

ORIGINAL ARTIKEL

Open Access

## Karakteristik serta Profil Koagulasi Pasien Covid-19

Dwi Anggita<sup>1\*</sup>, Irawaty Djaharuddin<sup>1,2</sup>, Harun Iskandar<sup>1</sup>, Nur Ahmad Tabri<sup>1</sup>,  
Jamaluddin Madolangan<sup>1</sup>, Harry Akza Putrawan<sup>1</sup>, Edward Pandu Wiriansyah<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin, Makassar, Indonesia

<sup>2</sup>Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, Makassar, Indonesia

<sup>3</sup>Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muslim Indonesia, Makassar, Indonesia

\*Corresponding Author. E-mail: [dwi.anggita@umi.ac.id](mailto:dwi.anggita@umi.ac.id), Mobile number: +62 8114499448

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Derajat keparahan Covid-19 dikaitkan dengan koagulasi dan kerusakan endotel yang dipicu oleh reaksi inflamasi akibat dari pelepasan sitokin proinflamasi yang berlebihan oleh karena infeksi SARS CoV-2.

**Metode:** Penelitian deskriptif analitik yang dilakukan dengan pendekatan kohor retrospektif dilakukan di Rumah Sakit Umum Pemerintah Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan mengumpulkan data rekam medis pasien Covid-19 pada bulan Juni 2020 – Juni 2021 dengan menggunakan total sampling yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi.

**Hasil:** Pada penelitian ini didapatkan rerata trombosit lebih rendah (265.442) pada kasus berat, sedangkan rerata fibrinogen (405,54) dan D-dimer (9,84) lebih tinggi pada derajat keparahan lebih berat, serta *Prothrombin time* (PT) lebih panjang (10,92) pada derajat keparahan lebih berat.

**Kesimpulan:** Profil koagulasi penderita Covid-19 didatikan rerata trombosit lebih rendah pada derajat keparahan lebih berat, sedangkan fibrinogen dan D-dimer lebih tinggi serta *Prothrombin time* (PT) lebih panjang pada derajat keparahan lebih berat.

**Kata kunci:** Covid-19; koagulopati; D-dimer



**Published by :**  
Fakultas Kedokteran  
Universitas Muslim Indonesia

**Phone:**  
+62822 9333 0002

**Address:**  
Jl. Urip Sumoharjo Km. 5 (Kampus II UMI)  
Makassar, Sulawesi Selatan.

**Email:**  
[medicaljournal@umi.ac.id](mailto:medicaljournal@umi.ac.id)

### Article history:

Received: 2 Agustus 2022

Accepted: 12 Juni 2023

Published: 29 Desember 2023

## ABSTRACT

**Background:** The severity of Covid-19 is related to coagulation and endothelial damage triggered by inflammatory reactions resulting from excessive release of proinflammatory cytokines due to SARS cov-2 infection.

**Methods:** Analytical descriptive research conducted with a retrospective cohort approach was conducted at Wahidin Sudirohusodo Government General Hospital Makassar by collecting medical record data of Covid-19 patients in June 2020 - June 2021 using total sampling that met the inclusion and exclusion criteria.

**Results:** The sample obtained a lower platelet count (265,442) in severe cases, while the mean fibrinogen (405.54) and D-dimer (9.84) were higher in more severe severity, as well as a longer Prothrombin time (PT) (10.92) in more severe severity.

**Conclusion:** The coagulation profile of patients with Covid-19 was found to have lower mean platelets in more severe severity, while fibrinogen and D-dimer were higher and Prothrombin time (PT) was longer in more severe severity.

**Keywords:** Covid-19; coagulopathy; D-dimer

## PENDAHULUAN

*Corona Virus Disease* 2019 atau yang disingkat dengan Covid-19 merupakan penyakit infeksi pernapasan akut yang disebabkan oleh virus corona baru yang disebut dengan SARS CoV-2 yang ditemukan pada tahun 2019.<sup>1</sup> World Health Organization (WHO) telah melaporkan angka kejadian Covid-19 didapatkan lebih dari 583 juta kasus yang terkonfirmasi dan lebih dari enam juta kematian pada bulan Agustus 2022. Di Asia Tenggara dilaporkan kasus Covid-19 dengan total jumlah 59 juta kasus, setelah wilayah Eropa (243 juta kasus) dan wilayah Amerika (172 juta kasus). Indonesia sendiri merupakan negara kedua di Asia Tenggara dengan angka kejadian Covid-19 terbanyak setelah India dimana telah dilaporkan ada sekitar enam juta kasus terkonfirmasi dengan 157 ribu kematian.<sup>2</sup>

Banyaknya kasus yang terjadi pada petugas kesehatan, menjadi salah satu bukti penyebaran penyakit ini terjadi secara droplet respirasi. Masa inkubasi rata-rata diperkirakan 5,2 hari, dengan variasi gejala yang di antara pasien.<sup>3,4</sup> Gejala infeksi termasuk demam, menggigil, batuk, pilek, sakit tenggorokan, kesulitan bernafas, mialgia, mual, muntah, dan diare, ada juga yang tidak bergejala<sup>5-7</sup> tetapi beberapa pasien mengalami infeksi pernapasan yang serius termasuk, *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) atau infeksi sistemik yang menyebabkan kegagalan multiorgan yang menyebabkan kematian.<sup>8</sup> Reaksi inflamasi pada penderita melepaskan sitokin proinflamasi yang mengaktifkan sistem koagulasi dan mekanisme pertahanan *host* yang mengarah ke *Disseminated Intravascular Coagulation* (DIC). Badai sitokin akibat respon inflamasi yang berlebihan juga menyebabkan peningkatan parameter koagulasi dan D-dimer yang disebut dengan *Coagulopathy Associated Covid-19* (CAC).<sup>8-10</sup>

Beberapa penelitian telah menghubungkan kelainan koagulasi dengan penyakit Covid-19 yang

parah.<sup>11,12</sup> Penelitian yang mengevaluasi 449 pasien Covid-19 yang parah, dilaporkan korelasi positif antara mortalitas 28 hari dengan produk degradasi fibrin (FDP), D-dimer dan waktu protrombin (PT), dan korelasi negatif dengan jumlah trombosit.<sup>11</sup> Hasil meta-analisis dari 9 studi yang mencakup 1.779 pasien dengan penyakit parah telah mengidentifikasi jumlah trombosit yang secara signifikan lebih rendah.<sup>13</sup> Secara keseluruhan, peningkatan PT, peningkatan kadar D-dimer dan fibrinogen, dan trombositopenia sering dilaporkan pada pasien Covid-19.<sup>14</sup> Penelitian ini memperlihatkan karakteristik dan profil koagulopati pasien Covid-19 di Makassar.

## METODE

Jenis penelitian ini merupakan penelitian korelasi yang dilakukan dengan pendekatan kohor retrospektif yaitu penelitian yang meneliti ke belakang dengan menggunakan data sekunder. Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pemerintah Wahidin Sudirohusodo Makassar dengan melakukan pengumpulan data rekam medis pada bulan Januari - April 2023. Sampel penelitian adalah seluruh populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dengan cara pengambilan sampel adalah *Total Sampling*. Sampel diambil di Rumah Sakit Umum Pendidikan Wahidin Sudirohusodo Makassar dari data rekam medik pasien Covid-19 pada bulan Juni 2020 – Juni 2021.

Kriteria inklusi adalah sampel yang memenuhi syarat untuk dimasukkan dalam penelitian. Adapun yang menjadi kriteria inklusi adalah: pasien terkonfirmasi Covid-19, minimal usia 18, terdapat data lengkap kadar D-dimer, fibrinogen, trombosit, dan *Prothrombine Time* (PT), dan terdapat data mengenai mengenai lama rawat dan status keluar pasien, sedangkan kriteria eksklusi adalah pasien yang meminta pulang atas permintaan sendiri sebelum dinyatakan dapat keluar dari rumah sakit.

## HASIL

Sampel penelitian diambil dari data rekam medik pasien yang terdiagnosis Covid-19 pada bulan Juni 2020 sampai Juni 2021, menggunakan total sampling yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi didapatkan sebanyak 595 sampel.

Sampel didapatkan lebih banyak pada perempuan (51,1%) daripada laki-laki dengan usia lebih banyak didapatkan pada usia kurang dari 50 tahun (60,8%) serta didapatkan jenis kelamin ( $p < 0.001$ ) dan usia ( $p < 0.001$ ) mempunyai hubungan dengan derajat berat penyakit. Gambaran komorbid sampel penelitian ini, didapatkan perokok sebanyak 78 sampel (13,1%), menderita atau pernah menderita tuberkulosis paru sebanyak 14 sampel (2,4%), penyakit hati 40 sampel (6,7%), keganasan 65 sampel (10,9%), diabetes mellitus 106 sampel (17,8%), hipertensi 138 sampel (23,2%), penyakit jantung 104 sampel (17,5%), penyakit ginjal 53 sampel (8,9%), penyakit autoimun 5 sampel (0,8%), dan HIV sebanyak

3 sampel (0,5%). Adapun komorbid yang mempunyai hubungan dengan derajat berat penyakit adalah perokok ( $p < 0.001$ ), tuberkulosis paru ( $p = 0.016$ ), keganasan ( $p = 0.001$ ), diabetes mellitus ( $p < 0.001$ ), hipertensi ( $p < 0.001$ ), penyakit jantung ( $p < 0.001$ ) dan gagal ginjal ( $p < 0.001$ ). Keluaran sampel penelitian didapatkan lama perawatan kurang dari 10 hari sebanyak 357 (60%), dengan kondisi sembuh saat selesai perawatan sebanyak 522 pasien (87,7%) dan meninggal 73 pasien (12,3%). Dimana didapatkan lama rawat ( $p = 0.021$ ) berhubungan dengan derajat berat penyakit.

**Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian**

Karakteristik	Total (%)	Tidak berat	Berat	p
Jenis kelamin				<0.001
Laki-laki	291 (48,9)	201	90	
Perempuan	304 (51,1)	256	48	
Usia				<0.001
≤ 50 tahun	362 (60,8)	315	47	
> 50 tahun	233 (39,2)	142	91	
Komorbid				
Perokok	78 (13,1)	32	46	<0.001
Tuberkulosis Paru	14 (2,4)	7	7	0.016
Penyakit Hati	40 (6,7)	27	13	0.149
Keganasan	65 (10,9)	39	26	0.001
Diabetes mellitus	106 (17,8)	49	57	<0.001
Hipertensi	138 (23,2)	78	60	<0.001
Penyakit Jantung	104 (17,5)	50	54	<0.001
Gagal Ginjal	53 (8,9)	20	33	<0.001
Penyakit Autoimun	5 (0,8)	5	0	0.217
HIV	3 (0,5)	2	1	0.677
Lama Hari Rawat				0.021
≤10	357 (60)	288	69	
>10	238 (40)	169	69	
Keluaran				<0.001
Sembuh	522 (87,7)	452	70	
Meninggal	73 (12,3)	5	68	
Faktor koagulasi				
Trombosit	286.078	292.309	265.442	0.028
Fibrinogen	360,61	347,05	405,54	0.001
D-dimer	3,90	2,1	9,84	<0.001
PT	11,23	10,92	12,24	<0.001

Nilai trombosit berbanding terbalik dengan derajat keparahan penyakit Covid 19 ( $p = 0.028$ ), dimana nilai tertinggi didapatkan pada kasus dengan derajat tidak berat ( $292.309 \pm 121.580$ ) diikuti derajat berat ( $265.442 \pm 118.681$ ). Sebaliknya nilai fibrinogen berbanding lurus dengan derajat keparahan penyakit Covid-19 ( $p = 0.001$ ), dimana nilai tertinggi didapatkan pada derajat berat ( $405,54 \pm 195,14$ ) lalu derajat tidak berat ( $347,05 \pm 143,05$ ). Sama halnya dengan fibrinogen, nilai D-dimer ( $p < 0.001$ ) dan PT ( $p < 0.001$ ) didapatkan terlihat berbanding lurus dengan derajat keparahan penyakit, dimana nilai D-dimer

tertinggi didapatkan pada derajat berat ( $9,84 \pm 18,61$ ) kemudian derajat tidak berat ( $2,10 \pm 6,61$ ). Pada nilai PT didapatkan nilai tertinggi pada sampel dengan derajat keparahan berat ( $12,24 \pm 2,28$ ) kemudian derajat tidak berat ( $10,92 \pm 1,25$ ).

## PEMBAHASAN

Beberapa penelitian meta analisis yang dilakukan untuk melihat hubungan kadar fibrinogen terhadap keparahan Covid-19. Suatu penelitian yang dilakukan oleh Rostami, dkk (2021)<sup>15</sup> pada 35 studi, Johannes, dkk (2021)<sup>16</sup> pada 17 studi, Matteo, dkk (2020)<sup>17</sup> pada 18 studi, serta Aining Zang, dkk (2020)<sup>18</sup> pada 2 studi, semua hasil tersebut memperlihatkan nilai fibrinogen yang tinggi pada kasus Covid-19 yang berat. Fibrinogen adalah faktor koagulasi penting dalam kaskade koagulasi, sehingga peningkatan kadar fibrinogen dapat mempengaruhi kondisi untuk terbetuknya thrombosis.<sup>15</sup> Kadar fibrinogen plasma dapat meningkat dengan cepat dalam kondisi patologis seperti cedera, infeksi, atau peradangan. Proses inflamasi pada infeksi Covid-19 dapat langsung menyerang sel endotel vaskular yang menyebabkan terjadinya proses koagulasi.<sup>16</sup> Kadar fibrinogen yang tinggi diperlukan dalam proses fibrinolisis sebagai respons terhadap kerusakan sel endotel vaskuler. Oleh karena itu, salah satu karakteristik penting dari infeksi Covid-19 adalah adanya respons prokoagulan pada fase akutnya. Pada fase ini, reaktan fase akut dikaitkan dengan peningkatan risiko trombosis yang secara langsung terhubung dengan peningkatan kadar fibrinogen.<sup>19</sup> Penelitian ini mendukung teori dan analisis yang ada sebelumnya dimana makin berat derajat keparahan penyakit Covid-19 maka kadar fibrinogen akan didapatkan tambah meningkat.

D-dimer merupakan indikator koagulasi yang telah banyak diteliti selama ini selain fibrinogen. Sebagian besar penelitian sebelumnya memberikan hasil yang sama dengan penelitian kami, seperti penelitian tunggal yang dilakukan oleh Sujata, dkk (2020)<sup>8</sup>, ataupun penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Rostami, dkk (2021)<sup>15</sup> pada 34 studi, Aining Zang, dkk (2020)<sup>18</sup> pada 7 studi, Matteo, dkk (2020)<sup>17</sup> pada 49 studi, dan penelitian oleh Sulmaz, dkk (2020)<sup>20</sup> pada 22 studi, semua mendapatkan hasil D-dimer yang tinggi pada kelompok dengan derajat keparahan berat.

D-dimer merupakan produk hasil degradasi fibrin<sup>15</sup> yang terjadi karena adanya proses kerusakan endotel, inflamasi ataupun hipoksemia. Peningkatan derajat keparahan Covid-19 dapat menyebabkan proses inflamasi meningkat, dan memicu proses degradasi fibrin sehingga akhirnya meningkatkan produksi D-dimer. Peningkatan D-dimer sering di amati pada pasien Covid-19 karena berkorelasi dengan derajat keparahan, serta berhubungan dengan prognosis yang buruk. Kadar D-dimer yang tinggi akan mencetuskan kondisi penyakit yang lebih parah, dapat ditandai dengan pembentukan trombus di pembuluh darah, termasuk di pembuluh darah paru menyebabkan terjadinya tromboemboli vena.<sup>8,21</sup>

D-dimer mungkin merupakan manifestasi dari infeksi virus yang parah, selain trombosis dan emboli paru. Infeksi virus dapat berkembang menjadi sepsis dan menyebabkan disfungsi koagulasi, yang biasa terjadi pada perkembangan penyakit yang serius. Selain itu, peningkatan D-dimer mungkin

merupakan manifestasi tidak langsung dari reaksi inflamasi, karena sitokin inflamasi dapat menyebabkan ketidakseimbangan koagulasi dan fibrinolisis di alveoli, yang dapat mengaktifkan sistem fibrinolisis, dan kemudian meningkatkan kadar D-dimer.<sup>22</sup>

Faktor koagulasi selain peningkatan kadar fibrinogen dan D-dimer juga dapat terjadi perpanjangan PT. Pada penelitian kami didapatkan perpanjangan PT pada kelompok dengan derajat keparahan berat. Penelitian dengan hasil yang sama didapatkan pada penelitian tunggal yang dilakukan Sujata, dkk (2022)<sup>8</sup> serta penelitian meta analisis yang dilakukan Aining Zang, dkk (2020) (18) pada 5 studi dan Matteo, dkk (2020)<sup>17</sup> pada 23 studi memperlihatkan perpanjangan PT pada kelompok derajat keparahan berat.

Protrombin adalah faktor II koagulasi yang diproduksi di hati, merupakan prekursor yang tidak aktif. Pengaktifan jalur ekstrinsik akan mengubah protrombin menjadi thrombin.<sup>9</sup> Adanya infeksi virus pada Covid-19 menyebabkan proses inflamasi mengaktifkan jalur koagulasi ekstrinsik dengan terjadinya perubahan protrombin menjadi trombin. Waktu yang dibutuhkan selama perubahan ini ditandai dengan PT. Perpanjangan PT menandakan terjadinya proses koagulasi pada kondisi inflamasi akibat infeksi.<sup>8</sup> Hal ini sesuai dengan penelitian kami dan beberapa penelitian sebelumnya, bahwa perpanjangan PT akan terjadi pada derajat keparahan berat dibandingkan derajat keparahan ringan.

Berbeda dengan fibrinogen, D-dimer dan PT, pada penelitian kami nilai trombosit memperlihatkan kadar yang makin rendah pada derajat keparahan berat. Penelitian meta analisis yang dilakukan oleh Aining Zang, dkk (2020)<sup>18</sup> didapatkan pada 2 studi, penelitian oleh Matteo, dkk (2020)<sup>17</sup> pada 38 studi serta penelitian oleh Sulmaz, dkk (2020)<sup>20</sup> pada 17 studi mendapatkan hasil yang sama dengan penelitian kami, didapatkan rendahnya kadar trombosit pada derajat lebih berat.

Penurunan jumlah trombosit dalam darah disebabkan oleh meningkatnya konsumsi trombosit akibat kerusakan paru oleh karena inflamasi. Inflamasi pada Covid-19 menyebabkan kerusakan endotel paru, sehingga memicu teraktivasi trombosit dan menyebabkan agregasi dan pembentukan mikrotombus untuk mengatasi kerusakan yang ada.<sup>23</sup> Trombositopenia sering terjadi pada pasien kritis, dan biasanya menunjukkan kerusakan organ yang serius atau dekomposisi fisiologis yang bertentangan dengan etiologi hematologi primer, serta perkembangan koagulopati intravaskular, sering berkembang menjadi DIC.<sup>13</sup> Pada pasien Covid-19, mekanisme pasien trombositopenia kemungkinan multifaktorial. Kombinasi infeksi virus dan ventilasi mekanis menyebabkan kerusakan endotel yang memicu aktivasi, agregasi, dan trombosis trombosit di paru, menyebabkan konsumsi trombosit yang besar. Coronavirus juga dapat secara langsung menginfeksi elemen sumsum tulang yang menghasilkan hematopoiesis abnormal, atau memicu respons autoimun terhadap sel darah.<sup>13</sup>

Tingginya nilai fibrinogen dan kadar D-dimer disertai perpanjangan *Prothrombin time* dan penurunan kadar trombosit menandakan proses koagulopati yang tinggi terjadi pada penyakit Covid-19 derajat berat yang menjadikan salah satu faktor yang sering dikaitkan dengan prognosis penyakit.<sup>8,14,24-26</sup>



## KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian ini, Covid-19 lebih banyak pada perempuan serta yang berusia kurang dari 50 tahun. Komorbid terbanyak adalah hipertensi, diabetes mellitus, penyakit jantung, keganasan, penyakit ginjal, tuberculosis paru, penyakit autoimun serta HIV. Trombosit lebih rendah pada derajat keparahan lebih berat, sedangkan fibrinogen dan D-dimer lebih tinggi serta *Prothrombin time* (PT) lebih panjang pada derajat keparahan lebih berat.

## Konflik Kepentingan

-

## Sumber Dana

-

## Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada para konsulen pembimbing, teman-teman dari pulmonology Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, teman dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Muslim Indonesia, serta keluarga yang membantu dan mendukung terlaksananya penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). Statpearls [internet]. 2022;
2. Organization WH. COVID-19 weekly epidemiological update, edition 94, 1 June 2022. 2022;
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *New England journal of medicine*. 2020;
4. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The lancet*. 2020;395(10223):497–506.
5. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The lancet*. 2020;395(10223):507–13.
6. Rothe C, Schunk M, Sothmann P, Bretzel G, Froeschl G, Wallrauch C, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany. *New England journal of medicine*. 2020;382(10):970–1.
7. Ryu S, Chun BC, of Epidemiology KS. An interim review of the epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus. *Epidemiol Health*. 2020;42.
8. Raychaudhuri S, Pujani M, Menia R, Verma N, Singh M, Chauhan V, et al. COVID-19 Associated Coagulopathy in an Indian scenario: A correlation with disease severity and survival status. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2022;38(2):341–51.
9. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020 Jun;135(23):2033–40.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The lancet*. 2020;395(10229):1033–4.
11. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in

- severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(5):1094–9.
12. Willyard C. Coronavirus blood-clot mystery intensifies. *Nature*. 2020;581(7808):250.
  13. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clinica chimica acta*. 2020;506:145–8.
  14. Katneni UK, Alexaki A, Hunt RC, Schiller T, DiCuccio M, Buehler PW, et al. Coagulopathy and thrombosis as a result of severe COVID-19 infection: a microvascular focus. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1668–79.
  15. Mehrdad R, Zahra K, Mansouritorghabeh H. Hemostatic system (Fibrinogen level, D-Dimer, and FDP) in severe and Non-Severe patients With COVID-19: a systematic review and meta-Analysis. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211010972.
  16. Nugroho J, Wardhana A, Mulia EP, Maghfirah I, Rachmi DA, A'yun MQ, et al. Elevated fibrinogen and fibrin degradation product are associated with poor outcome in COVID-19 patients: A meta-analysis. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2021;77(2):221–31.
  17. Di Minno MND, Calcaterra I, Lupoli R, Storino A, Spedicato GA, Maniscalco M, et al. Hemostatic changes in patients with COVID-19: a meta-analysis with meta-regressions. *J Clin Med*. 2020;9(7):2244.
  18. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, Wu K, Ji Y, Lei S, et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;100:441–8.
  19. Gomez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Martin AJM. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2021;46(3):100742.
  20. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):1–10.
  21. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H, et al. Diagnostic value of D-dimer in COVID-19: a meta-analysis and meta-regression. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2021;27:10760296211010976.
  22. Yu HH, Qin C, Chen M, Wang W, Tian DS. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res*. 2020;195:219–25.
  23. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol*. 2020;99(6):1205–8.
  24. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(4):844–7.
  25. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2020;18(4):844–7.
  26. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2103–9.