

Artikel Penelitian

Perbedaan INR dan D-Dimer terhadap Mortalitas Pasien COVID-19 di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

The Differences in INR and D-dimer on Mortality of COVID-19 Patients at RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

Claudia Herda Asyari¹, Iin Noor Chozin¹, Sastia Rakhma¹

¹Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur, Indonesia

Diterima 1 November 2023; Direvisi 5 Desember 2023; Publikasi 25 Februari 2024

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Claudia Herda Asyari, Departemen Pulmonologi dan Kedokteran Respirasi, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya – RSUD Dr Saiful Anwar Malang, Jl. Jaksas Agung Suprpto No. 2, Malang 65112, Jawa Timur – Indonesia.

Email:

claudiaherda@student.ub.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan: Pada Juli 2022, COVID-19 menginfeksi 565 juta orang, dengan 6,3 juta kasus kematian di seluruh dunia. Hubungan parameter laboratorium dengan waktu kematian dan komorbiditas belum banyak diteliti.

Tujuan: Studi ini untuk mengetahui perbedaan INR dan D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Dr Saiful Anwar Malang.

Metode: Studi kohort retrospektif dilakukan pada April 2020-September 2021, total 229 subjek COVID-19 terdiagnosis swab PCR. Analisis data berupa waktu kematian sejak masuk rumah sakit terbagi menjadi ≤ 7 hari dan > 7 hari, data laboratorium, data komorbiditas dan tanpa komorbiditas.

Hasil: Pada subjek tanpa komorbiditas, kadar D-Dimer signifikan lebih tinggi pada subjek dengan waktu kematian > 7 hari dibanding ≤ 7 hari. Pada subjek dengan waktu kematian ≤ 7 hari, kadar PT dan INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Pada subjek dengan waktu kematian > 7 hari, kadar D-Dimer dan feritin signifikan lebih rendah pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Secara keseluruhan, kadar INR ditemukan signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding subjek tanpa komorbiditas ($p < 0.05$).

Kesimpulan: Secara keseluruhan ditemukan bahwa kadar INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas, serta D-dimer pada subjek dengan waktu kematian > 7 hari tanpa komorbiditas signifikan lebih tinggi dibanding kelompok subjek lain.

Kata Kunci: COVID-19, waktu kematian, komorbiditas, trombosit, PT, APTT, INR, D-dimer, feritin, fibrinogen

ABSTRACT

Background: In July 2022, COVID-19 infected 565 million people, with 6.3 million deaths worldwide. The relationship between laboratory parameters, time of death, and comorbidities has not been widely studied.

Aim: To determine the difference between INR and D-dimer in the mortality of COVID-19 patients at dr. Saiful Anwar Hospital Malang.

Methods: A retrospective cohort study was conducted in April 2020-September 2021; 229 COVID-19 subjects were diagnosed with PCR swabs. Data analysis at the time of death since hospital admission was divided into ≤ 7 days and > 7 days, laboratory data, comorbidity data, and without comorbidities.

Results: In subjects without comorbidities, D-Dimer levels were significantly higher in subjects with > 7 days of death than ≤ 7 days. In subjects with < 7 days of death, PT and INR levels were significantly higher in subjects with comorbidities than without comorbidities. In subjects with > 7 days of death, D-Dimer and ferritin levels were significantly lower in subjects with comorbidities than without comorbidities. Overall, INR levels were significantly higher in subjects with comorbidities than those without

comorbidities ($p < 0.05$).

Conclusion: Overall, it was found that INR levels were significantly higher in subjects with comorbidities than without comorbidities, and D-dimer in subjects with a time of death > 7 days without comorbidities was significantly higher than in other groups of subjects.

Keywords: COVID-19, time of death, comorbidities, platelets, PT, APTT, INR, D-dimer, ferritin, fibrinogen

PENDAHULUAN

Sejak pertama kali diidentifikasi pada akhir 2019, *Coronavirus Disease 2019* (COVID-19) telah menginfeksi 565 juta orang di seluruh dunia pada Juli 2022.⁽¹⁾ Angka ini menunjukkan kemampuan infeksi *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* yang tinggi, mengingat penyakit yang diumumkan sebagai pandemi pada Maret 2020 ini menjangkiti 238 juta orang pada Oktober 2021.⁽²⁾ Di Indonesia, COVID-19 juga menunjukkan persebaran yang cepat, dengan 6,1 juta kasus diidentifikasi, meningkat drastis dari jumlah kasus positif pada akhir September 2020, yaitu 196.000 kasus.^(1,3)

Tidak hanya kasus positif yang tinggi, COVID-19 juga telah mengakibatkan 6,3 juta kasus kematian di seluruh dunia, dengan 150 ribu kasus diantaranya berasal dari Indonesia.⁽¹⁾ Berbagai manifestasi klinis COVID-19 dikaitkan dengan peningkatan mortalitas seperti pneumonia, distress nafas, dan cedera jantung.^(4,5) Telah banyak studi yang meneliti prediktor mortalitas COVID-19, salah satunya adalah parameter laboratorium.^(6,7)

Berbagai parameter laboratorium telah dibuktikan terkait dengan mortalitas pada COVID-19. Parameter laboratorium yang tersedia cukup luas pada berbagai fasilitas kesehatan seperti trombosit, *prothrombin time* (PT), dan *activated prothrombin thromboplastin* (APTT) diketahui terkait dengan derajat keparahan, serta prognosis yang lebih buruk.⁽⁷⁻⁹⁾ Parameter laboratorium lain yang terkait dengan koagulasi seperti fibrinogen dan D-Dimer juga diketahui terkait dengan peningkatan

kejadian mortalitas.^(6,10) Feritin yang diketahui terkait dengan badai sitokin yang terjadi pada COVID-19, juga dibuktikan meningkat pada pasien COVID-19 dengan prognosis buruk.⁽¹¹⁾ Hubungan parameter laboratorium dengan waktu kematian dan komorbiditas belum banyak diteliti. Studi ini untuk mengetahui perbedaan INR dan D-dimer terhadap mortalitas pasien COVID-19 di RSUD Dr Saiful Anwar Malang.

METODE

Studi kohort retrospektif dilakukan pada April 2020 hingga September 2021 di Ruang Rawat Inap COVID-19 RSUD Dr. Saiful Anwar Malang. Data subjek dipilih dengan syarat data rekam medis lengkap, terdapat luaran akhir (*survive* atau *non-survive*), serta terdiagnosis COVID-19 berdasarkan hasil swab *polymerase chain reaction* (PCR). Analisis data berupa waktu kematian setelah masuk rumah sakit yang dibagi menjadi *early* (≤ 7 hari) dan *late* (> 7 hari), data laboratorium, dan data komorbiditas. Parameter laboratorium yang diperiksa saat pasien masuk rumah sakit adalah trombosit, PT, APTT, *international normalized ratio* (INR), D-Dimer, feritin, dan fibrinogen dengan nilai normal sesuai referensi alat (*XE-2100, Sysmex, Germany*).⁽¹²⁾ Penyakit penyerta yang termasuk dalam komorbiditas sesuai dengan rekomendasi CDC (hipertensi, CAD, HF, obesitas, kanker, COPD, dan CKD). Uji data sesuai analisis data menggunakan *SPSS* versi 26.0 (*IBM*).

HASIL

Terdapat 229 subjek yang keseluruhan ikut dalam studi ini. Data subjek dibagi berdasarkan waktu kematian ≤ 7 hari

(154 pasien) dan >7 hari (75 pasien). Didapatkan pasien dengan waktu kematian ≤7 hari tanpa komorbid sebanyak 41 pasien, ≤7 hari dengan komorbid sebanyak 113 pasien, >7 hari tanpa komorbid sebanyak 20 pasien, >7 hari dengan komorbid

sebanyak 55 pasien. Tidak terdapat perbedaan signifikan pada aspek usia, jenis kelamin, dan komorbiditas pada subjek dengan waktu kematian ≤7 hari dan >7 hari (Tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Subjek

Variabel	Waktu Kematian		p-value
	≤7 hari (n=154; %)	>7 hari (n=75; %)	
Usia (rerata + SD)	54,13 + 13,36	55,77 + 13,95	0,28
Jenis Kelamin			
Pria	85 (37,12)	37 (16,20)	0,48
Wanita	69 (30,17)	38 (16,62)	
Komorbiditas			
Ya (HT, DM, CAD, CKD, CVA, PPOK, TB, Asma, Keganasan)	113 (49,33)	55 (24,03)	1,00
Tidak	41 (17,91)	20 (8,72)	

*. HT: Hipertensi ; DM: Diabetes Melitus ; CAD: Coronary Artery Disease ; CKD: Chronic Kidney Disease ; PPOK: Penyakit Paru Obstruksi Kronis ; TB: Tuberkulosis

Berdasarkan hasil statistika sebaran data tidak homogen sehingga dilakukan perhitungan dengan uji non parametrik man whitney. Kadar trombosit pada kelompok dengan waktu kematian >7 hari dengan komorbiditas signifikan lebih tinggi dibanding kelompok dengan waktu kematian ≤7 hari tanpa komorbiditas. PT ditemukan signifikan memanjang pada kelompok dengan waktu kematian ≤7 hari

dengan komorbid dibanding kelompok waktu kematian ≤7 hari tanpa komorbid.

INR ditemukan signifikan memanjang pada kelompok ≤7 hari dan >7 hari dengan komorbiditas dibanding ≤7 hari tanpa komorbiditas. D-Dimer signifikan meningkat pada kelompok >7 hari tanpa komorbiditas dibanding semua kelompok lain. Kadar feritin signifikan lebih rendah pada kelompok >7 hari dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. (Tabel 2)

Tabel 2. Tabel kategori trombosit, PT, APTT, INR, D-dimer, feritin, dan fibrinogen berdasarkan waktu kematian sekaligus komorbiditas.

Kelompok	≤7 hari		p-value	>7 hari		p-value
	Tanpa Komorbid (n=41)	Komorbid (n=113)		Tanpa Komorbid (n=20)	Komorbid (n=55)	
Trombosit (mm ³)						
<216000	21	42	0,87	6	19	0,90
216000 - 451000	17	62	0,76	13	33	0,89
>451000	3	9	0,06	1	3	0,03
PT (detik)						
<9,4	2	4	0,23	0	4	0,33
9,4 - 11,3	32	78	0,74	15	39	0,83
>11,3	7	31	0,00	5	12	0,08
APTT (detik)						
<24,6	10	27	0,81	5	11	0,98
24,6 - 30,6	24	61	0,23	12	27	0,34
>30,6	7	25	0,43	3	17	0,57
INR (detik)						
<1,5 detik	41	112	0,19	20	54	0,23
>1,5 detik	0	1	0,04	0	1	0,02
D-Dimer (mg/L)						
< 0,5	4	2	0,33	0	4	0,45
> 0,5	37	111	0,09	20	51	0,02
Feritin (ng/mL)						
<150	1	2	0,05	1	0	0,09
>150	40	111		19	55	

Fibrinogen (mg/dL)	0	2	0,34	0	1	0,40
<154,3	0	2	0,34	0	1	0,40
154,3 – 397,9	8	27	0,45	3	14	0,48
>397,9	33	84	0,33	17	40	0,47

*. PT: prothrombin time ; APTT: Activated Partial Thromboplastin Time ; INR: International Normalized Ratio

Pada subjek tanpa komorbiditas, kadar D-Dimer signifikan lebih tinggi pada subjek dengan waktu kematian >7 hari dibanding ≤ 7 hari. Pada subjek dengan waktu kematian ≤ 7 hari, kadar PT dan INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Pada subjek dengan waktu kematian >7

hari, kadar D-Dimer dan feritin signifikan lebih rendah pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas. Secara keseluruhan, kadar INR ditemukan signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding subjek tanpa komorbiditas ($p < 0.05$). (Tabel 3).

Tabel 3. Analisis Perbedaan Kategori Trombosit, PT, APTT, INR, D-Dimer, Ferritin, dan Fibrinogen berdasarkan Waktu Kematian dan Komorbiditas

Variabel	≤ 7 hari		p-value	> 7 hari		p-value
	Tanpa Komorbid (n=41)	Komorbid (n=113)		Tanpa Komorbid (n=20)	Komorbid (n=55)	
Trombosit (mean + SD)	227243,90+86097,56	257256,64+108523,02	0,12	255800,00+102843,57	287527,27+123792,22	0,07
PT (mean + SD)	10,57 + 1,07	10,87 + 1,11	0,31	10,89 + 1,07	10,82 + 1,16	0,21
APTT (mean + SD)	27,22 + 5,27	27,54 + 4,62	0,55	26,96 + 3,98	28,18 + 5,71	0,71
INR (mean + SD)	1,00 + 0,11	1,04 + 0,11	0,14	1,05 + 0,11	1,05 + 0,18	0,02
D-Dimer (mean + SD)	5,06 + 9,36	6,78 + 9,93	0,07	13,18 + 12,77	3,27 + 5,20	0,00
Ferritin (mean + SD)	1417,84 + 1580,23	1557,34 + 1201,94	0,10	1771,63 + 1298,48	1335,83 + 1122,83	0,13
Fibrinogen (mean + SD)	485,66 + 100,91	489,84 + 183,63	0,52	604,29 + 352,97	469,41 + 142,43	0,60

*. PT: prothrombin time ; APTT: Activated Partial Thromboplastin Time ; INR: International Normalized Ratio

PEMBAHASAN

Pada studi ini, ditemukan adanya abnormalitas parameter laboratorium pada sebagian besar subjek. Abnormalitas trombosit dialami 104 subjek (45,3%), abnormalitas PT pada 65 subjek (28,3%), dan abnormalitas APTT pada 105 subjek (47,1%). Angka abnormalitas yang tinggi ditemukan D-Dimer pada 219 subjek (95,6%), ferritin pada 225 subjek (98,3%), dan fibrinogen 177 subjek (76,0%). Subjek pada studi ini merupakan pasien dengan luaran *non-survivor*, sehingga temuan studi ini sesuai dengan berbagai studi sebelumnya yang membuktikan bahwa berbagai parameter laboratorium diatas merupakan faktor risiko independen sekaligus prognosis mortalitas pada COVID-19.^(5,9,13-16) Temuan berbeda ditunjukkan pada INR, dengan persentase abnormalitas hanya sebesar 0,8%. Studi sebelumnya menunjukkan adanya perbedaan signifikan INR pada *survivor* dibanding *non-survivor* COVID-19. Namun, pada studi

tersebut, ditunjukkan median INR 1,20 serta jarak interkuartil 1,03-1,32 pada *non-survivor*, yang belum termasuk dalam INR tinggi ($\geq 1,5$).⁽¹⁷⁾

Analisa D-Dimer pada studi ini menunjukkan kadar D-Dimer yang signifikan lebih tinggi pada kelompok dengan waktu kematian >7 hari tanpa komorbiditas dibanding semua kelompok subjek lain. Berbagai studi menunjukkan temuan menarik dimana ditemukan D-Dimer yang tinggi tanpa diikuti aktivitas fibrinolisis yang tinggi juga.^(22,23) Kelompok dengan kadar D-Dimer yang tinggi ini tidak menunjukkan pemanjangan PT, APTT, dan INR yang signifikan dibanding kelompok lain, menunjukkan aktivitas fibrinolisis yang juga tidak signifikan lebih tinggi dibanding kelompok lain. D-dimer merupakan produk hasil metabolisme fibrin yang biasa digunakan sebagai penanda pada berbagai penyakit terkait tromboemboli. Pada pasien COVID-19, dapat terjadi peningkatan D-

dimer tanpa disertai peningkatan fibrinolitik sistemik. Menurut Nielsen et al., hal ini dapat terjadi akibat metabolisme fibrin pada COVID-19 yang terfokus pada jaringan paru. Metabolisme fibrin ini dilakukan oleh mekanisme fibrinolitik lokal paru untuk membuang fibrin serta jaringan nekrotik di sekitar parenkim paru yang mengalami cedera. Hal ini menyebabkan berbagai produk metabolisme fibrin seperti D-dimer masuk ke dalam plasma dalam jumlah yang tinggi. Metabolisme fibrin yang terjadi secara lokal ini terjadi terutama di tahap progresivitas penyakit yang lebih awal, sehingga tidak dibersamaan dengan peningkatan fibrinolisis sistemik.⁽²⁰⁾ Teori ini dapat menjelaskan temuan pada studi ini, dimana waktu analisa D-dimer dilakukan, subjek dengan waktu kematian >7 hari berada dalam progresivitas penyakit yang lebih awal.

Terdapat beberapa kelemahan pada studi ini. Pertama, studi bersifat monosenter, hanya melibatkan Rumah Sakit dr. Saiful Anwar Malang sebagai sumber data pasien. Kedua, jumlah subjek penelitian yang hanya 229 pasien, yang kemudian dibagi menjadi sub-kelompok berdasarkan waktu kematian dan komorbiditas menunjukkan kurangnya data pada studi ini. Ketiga, data pasien yang tersedia hanya setelah masuk rumah sakit. Melihat hasil studi ini, mengetahui progresivitas penyakit pasien sebelum masuk rumah sakit menjadi hal yang penting diketahui untuk dapat mengetahui lebih jelas terkait hasil analisa parameter laboratorium yang didapatkan. Studi dengan jumlah subjek yang lebih banyak, serta adanya data terkait progresivitas penyakit sebelum masuk rumah sakit diharapkan dapat memperjelas hubungan antara berbagai parameter laboratorium yang diteliti dengan waktu kematian pada pasien COVID-19.

KESIMPULAN

Secara keseluruhan ditemukan bahwa kadar INR signifikan lebih tinggi pada subjek dengan komorbiditas dibanding tanpa komorbiditas, serta D-dimer pada subjek dengan waktu kematian >7 hari tanpa komorbiditas signifikan lebih tinggi dibanding kelompok subjek lain.

TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih diucapkan kepada seluruh responden yang telah bersedia mengikuti penelitian ini.

KONFLIK KEPENTINGAN

Tidak ada konflik kepentingan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes. Data sebaran perkembangan Covid-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://covid19.go.id/>
2. Lau O, Vadlamudi NK. Immunogenicity and Safety of the COVID-19 Vaccines Compared With Control in Healthy Adults: A Qualitative and Systematic Review. *Value Health*. 2022 May;25(5):717-30.
3. Nugraha B, Wahyuni LK, Laswati H, Kusumastuti P, Tulaar AB, Gutenbrunner C. COVID-19 pandemic in Indonesia: Situation and challenges of rehabilitation medicine in Indonesia. *Acta Medica Indones*. 2020 Oct 4;52(3):299.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-10.
5. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y, et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1469-72.
6. Simadibrata DM, Lubis AM. D-dimer levels on admission and all-cause mortality risk in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 ed [cited 2022 Jul 25];148. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/ddimer-levels-on-admission-and-allcause-mortality-risk-in-covid19-patients-a-metaanalysis/143FB6A7467D04AB33A6D7B14849499F>
7. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-

- analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020 Jul;506:145–8.
8. Yorike D, Kurniawan MR, Syafaat M. Analysis of D-Dimer Level and Prothombin Time (PT) Activated Prothombin Thromboplastin (APTT) on Heparin Administration to COVID-19 Patients. *Indones J Med Lab Sci Technol*. 2022 Apr 28;4(1):91–8.
 9. Long H, Nie L, Xiang X, Li H, Zhang X, Fu X, et al. D-Dimer and Prothrombin Time Are the Significant Indicators of Severe COVID-19 and Poor Prognosis. *BioMed Res Int*. 2020 Jun 17;2020:e6159720.
 10. Listyoko AS, Djajalaksana S, Sugiri YJ. Analisis Faktor Koagulasi : Korelasi Fibrinogen dengan Rendahnya Derajat Oksigenasi Pada Pasien COVID-19: Faktor Koagulasi Pada COVID-19. *Medica Hosp J Clin Med*. 2021 Jul 15;8(2):172–8.
 11. Monica M, Wulanjani HA. Correlation between NLR and Ferritin in COVID-19 Patients in ICU Dr. Kariadi Hospital. *Indones J Clin Pathol Med Lab*. 2022 Jun 3;28(2):133–6.
 12. Sysmex. XE-2100 Automated Hematology System [Internet]. 2010. Available from: <https://www.sysmex.com/la/pt/Products/Documents/English/XE-2100-English.pdf>
 13. 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 Jul 10;8(1):49.
 14. Long W, Yang J, Li Z, Li J, Chen S, Chen D, et al. Abnormal Fibrinogen Level as a Prognostic Indicator in Coronavirus Disease Patients: A Retrospective Cohort Study. *Front Med [Internet]*. 2021 [cited 2022 Jul 26];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.687220>
 15. Alroomi M, Rajan R, Omar AA, Alsaber A, Pan J, Fatemi M, et al. Ferritin level: A predictor of severity and mortality in hospitalized COVID-19 patients. *Immun Inflamm Dis*. 2021;9(4):1648–55.
 16. 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. *Clin Appl Thromb*. 2021 Jan 1;27:10760296211010972.
 17. Paliogiannis P, Zinellu A, Mangoni AA, Pazzola A, Bandiera FL, Spano A, et al. Prothrombin time, international normalized rate and in-hospital mortality in COVID-19. *Minerva Respir Med [Internet]*. 2022 May [cited 2022 Jul 26];61(2). Available from: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R16Y2022N02A0046>
 18. Barrett TJ, Bilaloglu S, Cornwell M, Burgess HM, Virginio VW, Drenkova K, et al. Platelets contribute to disease severity in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2021 Dec;19(12):3139–53.
 19. Barale C, Russo I. Influence of Cardiometabolic Risk Factors on Platelet Function. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 17;21(2):623.
 20. Nielsen ND, Rollins-Raval MA, Raval JS, Thachil J. Is it hyperfibrinolysis or fibrinolytic shutdown in severe COVID-19? *Thromb Res*. 2022 Feb;210:1–3.
 21. Russo I. The Prothrombotic Tendency in Metabolic Syndrome: Focus on the Potential Mechanisms Involved in Impaired Haemostasis and Fibrinolytic Balance. *Scientifica*. 2012;2012:525374.
 22. Ibañez C, Perdomo J, Calvo A, Ferrando C, Reverter JC, Tassies D, et al. High D dimers and low global fibrinolysis coexist in COVID19 patients: what is going on in there? *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):308–12.
 23. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, Moore HB, Wohlauser MV, Urban S, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *J Am Coll Surg*. 2020 Aug;231(2):193-203.e1.
 24. Tural Onur S, Altın S, Sokucu SN, Fikri Bİ, Barça T, Bolat E, et al. Could ferritin level be an indicator of COVID-19 disease mortality? *J Med Virol*. 2021 Mar;93(3):1672–7.
 25. Ahmed S, Ansar Ahmed Z, Siddiqui I, Haroon Rashid N, Mansoor M, Jafri L. Evaluation of serum ferritin for prediction of severity and mortality in COVID-19- A cross sectional study. *Ann Med Surg*. 2021 Mar 1;63:102163.
 26. Lino K, Guimarães GMC, Alves LS, Oliveira AC, Faustino R, Fernandes CS, et al. Serum ferritin at admission in hospitalized COVID-19 patients as a predictor of mortality. *Braz J Infect Dis [Internet]*. 2021 Jun 16 [cited 2022 Jul 26];25. Available from: <http://www.scielo.br/j/bjid/a/9VvFzmfsGbbQGWnNcQ8m3FpD/>
 27. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin – from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022 Jan;126:102778.