

ĐÁNH GIÁ NỒNG ĐỘ FERRITIN, D-DIMER VÀ ĐỘ NẶNG Ở BỆNH NHÂN COVID-19

Trần Thừa Nguyễn^{1*}, Hoàng Thị Lan Hương¹, Cao Quốc Hoài¹, Trần Quang Nhật¹, Lê Trung¹, Trần Khôi Nguyễn¹, Phạm Bá Đăng¹, Bùi Đức An Vinh¹, Huỳnh Lê Thái Bảo²

DOI: 10.38103/jcmhch.2022.75.9

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc điều trị bệnh nhân COVID-19 đặc biệt là những bệnh nhân nặng và nguy kịch vẫn là thách thức đối với nền y tế còn hạn chế trong bối cảnh hiện nay của nước ta. Vì vậy, việc dựa vào các dấu hiệu lâm sàng và các xét nghiệm sẵn có để đánh giá mức độ nặng và khả năng tiến triển nặng của bệnh là rất cần thiết để có hướng tiếp cận kịp thời. Trong đó ferritin và d-dimer được cho là các chỉ dấu sinh học có liên quan đến mức độ nặng của bệnh COVID 19. Nghiên cứu này nhằm: (1) Đánh giá tình trạng tăng nồng độ ferritin và nồng độ d-dimer huyết tương ở bệnh nhân COVID-19. (2) Xác định giá trị điểm cắt nồng độ d-dimer huyết tương nhằm tiên đoán mức độ nặng của bệnh nhân COVID-19.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 209 bệnh nhân mắc COVID-19 điều trị tại Trung tâm hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 trực thuộc bệnh viện trung ương Huế tại thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 08/2021 đến tháng 11/2019. Tất cả bệnh nhân được đánh giá mức độ nặng của bệnh COVID-19 dựa vào triệu chứng lâm sàng và độ bão hòa oxy máu, được tiến hành định lượng nồng độ ferritin và d-dimer. Tăng nồng độ ferritin được định nghĩa: ở nam là từ 400ng/ml trở lên và ở nữ là từ 150ng/ml trở lên, tăng nồng độ d-dimer là từ 500 ng/ml trở lên. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Kết quả: Tỷ lệ tăng ferritin ở nhóm bệnh nhân nặng là 89,77%. Nồng độ d-dimer ở nhóm bệnh nhân nặng trung bình là 4732,43ng/ml. Khi nồng độ d-dimer > 1537ng/ml thì sẽ có nguy cơ là bệnh COVID-19 sẽ nặng với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,699 (khoảng tin cậy 95%: 0,627 - 0,771); độ nhạy 57,95% và độ đặc hiệu 75,83%; $p < 0,0001$.

Kết luận: Ferritin và d-dimer huyết tương là yếu tố liên quan độc lập với độ nặng của bệnh COVID-19.

Từ khóa: ferritin, d-dimer, bệnh nhân COVID-19.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE PLASMA CONCENTRATIONS OF FERRITIN, D - DIMER AND SEVERITY IN COVID-19 PATIENTS

Tran Thua Nguyen^{1*}, Hoang Thi Lan Huong¹, Cao Quoc Hoai¹, Tran Quang Nhat¹, Le Trung¹, Tran Khoi Nguyen¹, Pham Ba Dang¹, Bui Duc An Vinh¹, Huynh Le Thai Bao²

Background: The treatment of COVID-19 patients, especially the severely ill and critically ill, is still a challenge for the limited health sector in the current context of our country. Therefore, it is necessary to

¹Bệnh viện Trung ương Huế
²Đại học Duy Tân

- Ngày nhận bài (Received): 29/11/2021; Ngày phản biện (Revised): 15/12/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 04/01/2022
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Thừa Nguyễn
- Email: tranthuanguyen23@gmail.com; SĐT: 0903597695

Bệnh viện Trung ương Huế

rely on clinical signs and available tests to assess the severity and possibility of severe progression of the disease to have a timely approach. Among them, ferritin and d-dimer are thought to be biomarkers related to the severity of COVID-19 disease. Therefore, this study aims to evaluate the increase in plasma ferritin concentration and the plasma concentrations of d-dimer in COVID-19 patients and to determine the cut-off of d-dimer to prognosis the severity in COVID-19 patients.

Methods: A cross-sectional study was performed on 209 COVID-19 patients at COVID-19 Intensive Care Center of Hue Central Hospital in Ho Chi Minh city from August 2021 to November 2021. All patients were evaluated the severity of disease based on symptoms, signs, and saturation of oxygen in the blood and were measured plasma concentration of ferritin and d-dimer. The increase ferritin concentration is defined as higher than 400ng/ml in men and 150ng/ml in women; d-dimer was elevated when ≥ 500 ng/ml. Data were analyzed by SPSS version 16.0.

Results: In the severe patient group, the increase ferritin concentration accounted for 89.77%, the average concentration of d-dimer was 4732.43ng/ml. When the d-dimer concentration was more than 1537ng/ml, there was a risk that COVID-19 would be severe with the area under the curve (AUC) 0.699 (95% CI: 0.627 - 0.771); sensitivity 57.95% and specificity 75.83%; $p < 0.0001$.

Conclusion: Plasma ferritin and d-dimer concentrations are independent risk factors for severity in COVID-19 patients.

Key words: Ferritin, d-dimer, COVID-19 patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ferritin huyết tương là một protein mang sắt tồn tại cả trong và ngoài tế bào có ở hầu hết khắp mọi nơi trong cơ thể như: gan, lách, tủy, tá tràng, cơ vân và nhiều vùng giải phẫu khác. Nó có thể lưu trữ, giải phóng sắt và hoạt động như một bộ đệm chống thiếu sắt và quá tải sắt. Ferritin bao gồm 24 tiểu đơn vị bao quanh một lõi sắt chứa 4000 - 4500 nguyên tử sắt [1]. Ferritin là chất trung gian của quá trình rối loạn điều hòa miễn dịch, được biết đến như protein tiền viêm có vai trò quan trọng gây ra cơn bão cytokine ở bệnh nhân mắc bệnh lý nhiễm trùng [2]. Cơn bão cytokine gây ra rối loạn chức năng cơ quan và dẫn đến tử vong ở bệnh nhân COVID-19 [3]. Nồng độ ferritin ổn định trong máu ở những người trong độ tuổi 3 tháng tuổi đến 16 tuổi là 20 - 200 ng/mL, nữ trong độ tuổi 20 - 60 tuổi là 13 - 150 ng/mL và nam trong độ tuổi từ 20 - 60 tuổi là 30 - 400 ng/mL.

D-dimer là sản phẩm của quá trình thoái biến từ cục máu đông trong lòng mạch. Nồng độ d-dimer được sử dụng như một dấu ấn sinh học dự đoán cho rối loạn đông máu, đông máu nội mạch lan tỏa. Trong các rối loạn đông máu liên quan đến nhiễm COVID-19, tăng d-dimer có liên quan đến quá trình

được gọi là đông máu miễn dịch [8]. Quá trình này gây huyết khối ở tất cả các cơ quan trong cơ thể, trong đó huyết khối mạch máu phổi được nhắc đến như là quá trình sinh lý bệnh quan trọng đưa đến tình trạng thiếu oxy nặng và dẫn đến tử vong ở bệnh nhân COVID-19. D-dimer tăng gấp 4 lần là một dấu hiệu cho thấy tiên lượng xấu ở những bệnh nhân COVID-19 nhập viện [4, 5].

Kể từ khi đại dịch COVID-19 do chủng virus Corona mới (SARS-CoV2) lần đầu tiên phát hiện tại thành phố Vũ Hán (Trung Quốc) vào cuối tháng 12/2019, đến nay (8/2021) dịch bệnh đã lan rộng toàn thế giới với hơn 250 triệu người mắc và hơn 5 triệu người tử vong (WHO). Tại Việt Nam đại dịch đã bùng phát đợt thứ tư với gần 1 triệu người mắc và hơn 22 ngàn người tử vong. Việc điều trị bệnh nhân COVID-19 đặc biệt là những bệnh nhân nặng và nguy kịch vẫn là thách thức đối với nền y tế còn hạn chế trong bối cảnh hiện nay của nước ta. Do vậy, tháng 8/2021, Trung tâm hồi sức người bệnh COVID-19 trực thuộc Bệnh viện Trung Ương Huế tại thành phố Hồ Chí Minh được thành lập theo quyết định của Bộ y tế. Là một trong 16 bệnh viện đã triển khai tại thành phố Hồ Chí Minh để điều trị chủ

Đánh giá nồng độ Ferritin, d-dimer và độ nặng ở bệnh nhân Covid-19

yếu cho bệnh nhân COVID-19 nặng và nguy kịch.

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm: (1) Đánh giá tình trạng tăng nồng độ ferritin và nồng độ d-dimer huyết tương ở bệnh nhân COVID-19. (2) Xác định giá trị điểm cắt nồng độ d-dimer huyết tương nhằm tiên đoán mức độ nặng của bệnh nhân COVID-19.

II. PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 209 bệnh nhân mắc COVID-19 điều trị tại Trung tâm hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 trực thuộc bệnh viện trung ương Huế tại thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 08/2021 đến tháng 11/2021.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân đủ các điều kiện sau: (1) Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc COVID-19 bằng test Realtime PCR. (2) Tuổi ≥ 20 tuổi

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đây là phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, với cách chọn mẫu thuận tiện. Tất cả bệnh nhân đều được tiến hành lấy các thông số về tuổi, giới tính, lấy dấu hiệu sinh tồn, đo độ bão hòa oxy máu mao mạch, đánh giá độ nặng của bệnh COVID-19.

Bệnh nhân được lấy dịch mũi họng để làm xét nghiệm Realtime PCR COVID-19

Định lượng ferritin huyết tương bằng kỹ thuật điện hóa phát quang dựa trên nguyên lý sandwich và định lượng d-dimer huyết tương dựa vào phương pháp ngưng tập trên Latex tại đơn vị sinh hóa của Trung tâm hồi sức tích cực người bệnh COVID-19 trực thuộc bệnh viện trung ương Huế tại thành phố Hồ Chí Minh.

Bảng 1: Giá trị tham khảo Ferritin và D-dimer

Xét nghiệm		Giá trị bình thường	Đơn vị
Ferritin (≥ 20 tuổi)	Nam	30 - 400	ng/ml
	Nữ	13 - 150	ng/ml
D-dimer		≥ 500	ng/ml

Bảng 2: Phân loại mức độ nặng của bệnh COVID-19 theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam (ban hành ngày 14/07/2021) [6].

Mức độ	Đặc điểm
Không triệu chứng	<ul style="list-style-type: none"> Xét nghiệm SARS-CoV 2 khẳng định Không triệu chứng lâm sàng
Nhẹ	<ul style="list-style-type: none"> Biểu hiện của viêm đường hô hấp trên cấp tính: sốt, ho khan, đau họng, nghẹt mũi, mệt mỏi, đau đầu, đau mỏi cơ, tê lưỡi Không có các dấu hiệu của viêm phổi hoặc thiếu ô xy, nhịp thở ≤ 20 lần/phút, SpO₂ $\geq 96\%$ khi thở khí trời
Vừa	<ul style="list-style-type: none"> Viêm phổi Khó thở, thở nhanh > 20 lần/phút và không có dấu hiệu viêm phổi nặng, SpO₂ $\geq 93\%$ khi thở khí trời
Nặng	<ul style="list-style-type: none"> Viêm phổi nặng Sốt hoặc nghi ngờ nhiễm trùng hô hấp, kèm bất kỳ một dấu hiệu: nhịp thở > 30 lần/phút, khó thở nặng, SpO₂ $< 93\%$ khi thở khí trời
Nguy kịch	<ul style="list-style-type: none"> Hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS) Nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng, suy đa tạng Và các biến chứng nặng - nguy kịch khác: nhồi máu phổi, đột quỵ, sảng

Trong nghiên cứu, nặng được định nghĩa là mức độ nặng và nguy kịch trong bảng phân loại trên. Không nặng là nhóm bệnh nhân không triệu chứng đến mức độ vừa.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3: Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		N (%)
Tuổi (tuổi)		58,66 (21 - 95)
Giới tính	Nam	100 (47,85%)
	Nữ	109 (52,15%)
Tiền sử	Tăng huyết áp	82 (41,00%)
	Đái tháo đường	41 (21,00%)
	Bệnh mạch vành	25 (12,50%)
	Béo phì	89 (42,48%)
Đặc điểm lâm sàng	Đau đầu, nhức mỏi toàn thân	103 (49,82%)
	Ho, khạc đàm, hắt hơi, chảy mũi nước	173 (82,78%)
	Đau bụng, đi cầu phân lỏng	16 (7,7%)
	Giảm/mất khứu giác, vị giác	17 (8,1%)
	SpO ₂ (%)	89,5 (45 - 100)
Đặc điểm cận lâm sàng	CRP (mg/l)	74,60 (0,64 - 298,00)
	Ferritin (ng/ml)	159 (76,08%)
	D-dimer (ng/ml)	3357,74 (1,04 - 76174,00)
	Fibrinogen (g/l)	4,61 (0,58 - 39,55)

Đối với 209 bệnh nhân trong nghiên cứu, độ tuổi trung bình là 58,66 tuổi, nam chiếm 47,85%, nữ chiếm 52,15%. Tiền sử béo phì và tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất. Đặc điểm lâm sàng thường gặp là ho, khạc đàm, hắt hơi, chảy mũi nước. Có thay đổi về các chỉ số cận lâm sàng đánh giá mức độ nặng của bệnh.

3.2. Phân bố mức độ nặng của COVID-19 theo nhóm tuổi

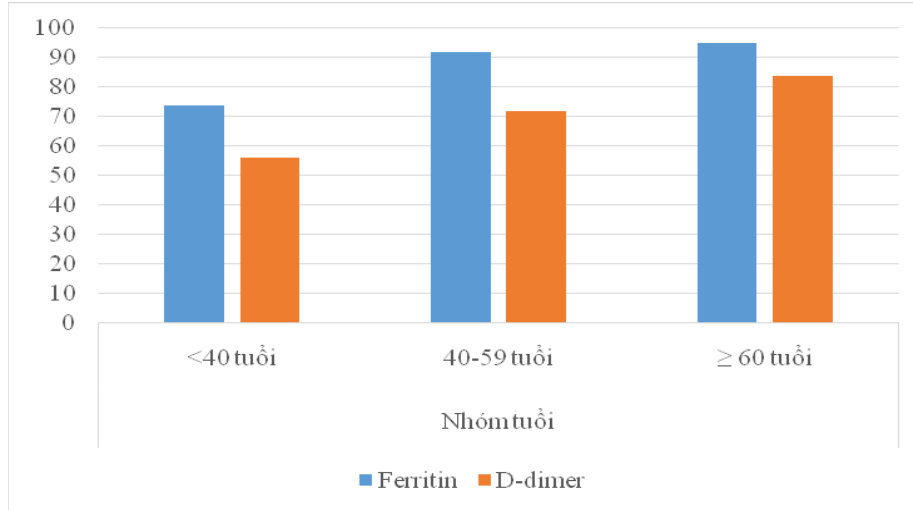
Bảng 4: Phân bố mức độ nặng COVID-19 theo các nhóm tuổi bệnh nhân

Độ nặng	< 40 tuổi	40 - 59 tuổi	> 60 tuổi	Tổng
Nặng	11 40,74%	31 40,79%	46 43,40%	88 100%
Không nặng	16 59,26%	45 59,21%	60 56,60%	121 100%
Tổng	27 (12,92%)	76 (36,36%)	106 (50,72%)	209

Đánh giá nồng độ Ferritin, d-dimer và độ nặng ở bệnh nhân Covid-19

Trong 209 bệnh nhân được nghiên cứu, nhóm tuổi từ 60 tuổi trở lên chiếm tỉ lệ cao nhất (50,72%) tiếp sau đó là nhóm tuổi 40 - 59 và dưới 40 tuổi lần lượt chiếm 36,36%, 12,92%. Sự khác biệt về mức độ nặng theo từng nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê $p = 0,73$ ($p > 0,05$).

3.3. Đặc điểm và tương quan nồng độ ferritin và d-dimer

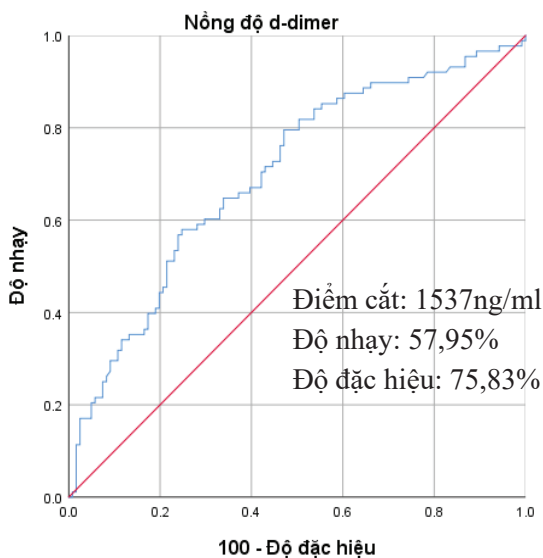


Biểu đồ 1: Tỉ lệ tăng nồng độ ferritin và d-dimer ở các nhóm tuổi bệnh nhân

Tỉ lệ tăng nồng độ ferritin và d-dimer ở các nhóm tuổi khác biệt có ý nghĩa thống kê, lần lượt $p < 0,01$ và $p < 0,05$.

Bảng 5: Tương quan giữa ferritin và d-dimer với độ nặng của bệnh

Biến số	Nặng (n = 88)	Không nặng (n = 121)	Giá trị P
Ferritin			< 0,01
Tăng	79 (89,77%)	80 (66,11%)	
Không tăng	9 (10,23%)	41 (33,89%)	
D-dimer (ng/ml)	4732,43 (1,04-43207,00)	2357,97 (61,70-76174,00)	< 0,01



Tăng ferritin ở nhóm bệnh nhân nặng chiếm 89,77% trong khi ở nhóm bệnh nhân không nặng tỉ lệ này là 66,11%, với $p < 0,01$. Nồng độ d-dimer ở nhóm bệnh nhân nặng trung bình là 4732,43ng/ml, ở nhóm không nặng là 2357,97ng/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,0001$.

Biểu đồ 2: Đường cong ROC của nồng độ d-dimer dự báo bệnh nhân COVID-19 nặng.

Khi nồng độ d-dimer > 1537ng/ml thì sẽ có nguy cơ là bệnh COVID-19 sẽ nặng với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,699 (khoảng tin cậy 95%: 0,627 - 0,771); độ nhạy là 57,95% và độ đặc hiệu là 75,83%; $p < 0,0001$

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 209 bệnh nhân, tuổi trung bình là 58,66 tuổi, nam chiếm 47,85%, nữ chiếm 52,15%, béo phì là bệnh lý nền thường gặp nhất chiếm 42,48% bệnh nhân, tiếp sau đó là bệnh lý tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý mạch vành chiếm tỉ lệ lần lượt là 41,0%, 21,0% và 12,5%. Triệu chứng liên quan đến hô hấp như ho, khạc đờm, hắt hơi, chảy mũi nước là triệu chứng chủ yếu chiếm 82,78%, tiếp theo đó là các triệu chứng toàn thân đau đầu, đau mỏi cơ, nhức mỏi toàn thân (49,82%), các triệu chứng mất hoặc giảm khứu giác và tiêu hóa ít gặp hơn. Các marker về rối loạn phản ứng viêm (nồng độ CRP trung bình là 74,6mg/l, nồng độ fibrinogen trung bình là 4,61g/l, nồng độ ferritin tăng ở 76,08% bệnh nhân) và rối loạn đông máu (nồng độ d-dimer trung bình là 3357,74ng/ml) cũng thay đổi rõ ở bệnh nhân nghiên cứu.

Tỉ lệ mắc bệnh trong COVID-19 trong nhóm nghiên cứu phân bố chủ yếu là ở bệnh nhân từ 60 tuổi trở lên chiếm 50,72% tiếp sau đó là nhóm tuổi 40 - 59 và dưới 40 tuổi lần lượt chiếm 36,36%, 12,92%. Tuy nhiên sự khác biệt về mức độ nặng theo từng nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê $p = 0,73$ ($p > 0,05$).

Ở ba nhóm tuổi (dưới 40 tuổi, 40 - 59 tuổi, từ 60 tuổi trở lên) tỉ lệ tăng nồng độ ferritin lần lượt là 74,07%, 90,79%, 95,28% và tỉ lệ tăng nồng độ d-dimer lần lượt là 55,56%, 72,37%, 83,96%, sự khác biệt giữa các nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả của tác giả Ali, Hussein tại Iraq [7].

Nồng độ ferritin và d-dimer là yếu tố liên quan độc lập với mức độ nặng của bệnh COVID-9 trong nghiên cứu này. Tăng nồng độ ferritin huyết tương trong nhóm bệnh nhân nặng và không nặng lần lượt

là 89,77% và 66,11%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Kết quả của chúng tôi tương tự kết quả trong nghiên cứu của tác giả Zhi Lin và cộng sự tại Trung Quốc với $p < 0,0001$ [4]: Nồng độ d-dimer ở nhóm bệnh nhân nặng và không nặng lần lượt là 4732,43ng/ml (1,04 - 43207) và 2357,97ng/ml (61,70 - 76174,00) và sự khác biệt là rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Trong nghiên cứu của tác giả Zhi Lin kết quả tương ứng là 5750ng/ml (600 - 7790) và 2186ng/ml (100 - 415) [8], còn trong nghiên cứu của tác giả Kadhim AS cho thấy nồng độ d-dimer trung bình ở bệnh nhân COVID-19 nặng là 1680 ± 300 ng/ml [9].

Trong nghiên cứu này cũng cho thấy nồng độ d-dimer trên 1537ng/ml sẽ là yếu tố dự báo bệnh nhân COVID-19 sẽ nặng với diện tích dưới đường cong (AUC) 0,699 (khoảng tin cậy 0,627 - 0,771) với độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng là 57,95% và 75,83%; $p < 0,0001$. Theo tác giả Yao, Y và cộng sự thì điểm cắt này là 2000ng/ml [10].

V. KẾT LUẬN

Tiến hành nghiên cứu trên 209 bệnh nhân mắc COVID-19 từ 20 tuổi trở lên chúng tôi có một số nhận xét: Ở ba nhóm tuổi (dưới 40 tuổi, 40 - 59 tuổi, từ 60 tuổi trở lên) tỉ lệ tăng nồng độ ferritin lần lượt là 74,07%, 90,79%, 95,28% với $p < 0,01$ và tỉ lệ tăng nồng độ d-dimer lần lượt là 55,56%, 72,37%, 83,96% với $p < 0,05$. Tỉ lệ tăng ferritin ở nhóm bệnh nhân nặng là 89,77%. Nồng độ d-dimer ở nhóm bệnh nhân nặng trung bình là 4732,43ng/ml. Nồng độ d-dimer huyết tương là yếu tố liên quan độc lập với độ nặng của bệnh COVID-19 với điểm cắt d-dimer dự báo bệnh nhân COVID-19 sẽ nặng là trên 1537ng/ml.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr.* 2002;132:3680-6.
2. Abbaspour N, Hurrell R, Kelishadi R. Review on iron and its importance for human health. *J Res Med Sci.* 2014;19:164-74.
3. Jin X, Lian J-S, Hu J-H, Gao J, Zheng L, Zhang Y-M, et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut.* 2020;69:1002-9.
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel

Đánh giá nồng độ Ferritin, d-dimer và độ nặng ở bệnh nhân Covid-19

- M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:120-8.
5. Velavan TP, Meyer CG. Mild versus severe COVID-19: Laboratory markers. *Int J Infect Dis.* 2020;95:304-7.
6. Bộ Y tế I. Quyết định số 4689/QĐ-BYT ngày 06/10/2021: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị COVID-19 (cập nhật lần thứ 7). Cục quản lý khám chữa bệnh. 2021.
7. M Hussein A, Taha ZB, Gailan Malek A, Akram Rasul K, Hazim Kasim D, Jalal Ahmed R, et al. D-Dimer and Serum ferritin as an Independent Risk Factor for Severity in COVID-19 Patients. *Mater Today Proc.* 2021;
8. Lin Z, Long F, Yang Y, Chen X, Xu L, Yang M. Serum ferritin as an independent risk factor for severity in COVID-19 patients. *J Infect.* 2020;81:647-79.
9. Kadhim AS, Abdullah YJ. Serum Levels of Interleukin - 6, Ferritin, C-Reactive Protein, Lactate Dehydrogenase, D-Dimer, and Count of Lymphocytes and Neutrophils in COVID-19 Patients: Its Correlation to the Disease Severity. 2021;5:5.
10. 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.