak, kemerahan,

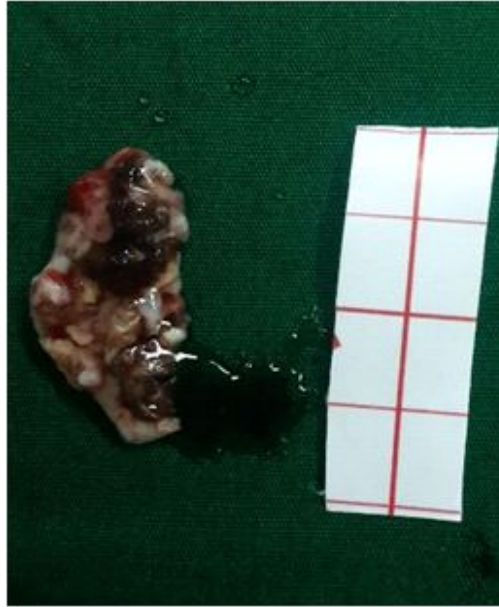
dan terdapat edema *pitting*. Pada pemeriksaan CT scan kepala dari RS Kendal didapatkan kesan lesi hipodens pada lobus parietal kiri disertai edema perifokal (ukuran antero posterior 4,9 cm x laterolateral 3,2 cm), dan hasil pemeriksaan foto rontgen thoraks didapatkan kesan kardiomegali dan pulmo tak tampak infiltrat (pemeriksaan foto thoraks ulang di RSDK didapatkan kesan yang sama). Pada pemeriksaan laboratorium didapatkan hipokalsemia (kalsium: 1.94 mg/dl), INR 0.92, D-Dimer kuantitatif 46540 ug/L (nilai normal: 0–500), dan titer fibrinogen/fibrinogen kuantitatif 234 mg/dL (nilai normal: 200–400).

TABEL 1
Pemeriksaan USG vena doppler tungkai kanan

Parameter	Ekstremitas inferior kanan	
	Sebelum kompresi (cm)	Sebelum kompresi (cm)
Vena femoraliskomunis	1,35	1,09
Vena femoralisproksimal	0,79	0,73
Vena femoralis media	0,67	0,62
Vena femoralis distal	1,29	1,15
Vena poplitea	0,77	0,56
Vena tibialis anterior proksimal	0,29	0,22
Vena tibialis anterior distal	0,17	0,01
Vena tibialis posterior proksimal	0,27	0,211
Vena tibialis posterior distal	0,19	0,12



Gambar 3. MRI kepala dengan kontras



Gambar 4. Hasil operasi kraniotomi



Gambar 5. Evaluasi foto rontgen thoraks

Pasien diberikan infus ringer laktat 20 tetes per menit, injeksi dexametason 10 mg/8 jam secara intravena (IV), injeksi ranitidin 50 mg/12 jam IV, injeksi fenitoin 200 mg/24 jam IV, dan vitamin B1B6B12 1tab/8jam per oral (PO).

Pemeriksaan USG vena doppler tungkai kanan mendapatkan gambaran DVT pada vena femoraliskomunis kanan hingga vena tibialis anterior proksimal kanan dan vena tibialis posteriordistal kanan, tak tampak trombus pada distal vena tibialis anterior kanan, pembengkakan jaringan lunak pada regio *femur-cruris-pedis* kanan. Perawatan selanjutnya diprogramkan untuk dilakukan trombektomi untuk kelainan DVT. Pasien juga diprogram untuk dilakukan pemeriksaan

MRI kepala kontras untuk penatalaksanaan kraniotomi guna menurunkan tekanan intrakranial.

Hasil MRI kepala dengan kontras didapatkan *multiple heterogenous rim enhancement lesions* pada white grey matter lobus parieto-oksipital (ukuran AP 6.0 X CC 4.8 X LL 3.8 cm) yang menyebabkan edema vasogenik sekitar lesi dan efek massa berupa penyesakan-penyempitan ventrikel lateral kiri dan cenderung gambaran metastasis parenkimotak. Sebagian lesi tampak sebagai *peripheral intratumoral hemorrhage*. Tampak tanda peningkatan tekanan intrakranial. Sesuai hasil pemeriksaan MRI kepala kontras ini, pemberian antikoagulan ditunda karena terdapat perdarahan intratumoral. Pasien diprogramkan untuk dilakukan

sidik onkologi. Hasil sidik onkologi didapatkan gambaran keganasan pada lobus parieto oksipital kiri dan lobus oksipital kiri. Pasien tersebut dikonsulkan bedah saraf untuk tindakan insisi biopsi dan persiapan untuk kemoterapi terhadap pasien tersebut.

Operasi kraniotomi pada pasien didapatkan pungsi cairan kekuningan ±50 cc dan tampak kapsul tumor warna putih keabuan dengan massa tumor warna putih keabuan. Pasca operasi, pasien masuk dalam ruangan biasa dengan keadaan baik. Hasil pemeriksaan patologi anatomi (PA) dari biopsi tumor menunjukkan gambaran GBM.

Diagnosis pasien berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang (CT scan kepala, MRI kepala, pemeriksaan PA, dan USG vena doppler tungkai kanan) adalah glioblastoma dan DVT. Tiga hari setelah operasi, kondisi pasien mulai mengalami perburukan disertai dengan demam dan sesak. Pasien dilakukan pemeriksaan foto rontgen thoraks ulang dan didapatkan kesan bronkopneumonia dan dilakukan pemeriksaan analisa gas darah dan didapatkan kesan alkalosis respiratorik. Kondisi pasien semakin menurun dan pasien meninggal. Pasien dicurigai COVID-19 karena proses perburukan terjadi cepat dan sesuai dengan gejala COVID-19. Pemeriksaan swab nasofaring dengan pemeriksaan PCR SARS-CoV-2 didapatkan hasil positif.

DISKUSI

Pasien ini memiliki gambaran klinis yang sesuai dengan GBM primer, yaitu onset baru dan progresivitas yang

cepat (1 bulan), usia 55 tahun, dan tidak adanya riwayat perkembangan penyakit yang kronis progresif. Nyeri kepala merupakan gejala klinis paling dominan yang dirasakan oleh pasien sebelum adanya gejala-gejala fokal yang baru muncul 1 minggu kemudian yaitu hemiparesis, paresis nervus VII dan XII, linglung, mudah lupa, afasia motoric, dan kejang. Kejang kemungkinan disebabkan karena peningkatan tekanan intrakranial. Pasien juga didapatkan kondisi tungkai kanan bengkak, nyeri, panas, sulit digerakkan, dan tidak dapat melawan gravitasi. Berdasarkan kriteria Wells, sejak awal pasien ini memiliki risiko tinggi DVT (skor: 6), kemudian terjadi peningkatan risiko saat terjadi hemiparesis. Selain kriteria Wells, kadar D-Dimer juga memiliki sensitivitas yang tinggi (75-100%) dengan spesifisitas yang rendah (26-83%) dalam mendiagnosis DVT. D-Dimer merupakan produk degradasi fibrin yang dominan, yang dihasilkan oleh respon fibrinolitik terhadap pembentukan trombus di tubuh.⁷

Pada pasien ini didapatkan DVT pada bagian proksimal ekstremitas bawah. Penelitian yang dilakukan oleh Ren dkk. pada tahun 2020, ditemukan bahwa mayoritas trombus yang terdeteksi di bagian distal dari ekstremitas bawah, sementara hanya 10,4% pada vena profunda bagian proksimal.⁴ Insiden DVT proksimal yang rendah dapat dikaitkan dengan *low molecular weight heparin* (LMWH) sebagai antikoagulan profilaksis selama rawat inap. Meskipun risiko emboli paru yang disebabkan oleh DVT distal lebih rendah daripada DVT proksimal, literatur juga menunjukkan bahwa sebagian besar trombus yang berasal dari betis cenderung menyebar ke atas. Oleh karena itu, relevansi klinis DVT

TABEL 2
Kriteria Wells untuk Prediksi DVT^a

Karakteristik klinik	Skor	Skor pada pasien
Keganasan aktif (pasien menerima terapi keganasan dalam 6 bulan sebelumnya atau saat ini menerima terapi paliatif)	1	1
Paralisis, paresis, imobilisasi pada anggota gerak bawah	1	-
Terbaring di tempat tidur ≥3 hari, atau operasi mayor dalam 12 minggu sebelumnya yang memerlukan anestesi umum atau lokal	1	1
Nyeri terlokalisasi sepanjang distribusi vena profunda	1	1
Pembengkakan seluruh ekstremitas bawah	1	1
Pembengkakan pada betis ≥ 3 cm pada sisi asimtomatik (diukur 10 cm dari tuberositas tibia)	1	1
Edema <i>pitting</i> pada kaki yang bergejala	1	1
Terdapat vena superfisial kolateral (non-varicose)	1	-
Sebelumnya terdokumenasi DVT	1	-
Diagnosis alternatif setidaknya sama dengan DVT	-2	-

*: terdapat pada pasien ini

distal tidak boleh diabaikan.^{4,7}

Pada pasien ini, kondisi GBM dapat menyebabkan adanya kondisi hiperkoagulabilitas akibat neoangiogenesis dan mutasi onkogenik. Mekanisme hemostatik diaktifkan oleh sel-sel kanker yang menyimpan mutasi onkogenik yang memiliki sifat sesuai dengan sub tipe molekul tumor. Penanda aktivasi koagulasi, seperti produk degradasi fibrin yang saling terkait (D-dimer), fragmen protrombin 1+2 (PF 1+2), kompleks thombin-antithrombin (TAT), faktor von Willebrand (vWF), sirkulasi mikropartikel prokoagulan, dan manifestasi pembentukan trombosit juga dikaitkan dengan prognosis tumor. Peran genetik yang menargetkan TF, trombin, faktor VII, dan PAR (*protease-activated receptor*) telah berhasil digunakan sebagai modulator patogenesis dan perkembangan tumor, menunjukkan bahwa disregulasi sistem hemostatik dapat mempengaruhi lingkungan mikro tumor dalam berbagai cara.⁹ Selain itu, sel-sel tumor dapat secara langsung memicu aktivasi kronis kaskade koagulasi, menghasilkan molekul prokoagulan tingkat tinggi yang terus dikonsumsi dan diregenerasi. Molekul-molekul ini seperti faktor jaringan (TF), berkontribusi besar untuk mempertahankan keadaan hiperkoagulabilitas pro-trombotik, dikorelasikan dengan peningkatan angiogenesis, dan peningkatan regulasi faktor pertumbuhan endotel vaskular proangiogenik (VEGF).³ Abnormalitas dalam parameter hemostatik diamati pada 50% pasien keganasan dan 95% pasien dengan metastasis, dan diyakini bahwa 10–20% pasien dengan keganasan memiliki setidaknya 1 episode tromboemboli sepanjang perjalanan penyakit mereka. Kelainan ini menyebabkan ketidakseimbangan yang kuat antara aktivitas koagulasi dan antikoagulan, yang menciptakan keadaan hiperkoagulabilitas yang dipicu oleh tumor, sehingga pasien lebih rentan terhadap gangguan trombotik.³

Infeksi dan inflamasi yang berat dapat berkontribusi dalam berkembangnya DVT, seperti pada pasien dengan COVID-19 yang parah.³ Pada pasien rawat inap dengan COVID-19, prevalensi DVT tinggi dan biasanya memiliki keluaran yang buruk.¹⁰ Istilah COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC) digunakan untuk menggambarkan perubahan koagulasi pada pasien yang terinfeksi. Virus SARS-CoV-2 sejauh ini diteliti tidak memiliki efek prokoagulasi intrinsik, namun adanya abnormalitas proses koagulasi kemungkinan besar disebabkan oleh respon inflamasi profunda. CAC di awal proses infeksi biasanya tidak memenuhi kriteria koagulopati klinis dimana akan ditemukan gangguan kemampuan pembentukan bekuan saat perdarahan. Peningkatan substrat prothrombin mungkin diimbangi baik oleh peningkatan pembentukan thrombin serta peningkatan fibrinolisis. Dari sebuah penelitian terhadap 99 pasien pertama yang dirawat di Wuhan, ditemukan data dasar yaitu 6% di antaranya memiliki peningkatan

activated partial thromboplastin time (aPTT), 5% mengalami peningkatan *prothrombin* (PT), 36% peningkatan D-Dimer, peningkatan fibrinogen, dan peningkatan biomarker inflamasi termasuk interleukin-6 (IL-6) dan CRP. Di antara pasien yang memerlukan perawatan ICU, 26% di antaranya memiliki D-Dimer yang tinggi. Faktor-faktor yang berhubungan dengan mortalitas yaitu peningkatan D-Dimer >1,0 µg/mL saat dibawa ke RS, peningkatan PT, peningkatan IL-6 dan biomarker inflamasi yang lain, peningkatan kadar troponin, dan adanya komorbiditas seperti keganasan, paska pembedahan, usia tua, hipertensi, diabetes, dan penyakit jantung koroner.¹¹⁻¹³

Mekanisme terjadinya trombus pada COVID-19 juga dipengaruhi oleh peningkatan produksi faktor jaringan dan amplifikasi kaskade koagulasi, yang menghasilkan peningkatan produksi trombin dan fibrin. Penelitian yang dilakukan oleh Price LC dkk. pada tahun 2020 menggambarkan tromboelastografi pada pasien dengan COVID-19 yang menunjukkan pembentukan gumpalan sangat cepat dan juga tahan terhadap penghancuran.¹³ Deposisi komponen sistem pelengkap seperti C5b-9 pada pembuluh COVID-19 yang rusak menunjukkan bahwa ini mungkin merupakan mekanisme pro-trombotik yang penting karena telah diamati dalam kondisi lain yang terkait dengan mikrotrombosis seperti sindrom anti-fosfolipid. Selain itu, perangkap ekstra seluler neutrofil (NET) juga telah diamati dalam pembuluh di spesimen otopsi pasien dengan COVID-19. Kondisi ini terkait dengan sirkulasi bebas DNA dan histon tingkat tinggi, yang dapat mengaktifkan jalur pro-trombotik yang mengarah pada peningkatan produksi trombin. Selain ACE2 dimediasi oleh masuknya virus SARS-CoV-2, laporan terbaru tentang afinitas protein lonjakan dari SARS-CoV-2 dan CD147, membran glikoprotein, matriks metalloproteinase, dan matriks ekstraseluler yang diekspresikan pada berbagai garis sel hematopoietik menunjukkan mekanisme berpotensi untuk membentuk trombus dan inflamasi sirkulasi arteri serta vena. Akhirnya, hipoksemia berat yang sering diamati adalah pendorong vasokonstriksi, inflamasi, dan trombosis. Hipoksemia akan menghasilkan aktivasi faktor yang diinduksi hipoksia (HIF), yang pada gilirannya akan mengaktifkan sitokin, faktor jaringan dan PAI-1.¹¹⁻¹³

Terapi pada pasien ini meliputi terapi farmakologis, operasi trombektomi pada DVT, dan operasi kraniotomi dilanjutkan dengan kemoterapi untuk kasus GBM. Pemberian antikoagulan ditunda karena terdapat perdarahan intratumoral.

SIMPULAN

Peningkatan risiko DVT pada pasien dengan glioblastoma dan infeksi COVID-19 disebabkan oleh hiperkoagulabilitas akibat neoangiogenesis, mutase

onkogenik, dan aktivitas kronik kaskade koagulasi oleh sel tumor dan koagulopati akibat inflamasi berat dari COVID-19/ COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC).

DAFTAR PUSTAKA

1. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(1):3-9.
2. Silantsev AS, Falzone L, Libra M, Gurina OL, Kardashova KS, Nikolouzakis TK, *et al*. Current and Future Trends on Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma: From Molecular Biology to Proteomics. *Cells*. 2019;8(8):863.
3. Navone SE, Guarnaccia L, Locatelli M, Rampini P, Caroli M, La Verde N, *et al*. Significance and Prognostic Value of the Coagulation Profile in Patients with Glioblastoma: Implications for Personalized Therapy. *World Neurosurg*. 2019;121:621-9.
4. Ren B, Yan F, Deng Z, Zhang S, Xiao L, Wu M, *et al*. Extremely High Incidence of Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in 48 Patients with Severe COVID-19 in Wuhan. *Circulation*. 2020;142(2):181-183.
5. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. *J Vasc Surg*. 2020;(20):31157-5.
6. Pinggera D, Kerschbaumer J, Innerhofer N, Woehrer A, Freyschlag CF, Thomé C. Disseminated Intravascular Coagulation in Secondary Glioblastoma due to Excessive Intraoperative Bleeding: Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;90:702.e7-11.
7. Stone J, Hangge P, Albadawi H, Wallace A, Shamoun F, Knuttien MG, *et al*. Deep vein thrombosis: Pathogenesis, diagnosis, and medical management. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7(Suppl 3):S276-84.
8. Modi S, Deisler R, Gozel K, Reicks P, Irwin E, Brunsvold M, *et al*. Wells criteria for DVT is a reliable clinical tool to assess the risk of deep venous thrombosis in trauma. *World J Emerg Surg*. 2016;11:24.
9. Mandoj C, Tomao L, Conti L. Coagulation in Brain Tumors: Biological Basis and Clinical Implications. *Front Neurol*. 2019;10(181):1-7.
10. Zhang L, Feng X, Zhang D, Jiang C, Mei H, Wang J, *et al*. Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: Prevalence, Risk Factors, and Outcome. *Circulation*. 2020;142(2):114-28.
11. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.
12. Divani AA, Andalib S, Napoli M Di, Lattanzi S, Hussain MS, Biller J, *et al*. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(8):1-12.
13. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! *Eur Respir J*. 2020.