



Original Article

Analisis Fibrinogen dan D-Dimer pada Pasien Covid-19 Rawat Inap

Aditya Sri Listyoko, Susanthi Djajalaksana, Yani Jane Sugiri

SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya / RS Dr. Saiful Anwar

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v8i2.549>

Diajukan: 25 Januari 2021
Diterima: 26 April 2021

Afiliasi Penulis:
SMF Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi
Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya –
RS Dr Saiful Anwar

Korespondensi Penulis:
Aditya Sri Listyoko
Jl. Jaksa Agung Suprpto no 2 Malang,
Jawa Timur, 65111,
Indonesia

E-mail:
adityalistyoko@ub.ac.id

Latar belakang : Hiperkoagulopati merupakan salah satu komplikasi pada COVID-19. Mekanisme koagulopati pada COVID-19 masih belum diketahui secara pasti, dimana salah satunya adalah peningkatan fibrinogen bebas dalam darah yang merupakan salah satu mekanisme penyebab koagulopati pada COVID-19. Tujuan penelitian ini adalah menganalisis faktor koagulopati pada pasien COVID-19 yang dirawat di rumah sakit dan hubungannya dengan derajat oksigenasi.

Metode : Kami melakukan analisis observasional, *cross sectional* pada 25 pasien terkonfirmasi COVID-19 di RS Dr. Saiful Anwar Malang dari April – Juni 2020. *Mann Whitney* dipergunakan untuk menilai hubungan faktor-faktor koagulasi seperti fibrinogen, D-dimer, trombosit dan hubungannya dengan tingkat keparahan penyakit. Korelasi *Pearson* dipergunakan untuk menilai korelasi faktor koagulasi dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂.

Hasil : Subjek terdiri dari 12 pasien (48%) pada kelompok ringan–sedang dan 13 pasien (52%) pada kelompok berat. Penelitian ini didapatkan peningkatan faktor koagulasi yang dinilai dari kadar D-dimer dan fibrinogen pada kedua kelompok baik kelompok ringan–sedang maupun kelompok berat, dengan rerata masing-masing untuk D-dimer dan fibrinogen 1,30 mg/L (0,43 mg/L – 4,08 mg/L) dan 399,73 mg/dL (235,10 mg/dL – 529 mg/dL) serta pada kelompok berat didapatkan masing-masing rerata 11,42 mg/L (0,34 mg/L – 66,30 mg/L) dan 444,31 mg/dL (284,7 mg/dL – 543,0 mg/dL). Analisis statistik menunjukkan D-dimer berkaitan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,039$) dan fibrinogen berkorelasi terbalik dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂ ($p=0,019$; *Pearson correlation* = -4,67).

Simpulan : D-dimer berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 rawat inap, sedangkan peningkatan kadar fibrinogen berkorelasi terbalik dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂.

Kata kunci : COVID-19, D-dimer, Fibrinogen Koagulopati

Analysis Fibrinogen and D-Dimer in Hospitalized Covid-19 Patients

Abstract

Background : Hipercoagulable state is a one complication of COVID-19. The exact mechanism are still unclear, however hyperfibrinogenemia is considered one of the mechanisms for COVID-19 coagulopathy. Objective of the study was to analyze the parameters of coagulation factors of COVID-19 patients and its correlation with degree of oxygenation

Methods : We conducted an observational analytic, cross sectional, including 25 laboratory-confirmed COVID-19 patients in Dr. Saiful Anwar General Hospital, Malang, Indonesia from April–Juni 2020. Mann whitney performed to determine association coagulation factors like fibrinogen, D-dimer, thrombocyte to disease severity. Pearson correlation performed to determine coagulation factors to degree of oxygenation measured by PaO₂/FiO₂.

Results : Subjects consisted of 12 patients (48%) in the mild-moderate group and 13 patients (52%) in severe group. This study revealed that D-dimer and fibrinogen increase in both of mild-moderate and severe group with mean value 1.30 mg/L (0.43 mg/L – 4.08 mg/L) and 399.73 mg/Dl (235.10 mg/Dl – 529 mg/Dl) respectively vs 11.42 mg/L (0.34 mg/L – 66.30 mg/L) and 444.31 mg/Dl (284.7 mg/Dl – 543.0 mg/Dl) respectively. Statistical analysis revealed that D-dimer associated with disease severity ($p=0.039$) and fibrinogen was inversely correlated with degree of oxygenation measured by PaO₂/FiO₂ ratio with moderate correlation strength ($p=0.019$; Pearson correlation = -4.67).

Conclusion : D-dimer associated with disease severity in COVID-19 hospitalized patients, while increasing of fibrinogen inversely correlated with degree of oxygenation measured by PaO₂/FiO₂ ratio.

Keywords : Coagulation ,COVID-19, D-dimer, Fibrinogen

PENDAHULUAN

Pada 31 Desember 2019 ditemukan kasus pneumonia yang tidak diketahui penyebabnya di Wuhan, Hubei, China dan pada tanggal 7 Januari 2020 otoritas China mengidentifikasi penyebabnya adalah tipe baru dari Coronavirus.¹ Secara global prevalensi kasus COVID-19 semakin meningkat dimana per tanggal 28 Maret 2021 data di Indonesia didapatkan 1.496.085 kasus terkonfirmasi dengan tingkat mortalitas 2,7%.² Data di Jawa Timur per tanggal 29 Maret 2021 didapatkan 138.966 kasus konfirmasi dengan kematian 9854 jiwa³ sedangkan di Kota Malang per 29 Maret 2021 didapatkan 6187 kasus konfirmasi dengan 566 kasus meninggal.³

Pada fase awal SARS-CoV-2 akan berikatan dengan sel targetnya antara lain sel epitel nasal, bronkial dan *pneumocyte* melalui *protein spike* (S) yang terikat pada reseptor *Angiotensin Converting Enzyme 2* (ACE2) dimana reseptor ini sangat melimpah pada permukaan sel *pneumocyte* tipe 2 alveolar.⁴ Inflamasi menjadi dasar pathogenesis COVID-19, dimana SARS-CoV-2 menginfeksi sel endothel kapiler pulmoner yang memicu respon inflamasi yang mengawali masuknya neutrofil dan monosit. Kerusakan barier endothel, disfungsi transport oksigen dari alveolar-kapiler, dan gangguan pada kapasitas difusi oksigen merupakan karakteristik gambaran COVID-19.⁵ Interaksi antara inflamasi dan koagulasi – thromboinflamasi – telah dideskripsikan dengan baik pada COVID-19. Infeksi COVID-19 berhubungan dengan abnormalitas faktor koagulasi seperti peningkatan faktor pro-koagulan termasuk fibrinogen dan D-dimer dikaitkan dengan tingkat mortalitas yang lebih tinggi.⁶ Pasien COVID-19 dengan

kondisi kritis mengalami hiperkoagulasi. Meskipun belum ada data epidemiologi terpublikasi yang dapat dijadikan rujukan tentang komplikasi tromboemboli, berbagai pengalaman klinis menyatakan terdapatnya kejadian tromboemboli pada COVID-19. Berbagai laporan kasus menyatakan kejadian thrombosis seperti kejadian *Deep Vein Thrombosis* (DVT),⁷ infark akut pada cerebral,⁸ studi *post mortem* yang didapatkan adanya DVT dan emboli paru.⁹ Pemantauan kondisi tersebut juga didukung oleh berbagai temuan pada pasien COVID-19 rawat inap didapatkan peningkatan D-dimer dan fibrinogen.¹⁰ Studi ini menilai faktor koagulasi pada pasien COVID yang dilakukan rawat inap serta korelasi dengan derajat oksigenasi yang didapatkan dari penilaian analisis gas darah.

METODE

Desain penelitian ini adalah analitik observasional dengan pendekatan potong lintang (*cross-sectional*). Penelitian dilaksanakan di RS Dr. Saiful Anwar Malang pada bulan April sampai Juli 2020 dengan menggunakan data sekunder dari rekam medis pasien yang dirawat di ruang COVID non intensif maupun intensif. Penelitian merupakan bagian penelitian berdasarkan etik penelitian dengan nomer: 400/116/K.3/302/2020 dengan judul Karakteristik Klinik *Coronavirus Disease* di Ruang Pinere RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Kriteria inklusi adalah seluruh pasien dewasa berusia lebih dari 18 tahun, pasien terkonfirmasi COVID-19 baik melalui metode pemeriksaan Tes Cepat Molekuler (TCM) SARS-CoV-2 menggunakan metode GeneXpert® SARS-CoV-2 ataupun yang menggunakan metode *real-time Polymerase*

Chain Reaction (rt-PCR) yang dirawat di Ruang COVID RSUDDr.Saiful Anwar Malang.

Tingkat derajat keparahan penyakit dikelompokkan menjadi ringan-sedang, dan berat dimana "Gejala Ringan" mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$, batuk, nyeri tenggorokan, hidung tersumbat, dan malaise, tanpa gejala pneumonia; "gejala sedang" mencakup gejala ringan ditambah sesak napas; dan "gejala berat" mencakup demam $>38^{\circ}\text{C}$ yang menetap ditambah gejala ISPA berat atau pneumonia (mencakup frekuensi napas >30 x/menit, distress pernapasan berat, atau saturasi oksigen $<90\%$ pada udara kamar). Pasien dengan kondisi *critically ill* mencakup kondisi syok, *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* (MODS), *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) dan gagal napas dikelompokkan ke dalam kategori berat.¹¹

Pemeriksaan parameter laboratorium dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RS. Dr. Saiful Anwar Malang dimana nilai normal D-dimer $<0,5$ mg/L dan

fibrinogen $<397,9$ mg/dL. Analisis statistik menggunakan *Chi-Square*, *Mann Whitney* atau *independent t test* dan korelasi *Pearson* untuk menilai korelasi antara variabel. Semua analisis statistik dikerjakan dengan menggunakan program SPSS versi 16.0.

HASIL

Subjek terdiri dari total 25 pasien terkonfirmasi COVID-19 terbagi menjadi 12 subjek (48%) kelompok ringan-sedang dan 13 subjek berat (52%). Karakteristik demografis dan gejala klinis diperlihatkan pada Tabel 1, dimana usia dengan *cut-off* 60 tahun dan gejala sesak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,035$ dan $p=0,019$).

Penilaian dari parameter laboratorium ditunjukkan pada tabel 2 dimana penelitian kami menunjukkan bahwa peningkatan leukosit berhubungan

TABEL 1
Karakteristik Subjek

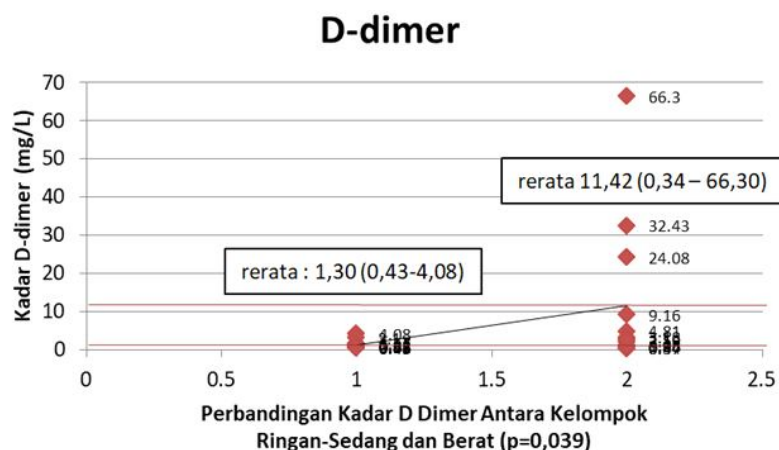
Parameter	Ringan Sedang (n=12)	Berat (n=13)	p Value
Jenis kelamin			0,320
Laki-laki	5 (41,67%)	8 (61,54%)	
Perempuan	7 (58,33%)	5 (38,46%)	
Usia			0,035
≥ 60 tahun	1 (8,33%)	6 (46,15%)	
< 60 tahun	11 (91,67%)	7 (53,85%)	
Demam			0,238
Ada	9 (75%)	12 (92,31%)	
Tidak Ada	3 (25%)	1 (7,69%)	
Batuk			0,548
Ada	9 (75%)	11 (84,62%)	
Tidak Ada	3 (25%)	2 (15,38%)	
Sesak			0,019
Ada	6 (50%)	12 (92,31%)	
Tidak Ada	6 (50%)	1 (7,69%)	
Produksi sputum			0,748
Ada	3 (25%)	4 (30,77%)	
Tidak Ada	9 (75%)	9 (69,23%)	
Penurunan kesadaran atau hemiparese			0,588
Ada	1 (8,33%)	2 (15,38%)	
Tidak Ada	11 (91,67%)	11 (84,62%)	

Data ditampilkan dalam n (%); uji statistik dengan *Chi Square*

TABEL 2
Parameter Laboratorium

Parameter	Ringan Sedang (n=12)	Berat (n=13)	p Value
Hb (g/dL)	12,59 (8,4 – 15,0)	14,4 (11,4 – 17,50)	0,034
Leukosit (/μL)	8210,83 (3900 – 12600)	12231,54 (5080 – 27280)	0,05
Neutrofil (/μL)	6137,83 (2117,70 – 9507,08)	10785,03 (3478,64 – 26502,40)	0,022
Limfosit (/μL)	1431,83 (628,0 – 2609,50)	929,66 (526,75 – 1540)	0,017
Monosit (/μL)	659,78 (290,25 – 1152,8)	505,59 (152,4 – 1408,33)	0,073
Trombosit (/μL)	335.833,33 (166.000 – 766.000)	234.846,15 (128.000 – 471.000)	0,073
SGOT (U/L)	51,5 (17 – 106)	66,38 (30 – 113)	0,128
SGPT (U/L)	46,33 (9 – 86)	54,54 (16 – 130)	0,605
P/F rasio	238,13 (72,5 – 592,85)	100,71 (48,3 – 202,86)	0,008
D-dimer (mg/L)	1,30 (0,43 – 4,08)	11,42 (0,34 – 66,30)	0,039
Fibrinogen (mg/dL)	399,73 (235,10 – 529)	444,31 (284,7 – 543,0)	0,193
Trombosit <142.000 /μL (batas bawah nilai normal lab RSSA)	1 (8,33%)	2 (15,38%)	0,588
D-dimer > 0,5 mg/L (batas atas nilai normal lab RSSA)	11 (91,67%)	11 (84,61%)	0,588
Fibrinogen > 397,9 mg/dL (batas atas nilai normal lab RSSA)	7 (58,33%)	10 (76,92%)	0,319

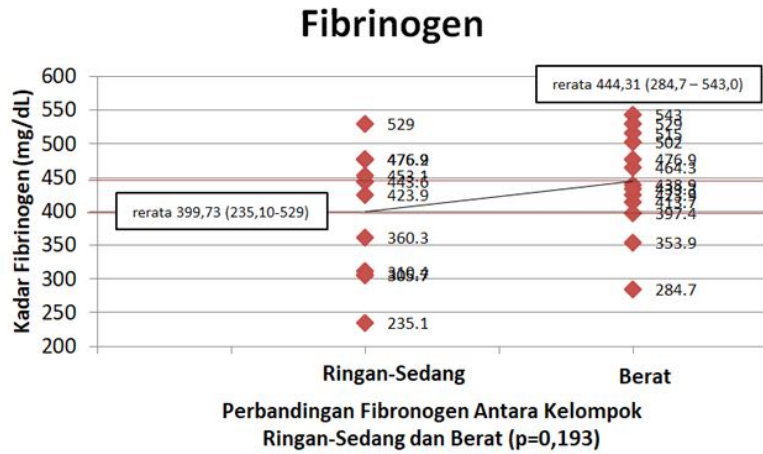
Data ditampilkan dalam rerata (nilai terendah – nilai tertinggi) atau n (%); uji statistik dengan *independent t test* atau *Mann Whitney*



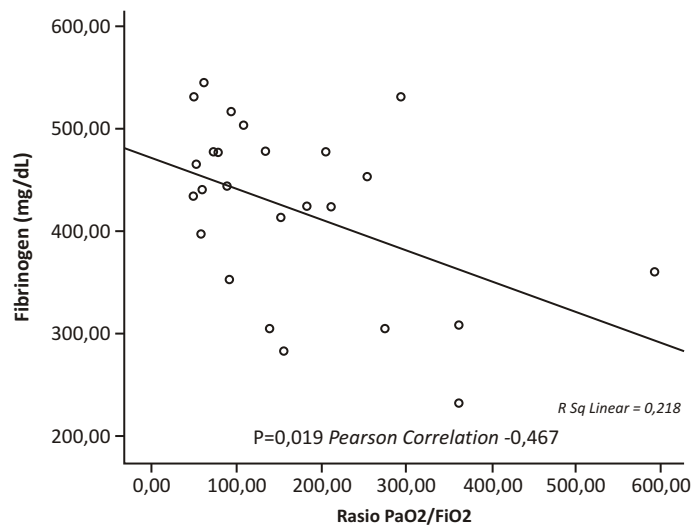
Gambar 1. Perbandingan Kadar D-dimer Kelompok Ringan–Sedang dan Berat

dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,05$). Hitung jenis leukosit didapatkan peningkatan kadar neutrofil dan penurunan kadar limfosit yang berhubungan dengan derajat keparahan penyakit (masing masing $p=0,022$ dan $p=0,017$). Trombositopenia (*cut-off* <142.000 /μL) tidak berhubungan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,588$).

D-dimer didapatkan peningkatan pada kedua kelompok (Gambar 1), dimana pada kelompok ringan–sedang didapatkan peningkatan di atas batas normal (*cut-off* 0,5 mg/L) sebanyak 11 pasien (91,67%) dengan nilai rerata 1,3 mg/L dan pada kelompok berat didapatkan peningkatan di atas normal sebanyak 11 pasien (84,61%) dengan nilai rerata 11,42 mg/L.



Gambar 2. Perbandingan Kadar Fibrinogen Kelompok Ringan–Sedang dan Berat



Gambar 3. Korelasi Fibrinogen dengan Derajat Oksigenasi dinilai dari PaO₂/FiO₂ ($p=0,019$, Pearson correlation $-0,467$)

Peningkatan D-dimer berhubungan dengan derajat keparahan penyakit ($p=0,039$). Fibrinogen (Gambar 2; *cut-off* 397,9 mg/dL) didapatkan lebih meningkat pada kelompok berat sebanyak 10 pasien (76,92%) walaupun analisis statistik tidak berhubungan signifikan dengan derajat keparahan penyakit, tetapi fibrinogen (gambar 3) berkorelasi dengan derajat penurunan oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂ ($p=0,019$, Pearson correlation $-0,467$).

PEMBAHASAN

Komplikasi dari suatu infeksi pada kondisi *critically ill* adalah aktivasi koagulasi sistemik dan respon inflamasi yang penting untuk pertahanan tubuh *host*, tetapi di satu sisi dapat menyebabkan *Disseminated Intravascular*

Coagulation (DIC).¹² DIC ini merupakan sindroma dapatan yang ditandai dengan aktivasi koagulasi intravaskuler dimana kondisi ini dapat timbul dari berbagai sebab serta menyebabkan kerusakan pada mikrovaskulatur dan menyebabkan disfungsi organ.¹³ COVID-19 *associated coagulopathy* (CAC) dipergunakan untuk mendeskripsikan perubahan koagulasi pada pasien yang terinfeksi SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 sendiri tidak memiliki pro-koagulan intrinsik, walaupun hal ini memerlukan pembuktian lebih lanjut. Abnormalitas berbagai parameter faktor koagulasi pada pasien COVID-19 menunjukkan adanya kemungkinan respon inflamasi tahap lanjut.⁹

Studi kami menunjukkan baik pada kondisi penyakit ringan–sedang dan kelompok berat menunjukkan peningkatan faktor koagulasi yaitu

D-dimer dan fibrinogen, dimana rerata peningkatan D-dimer ini berhubungan dengan derajat keparahan penyakit sedangkan fibrinogen lebih meningkat pada kelompok yang berat. Studi kami sejalan dengan studi Ranucci dkk. yang menilai pada pasien pneumonia COVID-19 dengan ARDS dimana pada *baseline* penelitian didapatkan peningkatan D-dimer, hiperfibrinogenemia, *clot strength* (CS), *platelet contribution to clot strength* (PCS) dan *fibrinogen contribution to clot strength* (FCS). Studi Ranucci dkk. juga menilai penurunan kadar fibrinogen dan D-dimer serta CS, PCS dan FCS setelah pemberian thromboprolifaksis.¹⁴ Studi lain Guan dkk. juga menyatakan didapatkan peningkatan D-dimer $\geq 0,5$ mg/L pada kelompok *non-severe* 43,2% vs *severe* 59,6%.¹⁵ Studi Tang dkk. Menunjukkan kelainan hasil koagulasi yang ditandai peningkatan D-dimer, *Fibrin degradation product* (FDP) pada kelompok *non-survivor* COVID-19 dimana angka keseluruhan kematian sebesar 11,5% dan juga didapatkan pemanjangan *prothrombin time* (PT) dan *activated partial thromboplastin time* (a-PTT). Studi Tang dkk. juga menilai pada kelompok *non-survivor* didapatkan memenuhi kriteria DIC berdasarkan kriteria diagnosis *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (ISTH) selama masa perawatan (71,4% *non-survivor* vs 0,6% *survivor*).¹⁶

Pada studi kami, fibrinogen didapatkan lebih meningkat pada kelompok berat dan kadar fibrinogen berkorelasi dengan rendahnya derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂. Peningkatan kadar fibrinogen ini berhubungan dengan respon hiperinflamasi yang terjadi pada COVID-19. Peningkatan fibrinogen merupakan bagian dari mekanisme pertahanan tubuh. Pada fase awal fibrinogen berperan dalam pengaturan respon inflamasi, dimana tahap ini fungsi fibrinogen fase akut berhubungan dengan pembentukan thrombus yang terjadi pada tingkat yang rendah dan ditandai dengan adanya peningkatan ringan dari D-dimer. Hal yang sama terlihat pada kondisi klinis lainnya terkait dengan respon fase akut, seperti pada kehamilan, trauma, pascaoperasi dimana peningkatan fibrinogen bersifat fisiologis dan peningkatan D-dimer dilihat tanpa adanya bukti klinis kejadian thrombosis. Meskipun demikian, jika inflamasi terus berlanjut maka sistem homeostasis dapat membentuk thrombus luas yang membatasi penyebaran mikroba atau *damage-associated proteins*. Pembentukan thrombus tersebut ditandai dengan peningkatan D-dimer dan menyebabkan penurunan platelet sehingga fibrinogen tidak dikeluarkan lagi dari platelet dan kadarnya menurun seiring dengan peningkatan D-dimer.¹⁷

Penyebab DIC yang paling umum adalah sepsis yang dapat memproduksi produk koagulopati trombotik. Patogenesis *Sepsis Induced Coagulopathy* (SIC) sangat kompleks. Mikroorganisme dan berbagai komponennya yang disebut *Pathogen Associated Molecular Pattern* (PAMPs) menginduksi ekspresi faktor jaringan

pada monosit dan makrofag dengan mengikat PAMPs pada *Pattern Recognizing Receptor* (PRR). Faktor jaringan mengawali jalur yang menginduksi respon pro-thrombotik dan pro-inflamasi melalui *Protease Activated Receptors* (PARs). Faktor jaringan dan *phosphatidylserine* pada vesikel ekstraseluler juga berperan penting dalam aktivasi koagulan. Pada SIC tipe kogulopatinya adalah trombotik dimana gambarannya didapatkan penurunan trombosit, peningkatan D-dimer dan FDP, peningkatan PT, peningkatan fibrinogen, peningkatan PAI-1 dan penurunan aktivitas antithrombin.¹²

Profil koagulasi yang dinilai dari studi Spiezia dkk. Menggambarkan hiperkoagulasi berat dibandingkan dengan koagulopati konsumtif yang ditandai adanya peningkatan fibrinogen dan berlebihnya polimerase fibrin yang disebabkan oleh infeksi. SARS-CoV-2 kecenderungan menyebabkan pembentukan dan deposisi fibrin yang sangat banyak yang ditandai dengan peningkatan D-dimer. Deposisi fibrin pada interstitial dan alveolar paru sebagai bagian dari thrombosis mikrovaskuler mungkin juga berkontribusi pada perburukan dari gagal napas, prognosis yang buruk dan kematian.¹⁸

Kelemahan dari studi kami adalah tidak menggambarkan secara lengkap berbagai faktor koagulasi yang berpengaruh pada proses hiperkoagulasi maupun DIC. Penilaian secara lengkap skoring DIC oleh ISTH dengan menilai trombosit, D-dimer, Fibrinogen, pemanjangan PT serta penilaian faktor koagulasi sistemik lainnya dapat dilakukan lebih lanjut pada studi berikutnya untuk menilai abnormalitas parameter koagulasi pada pasien COVID-19 dan mungkin dapat memberikan nilai prognostik dan mengevaluasi keberhasilan pemberian antikoagulan, antikoagulan sistemik termasuk pemberian thromboprolifaksis pada pasien COVID-19 yang dilakukan rawat inap.

Studi kami menunjukkan D-dimer berhubungan dengan derajat keparahan penyakit pasien COVID-19 rawat inap, sedangkan peningkatan kadar fibrinogen berkorelasi terbalik dengan derajat oksigenasi yang dinilai dari PaO₂/FiO₂. D-dimer kemungkinan merupakan faktor kunci berkembangnya COVID-19 menjadi kondisi yang lebih berat melalui mekanisme koagulopati. Fibrinogen dapat merupakan marker hiperinflamasi yang dapat berkorelasi dengan gangguan oksigenasi pada pasien COVID-19 rawat inap.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report-1 21 Januari 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf?sfvrsn=20a99c10_4. Dipublikasikan 21 Januari 2020. Diakses 12 Maret 2020 jam 20.00.
2. Kemenkes RI. Infeksi Emerging : Media Informasi Resmi Terkini Penyakit Infeksi Emerging.

- <https://infeksiemerging.kemkes.go.id/dashboard/covid-19>. Dipublikasikan 28 Maret 2021. Diakses 29 Maret 2021 jam 15.00.
3. Pemerintah Provinsi Jawa Timur. Jatim Tanggap Covid-19. <http://infocovid19.jatimprov.go.id/#peta>. Dipublikasikan 29 Maret 2021. Diakses 29 Maret 2021 jam 15.00.
 4. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, et al. Angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J pathol.* 2020 Jul;251(3):228-48..
 5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Jama.* 2020 Aug 25;324(8):782-93.
 6. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jul;18(7):1559-61.
 7. Davoodi, L., Jafarpour, H., Taghavi, M. et al. Covid-19 presented with deep vein thrombosis: an unusual presenting. *Journal of investigative medicine high impact case reports.* 2020 June 4;8, p.2324709620931239.
 8. Zhou B, She J, Wang Y, Ma X. A Case of Coronavirus Disease 2019 With Concomitant Acute Cerebral Infarction and Deep Vein Thrombosis. *Front Neurol.* 2020 April 22;11:296.
 9. Wichmann, D., Sperhake, J.P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A.S. and Burdelski, C., 2020. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann. Intern. Med.* 173(4), pp.268-277.
 10. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A Comment. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Aug;18(8):2060-3.
 11. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Pedoman Kesiapsiagaan Menghadapi COVID-19 Revisi 4, 27 Maret 2020. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020; 45-47
 12. Iba T, Levy JH, Thachil J, Wada H, Levi M. The progression from coagulopathy to disseminated intravascular coagulation in representative underlying diseases. *Thrombosis research.* 2019 Jul 1;179:11-4.
 13. F.B. Taylor, C.H. Toh, W.K. Hoots, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Haemost.* 86 (2001) 1327-1330.
 14. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Jul;18(7):1747-51.
 15. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-20.
 16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Apr;18(4):844-7.
 17. Thachil J. The protective rather than prothrombotic fibrinogen in COVID-19 and other inflammatory states. *J. Thromb. Haemost.* 2020 Aug;18(8):1849-52.
 18. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, Navalesi P, Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. *Thromb. Haemost.* 2020 Jun;120(6):998.