

TELAAH PUSTAKA

TELAAH PUSTAKA: D-DIMER PADA PASIEN COVID-19

(LITERATURE REVIEW: D-DIMER IN COVID-19 PATIENTS)

Rini Roslaeni¹

¹Departemen Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi, Jawa Barat, Indonesia

Email Korespondensi: rini.roslaeni@lecture.unjani.ac.id

ABSTRAK

Corona virus disease-19 (COVID-19) adalah penyakit infeksi yang menjadi pandemi sejak tahun 2019 dan masih berlangsung sampai 2022. Gambaran klinis terutama pada sistem respirasi dengan tingkat keparahan bervariasi, mulai dari tanpa gejala hingga gejala berat dan menyebabkan kematian. Pasien COVID-19 dengan gejala berat sering mengalami gangguan juga pada sistem koagulasi yang ditandai peningkatan D-dimer. Telaah pustaka ini ditulis menggunakan data dari jurnal-jurnal elektronik yang didapatkan melalui search engine seperti Google scholar dan PubMed dengan kata kunci COVID-19, coagulation, D-dimer, fibrinolytic. D-dimer lebih tinggi 3-7 kali pada pasien dengan gejala berat. Rerata D-dimer COVID-19 dengan komplikasi perdarahan dan trombosis lebih tinggi dibandingkan tanpa komplikasi. Cut off D-dimer 1,1 µg/mL dapat digunakan sebagai prediktor thrombosis vena. Peningkatan D-dimer terjadi karena adanya aktivasi endotel yang menyebabkan peningkatan aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolitik.

Kata kunci: COVID-19, D-dimer, fibrinolitik, koagulasi

ABSTRACT

Corona virus disease-19 (COVID-19) is an infectious disease that has become a pandemic since 2019 and still continue until 2022. The clinical feature mostly in respiratory system, and the severity varies, ranging from asymptomatic to severe and causing death. Severe COVID-19 patients often have coagulation abnormality characterized by increased in D-dimer. This literature review was written using data from electronic journals obtained through search engines such as Google scholar and PubMed with the keywords COVID-19, coagulation, D-dimer, and fibrinolytic. D-dimer is 3-7 times higher in patients with severe symptoms. The mean of D-dimer in COVID-19 with bleeding and thrombosis was higher than without complications. Cut off D-dimer 1.1 µg/mL can be used as a predictor of venous thrombosis. The increase in D-dimer occurs due to endothelial activation which causes increased activation of coagulation and fibrinolytic systems.

Keywords: COVID-19, coagulation, D-dimer, fibrinolytic

PENDAHULUAN

Infeksi *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-Cov2) menyebabkan penyakit yang disebut COVID-19 dan menjadi pandemi di seluruh dunia. Sampai telaah pustaka ini dibuat pada April 2022, penyakit ini masih ada di hampir seluruh negara, termasuk di Indonesia dan telah mengalami tiga kali puncak gelombang penularan kasus. Berdasarkan situs <https://.covid-19.go.id> hingga tanggal 11 April 2022 terdapat 6.033.903 kasus terkonfirmasi di Indonesia.¹ Menurut *World Health Organization* (WHO) kematian yang diakibatkan COVID-19 per 10 April 2022 mencapai 6 juta jiwa di seluruh dunia.²

Virus SARS-Cov2 utamanya menyerang sistem pernafasan tetapi virus ini dapat juga menyerang organ lain seperti jantung, sistem saraf, pencernaan, ginjal, dan kulit. Hal ini disebabkan virus SARS-Cov2 berikatan dengan reseptor *angiotensin converting enzyme 2* (ACE 2) yang terdapat di berbagai organ.³ Gejala klinis yang timbul dapat ringan, sedang, dan berat. Pada sebagian pasien, COVID-19 tidak menimbulkan gejala sama sekali tetapi ada juga yang berat sampai meninggal dunia. Hal tersebut dipengaruhi berbagai faktor, diantaranya adalah jenis varian virus dan respons imun *host*. Sejak pertama kali muncul, virus SARS-Cov2 telah mengalami banyak mutasi sehingga

ditemukan varian virus seperti *Alpha* (B.117), *Betha* (B1.351), *Delta* (B1.617), dan *Omicron* (B1.1.529). Varian virus tertentu diduga dapat memengaruhi berat ringannya gejala yang timbul.⁴

Pasien COVID-19 dengan gejala berat sering mengalami koagulopati yang ditandai kelainan parameter koagulasi, diantaranya adalah peningkatan D-dimer. Kadar D-dimer yang meningkat dapat memprediksi tingkat keparahan dan prognosis penyakit.⁵ Mengingat pentingnya parameter D-dimer tersebut, maka telaah pustaka ini akan membahas mengenai D-dimer dan patofisiologi terjadinya peningkatan D-dimer pada pasien COVID-19, serta beberapa nilai *cut off* dan median yang didapatkan dari berbagai penelitian. Penulis menggunakan data dari jurnal-jurnal elektronik yang terdapat di *search engine* seperti *Google scholar* dan *PubMed* dengan kata kunci COVID-19, D-dimer, *coagulation*, *hemostasis*.

BAGIAN ISI

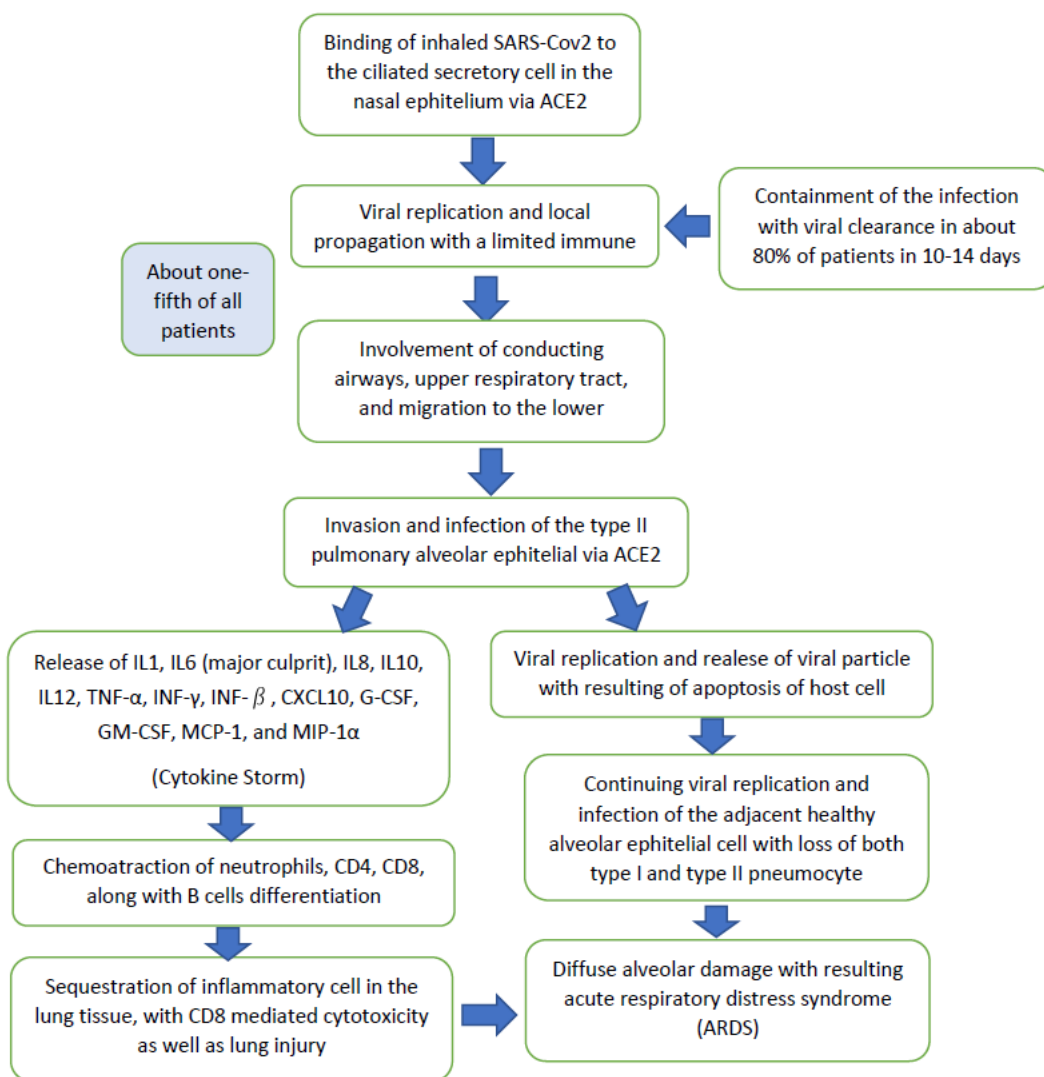
Patofisiologi COVID-19

Virus SARS-Cov2 masuk ke dalam saluran respirasi melalui droplet atau aerosol, kemudian akan berikatan dengan reseptor ACE 2 dan masuk ke dalam sel *host* dengan cara endositosis atau fusi membran. Virus kemudian akan bereplikasi di dalam sel *host* tersebut. Di

fase awal infeksi, virus akan menginfeksi sel epitel nasal di saluran nafas bagian atas. Pada fase selanjutnya virus akan bermigrasi ke saluran nafas yang lebih bawah hingga sampai ke alveolus dan menyerang sel pneumosit tipe 2 dan terus bereplikasi membentuk nukleokapsid virus yang lebih banyak.^{6,7}

Apabila infeksi sampai ke alveolus, maka gejala yang timbul akan berat karena kerusakan pada alveolus akan menimbulkan respons imun berupa

pelepasan sitokin dan biomarker inflamasi seperti IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, *tumor necrosis alfa* (TNF alfa), TNF beta, interferon, dan lain-lain. Adanya sitokin dan biomarker ini akan menjadi *chemoattractan* untuk netrofil, CD4, dan CD8 yang bertugas untuk melawan virus yang masuk, tetapi dalam pelaksanaannya tentu saja ini akan menimbulkan inflamasi dan cedera pada jaringan paru-paru.^{6,7} Patofisiologi infeksi SARS-Cov2 pada saluran nafas dapat dilihat pada gambar 1.

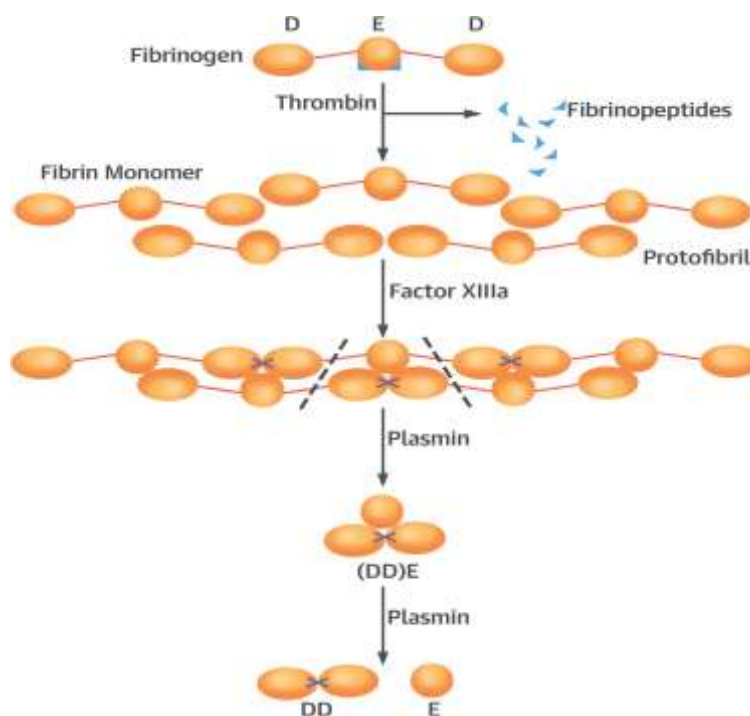


Gambar 1 Patofisiologi infeksi Covid-19 pada saluran nafas
Dikutip dari: Parasher A. (2021)⁶

D-Dimer dan perannya pada COVID-19

D-dimer adalah fragmen protein berasal dari produk pemecahan fibrin/*fibrin degradation product*. Benang fibrin terbentuk dalam proses pembekuan darah, tetapi ketika proses pembekuan darah dianggap sudah mencukupi, maka bekuan

darah yang dibentuk akan mengalami fibrinolisis dengan bantuan plasmin dan menghasilkan *fibrin degradation product* (FDPs).^{8,9} Proses fibrinolisis yang menghasilkan D-dimer dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2 Pembentukan D-dimer.

Dikutip dari: Weitz JI.(2021)⁹

Keterangan: Fibrinogen menjadi fibrin monomer dengan bantuan trombin. Fibrin yang dihasilkan berpolimerisasi menjadi protofibril. Faktor XIIIa mengikat silang monomer yang berdekatan. Degradasi oleh plasmin antara domain D dan E menjadi D-dimer (DD) dan fragmen E. Proteolisis lebih lanjut membebaskan fragmen E dari DD

Parameter D-Dimer telah ditemukan sejak tahun 1970 dan terus berkembang hingga sekarang baik dalam segi teknik pemeriksaannya maupun pemanfaatan dalam manajemen pasien dengan berbagai diagnosis.⁹ Laboratorium

medis melaporkan hasil pemeriksaan D-dimer dengan satuan yang menggambarkan unit ekuivalen fibrinogen terhadap D-dimer (*fibrinogen equivalent unit/FEU*), atau satuan yang menggambarkan *D-dimer unit* (DDU). Berat molekul fibrinogen

adalah dua kali D-dimer, sehingga nilai satuan DDU merupakan setengah dari nilai FEU.¹⁰ Contoh satuan D-dimer yang lazim digunakan dapat dilihat pada tabel 1.

Jumlah D-dimer menggambarkan proses aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolisis dalam darah. D-dimer

meningkat secara fisiologis dalam kehamilan, sedangkan keadaan patologis yang menyebabkan peningkatan D-dimer diantaranya adalah kanker, inflamasi, sepsis, pasca operasi, penyakit hati, dan lain-lain.^{9,10}

Tabel 1 Beberapa satuan D-dimer dan nilai *cut off* normalnya

Nilai <i>cut off</i> Normal	DDU atau FEU	Satuan	Contoh Manufaktur
0,25 0,5	DDU FEU	mg/dL mg/dL	Siemens Innovance® D-dimer
0,25 0,5	DDU FEU	µg/mL µg/mL	STAGO STA Liatest D-Di Roche Tina-quant D-dimer Roche Tina-quant D-dimer Gen 2 Roche Cardiac D-dimer
250 500	DDU FEU	µg/L µg/L	Siemens Stratus CS STAT Fluorometric Analyzer
250 500	DDU FEU	ng/mL ng/mL	Hemosil D-dimer HS HemosIL D-Dimer HS-500 Stago Asserachrom D-DI HemosIL AcuStar D-Dimer Siemens Stratus CS STAT Fluorometric Analyzer Siemens IMMULITE®/IMMULITE 1000® Turbo D-Dimer and IMMULITE® 2000 D-Dimer

Dikutip dari: Favalaro (2021)¹¹

Penelitian membuktikan bahwa sebagian besar pasien COVID-19 mengalami peningkatan D-dimer, terutama pasien yang bergejala berat.^{12,13} Hal tersebut berkaitan dengan adanya inflamasi berat yang memicu aktivasi sistem koagulasi dan fibrinolitik.^{10,14,15}

Peningkatan D-dimer pada pasien COVID-19 dapat menjadi prediktor mortalitas, semakin tinggi D-dimer maka semakin tinggi pula mortalitasnya.^{5,16,17} Selain itu, D-dimer yang tinggi juga menunjukkan adanya trombosis, emboli paru, dan perdarahan.^{17,18} D-dimer yang

tinggi pada saat pasien masuk rumah sakit dapat menjadi prediktor kejadian trombosis selama perawatan di rumah sakit, sehingga hal ini dapat menjadi panduan bagi dokter dalam penggunaan obat antikoagulan.^{19,20,21}

Rerata D-dimer pada pasien COVID-19 tanpa komplikasi perdarahan ataupun trombosis adalah 1377 ng/mL, sedangkan yang mengalami perdarahan 3625 ng/mL, dan yang mengalami trombosis adalah 4001 ng/mL (nilai rujukan <500 ng/mL FEU).¹⁷ Data lain mendapatkan rerata D-dimer pada COVID-19 tanpa emboli paru adalah 1,0 µg/mL, sedangkan COVID-19 dengan emboli paru adalah 6,1 µg/mL (nilai rujukan < 0,5 µg/mL FEU).²²

Berdasarkan tingkat keparahan, D-dimer diketahui 7 kali lebih tinggi pada gejala berat dibandingkan gejala sedang, dan meningkat 5 kali pada pasien yang mengalami kerusakan paru $\geq 50\%$ dibandingkan kerusakan paru $\leq 30\%$.¹² Sumber lain menyebutkan COVID-19 dengan gejala berat memiliki kadar D-dimer 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan gejala ringan.²³ Salah satu penelitian di Indonesia menunjukkan rerata D-dimer pada pasien COVID-19 dengan gejala berat adalah 1,17 µg/mL, gejala sedang 0,51 µg/mL, dan pada gejala ringan 0,30 µg/mL (nilai rujukan <0,5 µg/mL FEU).²⁴ Beberapa penelitian tentang D-dimer pada COVID-19 disajikan di tabel 2.

Tabel 2 Ringkasan berbagai penelitian tentang D-dimer pada pasien COVID-19

Penulis	Tahun publikasi	Jenis penelitian	Satuan	Jumlah subjek	Hasil Penelitian
Yao Y dkk ¹²	2020	retrospektif	mg/dL FEU	248	74,6% kasus terjadi peningkatan D-dimer, mortalitas meningkat seiring peningkatan D-dimer
Ozen M dkk ¹³	2021	retrospektif	ng/mL DDU	120	63,3% kasus terjadi peningkatan D-dimer, peningkatan D-dimer berkorelasi positif dengan umur, lama perawatan, peningkatan fibrinogen, dan peningkatan netrofil limfosit rasio (NLR).
Peyvandi F dkk ²⁰	2021	retrospektif	ng/mL (tidak dicantumkan FEU atau DDU)	62	Pasien dibagi menjadi 3 kelompok sesuai tingkat perawatannya, yaitu <i>low</i> , <i>intermediet</i> dan <i>high intensive care</i> . D-dimer paling tinggi pada kelompok <i>high intensive</i> (2217ng/mL)
Al-Samkari dkk ¹⁷	2020	retrospektif	ng/mL FEU	400	Pasien COVID-19 dengan perdarahan didapatkan rerata D-

					dimer 3625 ng/ml, COVID-19 dengan thrombosis didapatkan rerata D-dimer 4001 ng/ml, Sedangkan yang tanpa komplikasi 1377 ng/mL
Garcia-Carvera dkk ¹⁹	2021	retrospektif	µg/mL (tidak dicantumkan FEU atau DDU)	9386	<i>Spanish Society of Internal Medicine (SEMI Study)</i> . Penelitian multisenter pada pasien di berbagai rumah sakit. Median d-dimer lebih tinggi pada pasien COVID-19 dengan kejadian thrombosis vena. <i>Cut-off point</i> 1,1 µg/mL dapat memperkirakan kejadian thrombosis vena.
Sukrisman dkk ²³	2021	retrospektif	µg/L (tidak dicantumkan FEU atau DDU)	194	Kombinasi D-dimer ≥ 1250 µg/L dan CRP ≥ 72,65 mg/L dapat menjadi marker tingkat keparahan penyakit
Gustian H dkk ²⁴	2021	retrospektif	µg/mL FEU	59	Terdapat perbedaan bermakna kadar D-dimer antara COVID-19 gejala berat dengan gejala ringan dan sedang

PEMBAHASAN

D-dimer terbentuk dari hasil fibrinolitik yang secara normal didapatkan dalam darah, tetapi keadaan patologis tertentu akan menyebabkan peningkatan kadarnya, salah satunya adalah pada COVID-19.⁹ Terdapat korelasi positif antara beratnya gejala dan kadar D-dimer, semakin berat gejala maka semakin tinggi kadar D-dimer. Begitu pula mortalitas, trombosis, perdarahan, dan emboli paru, akan menunjukkan peningkatan D-dimer.^{13,19}

Kadar D-dimer 1,1 µg/mL dapat dijadikan *cut off* prediktor thrombosis vena. Nilai tersebut dapat digunakan sebagai batasan untuk melakukan

konfirmasi radiografi dan penggunaan antikoagulan.¹⁹

Beberapa teori diajukan para peneliti mengenai mekanisme terjadinya koagulopati pada pasien COVID-19. Teori yang pertama mengatakan bahwa SARS-Cov2 secara langsung menginfeksi (*directly infect*) sel endotel.²⁵ Peristiwa tersebut diawali ketika SARS-Cov2 berikatan dengan reseptor ACE2 pada endotel pembuluh darah, hal ini mengakibatkan aktivasi endotel sehingga lapisan endotel bersifat prokoagulan dan antifibrinolitik. Aktivasi endotel juga menyebabkan pelepasan *tissue factor* dan sitokin proinflamasi seperti interleukin 6

(IL-6), IL-7, dan *tumor necrosis factor* (TNF). Keadaan-keadaan tersebut mengaktifasi kaskade koagulasi hingga terbentuk fibrin dan thrombus.^{14,15,26} Infeksi SARS-Cov2 menyebabkan banyak kerusakan endotel hingga dapat terjadi badai sitokin yang mengakibatkan peningkatan aktivasi sistem koagulasi, sebagai akibatnya benang fibrin meningkat dan pembentukan D-dimer juga meningkat.^{10,26}

Teori yang kedua menyatakan bahwa SARS-Cov2 sebagai virus etiologi COVID-19 tidak menginfeksi secara langsung pada sel endotel. Menurut teori ini, peradangan dan badai sitokin sebagai respons imun *host* yang menyebabkan terjadinya aktivasi endotel, dan aktivasi platelet yang akhirnya akan meningkatkan aktivasi sistem koagulasi. Sumber lain juga menyatakan bahwa protein S yang terdapat pada SARS-Cov2 dapat mengaktifasi sel endotel, menyebabkan badai sitokin dan mengaktifasi sistem komplemen.²⁵

D-dimer banyak dipilih sebagai penanda laboratorium pada pasien COVID-19 sebagai prediktor mortalitas, tingkat keparahan, kejadian emboli paru dan trombosis vena.^{12,13,14,19,24} Hal tersebut berkaitan dengan waktu paruh D-dimer dalam sirkulasi darah yang tidak terlalu lama yaitu 8 jam. D-dimer dapat dideteksi 2 jam setelah terbentuk, dan akan dieliminasi oleh sistem retikuloendotel dan

ginjal dalam waktu 8 jam. Pembentukan D-dimer hanya terjadi selama ada pembentukan dan degradasi benang fibrin sehingga kadar D-dimer dapat menggambarkan keadaan sistem koagulasi dan fibrinolisis.^{9,15}

Saat ini banyak sekali laboratorium yang melakukan pemeriksaan D-dimer, tentu saja variasi alat dan reagen yang digunakan juga sangat bermacam-macam sehingga dapat menimbulkan variasi dalam pelaporan hasil D-dimer. Hal ini harus menjadi perhatian bagi laboratorium yang melaporkan hasil harus selalu mencantumkan satuan dan nilai rujukan yang digunakan. Bagi para klinisi yang mengelola pasien harus berhati-hati dalam menginterpretasi dan membandingkan hasil D-dimer sesuai satuan dan nilai rujukan yang digunakan oleh laboratorium.¹¹

KESIMPULAN

Pasien COVID-19 dapat mengalami gejala berat yang menimbulkan gangguan koagulasi. Salah satu penanda laboratorium yang digunakan untuk menilai mortalitas dan tingkat keparahan penyakit COVID-19 adalah peningkatan D-dimer, karena D-dimer dapat menggambarkan sistem koagulasi dan sistem fibrinolitik. Namun demikian, alat dan reagen pemeriksaan D-dimer sangat bervariasi sehingga pelaporan dan

interpretasi hasil pemeriksaan D-dimer haruslah sangat hati-hati.

KONFLIK KEPENTINGAN

Dalam penulisan telaah pustaka ini tidak terdapat konflik kepentingan

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Achmad Yani

DAFTAR PUSTAKA

1. Satuan Tugas Penanganan COVID-19. Situasi COVID-19 di Indonesia (Update per 11 April 2022) [Internet]. 2022. Available from: <https://covid19.go.id/artikel/2022/04/11/situasi-covid-19-di-indonesia-update-11-april-2022>
2. WHO. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 12 April 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
3. AlSamman M, Caggiula A, Ganguli S, Misak M, Pourmand A. Non-respiratory presentations of COVID-19, a clinical review. *Am J Emerg Med.* 2020;38:2444–54.
4. Persatuan dokter paru Indonesia, Perhimpunan dokter spesialis kardiovaskuler Indonesia, Perhimpunan dokter spesialis penyakit dalam Indonesia, Perhimpunan dokter anestesiologi dan terapi intensif Indonesia, Ikatan dokter anak Indonesia. Pedoman tatalaksana Covid-19 Edisi-4. Jakarta; 2022.
5. Ulanowska M, Olas B. Modulation of Hemostasis in COVID-19; Blood Platelets May Be Important Pieces in the COVID-19 Puzzle. *Pathogens.* 2022;10:370.
6. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97:312–20.
7. Mason RJ. Thoughts on the alveolar phase of COVID-19. *Am J Physiology Lung Cell Mol Physiol.* 2020;319:115–20.
8. Hajjar KA, Ruan J. Fibrinolysis and thrombolysis. In: Kaushansky K, Lichtman MA, Parchl JT, Levi MM, Oliver WP, editors. *Williams Hematology.* 9th ed. New York: McGraw Hill; 2016. p. 2310–5.
9. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411–20.
10. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Rev Hematol.* 2020;13(11):1265–75.
11. Favaloro EJ, Thachil J. Reporting of D-dimer data in COVID-19: some

- confusion and potential for misinformation. *Clin chemisrty Lab Med.* 2020;58(8):1191–9.
12. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z, et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J intensive care.* 2020;8(49):2–11.
 13. Ozen M, Yilmaz A, Cakmak V, Beyoglu R, Oskay A, Seyit M, et al. D-Dimer as a potential biomarker for disease severity in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;40:55–9.
 14. Mubarak AR, Esa T, Widaningsih Y, Bahrhun U. D-dimer analysis in Covid-19 patients. *Indones J Clin Pathol Med Lab.* 2021;28(1):5–9.
 15. Alnima T, Mulder MMG, Bussel BCT van, Cate H ten. COVID-19 Coagulopathy: From Pathogenesis to Treatment. *Acta Haematol.* 2022;145:282–96.
 16. Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021;88:15–27.
 17. Al-Samkari A, Leaf RSK, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Am Soc Hematol.* 2020;136(489–500).
 18. Yasser S, Giovini M, Marc L, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care.* 2020;124.
 19. García-Cervera C, Giner-Galvañ V, Wikman-Jorgensen P, Laureiro J, Rubio-Rivas M, Arena AG, et al. Estimation of Admission D-dimer Cut-off Value to Predict Venous Thrombotic Events in Hospitalized COVID-19 Patients: Analysis of the SEMI-COVID-19 Registry. *J Gen Intern Med.* 2021;36(11):3478–86.
 20. Peyvandi F, Artoni A, Novembrino C, Aliberti S, Panigada M, Rossi F, et al. Hemostatic alterations in COVID-19. *hematologica.* 2021;106(5):1472–5.
 21. The ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP Investigators. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385:790–802.
 22. Logothetis CN, Weppelmann TA, Jordan A, Hanna C, Zhang S, Charkowick S, et al. D-Dimer Testing for the Exclusion of Pulmonary Embolism Among Hospitalized Patients With COVID-19. *JAMA Netwotk Open.* 2021;4(10):1–4.
 23. Sukrisman L, Sinto R. Coagulation profile and correlation between D-dimer, inflammatory markers, and COVID-19 severity in an Indonesian

- national referral hospital. *J Int Med Res.* 2021;49(1):1–11.
24. Gustian H, Pratiwi RAB, Riantie R. Comparison of D-Dimer Level on Mild, Moderate and Severe COVID-19 at Immanuel Hospital Bandung City October 1 st - December 31 st, 2020. *Blood.* 2021;138(1):4268.
25. Yamada S, Asakura H. Coagulopathy and Fibrinolytic Pathophysiology in COVID-19 and SARS-CoV-2 Vaccination. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3338):1–26.
26. Abou-Ismael MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res.* 2020;194:101–15.