

D-dimer: kako pravilno tumačiti nalaz

Renata Zrinski Topić, Jasna Leniček Krleža*

Cilj rada je podsjetiti na predanalitičke, analitičke i poslijeanalitičke osobitosti i ograničenja određivanja D-dimera radi racionalne primjene laboratorijske pretrage te ispravnog tumačenja nalaza i literaturnih navoda. U cirkulaciji zdravih osoba nalazi se vrlo mala količina D-dimera, a patološko povećanje njegove vrijednosti prisutno je u kliničkim stanjima s pojačanom koagulacijskom i fibrinolitičkom aktivnošću, odnosno njegovim promijenjenim metabolizmom. Rutinsko određivanje D-dimera primjenjuje se za postavljanje dijagnoze i praćenje tijeka diseminirane intravaskularne koagulacije te u diferencijalnoj dijagnostici tromboembolijskih stanja. Zbog velike negativne prediktivne vrijednosti koncentracija D-dimera manja od definirane granične vrijednosti isključuje dijagnozu tromboembolijske bolesti i pomaže u probiru pacijenata kojima je potrebna daljnja obrada skupim slikovnim metodama. Imunokemijske metode za kvantitativno određivanje koncentracije D-dimera nisu standardizirane, primjenjuju monoklonska anti-D-dimer antitijela različite specifičnosti te različite detekcijske reakcije, zbog čega je prisutna heterogenost u izvještavanju rezultata, što otežava usporedbu nalaza i rezultata istraživanja dobivenih različitim metodama. Kako bi nalaz i tumačenje nalaza D-dimera bili ispravni i pouzdani, potrebno je zadovoljiti predanalitičke zahtjeve: najpogodnije vrijeme uzorkovanja, poznavanje osobitosti metode kojom je određena koncentracija D-dimera te poznavanje ograničenja određivanja D-dimera vezana za pojedina patološka stanja.

Ključne riječi: D-dimer; diseminirana intravaskularna koagulacija; fibrinoliza; razgradni produkt fibrina; duboka venska tromboza

D-dimer je završni razgradni produkt fibrina (FDP) koji, u užem smislu, podrazumijeva samo najmanji razgradni produkt građen od dviju fibrinskih podjedinica D povezanih peptidnom vezom. No pojam D-dimer, u širem smislu, podrazumijeva heterogenu skupinu FDP-a različite veličine i molekularne mase kojoj je zajedničko obilježje prisutnost jedne ili više kovalentnih veza između više fibrinskih podjedinica D (1, 2).

D-dimer je istodobno biljeg stvaranja, stabilizacije i razgradnje fibrinskog ugruška u cirkulaciji, stvaranje kojeg započinje nastajanjem fibrinskih monomera. Trombin nastao aktivacijom slijeda povezanih kaskadnih reakcija otcjepljuje s molekule fibrinogena fibrinopeptide A i B te na taj način prevodi topivu molekulu fibrinogen u netopive fibrinske monomere. Polimerizacijom fibrinskih monomera nastaju nekovalentno povezani fibrinski protofibrili. Faktor XIIIa učvršćuje polimerizirani fibrin, stvarajući peptidne veze između podjedinica D dvaju susjednih fibrinskih monomera i na taj način formira umreženi fibrinski ugrušak. Fibrinolitičkim djelovanjem plazmina na umrežena fibrinska vlakna nastaje smjesa FDP-a različite veličine i molekularne mase, koji se potom razgrađuju do malih razgradnih produkata

građenih od dviju podjedinica D (DD) ili dviju D i jedne podjedinice E (DD/E) fibrina (2).

D-dimer se u cirkulaciji zdravih osoba nalazi u vrlo maloj količini, jer se iz krvi izlučuje putem bubrega i posredstvom stanica retikuloendotelnog sustava. Vrijeme poluživota D-dimera u cirkulaciji iznosi približno 8 sati (3).

Fiziološko povećanje koncentracije D-dimera prisutno je u osoba starijih od 50 godina, pušača, nakon ozljede i u postoperativnom razdoblju, kad koncentracija D-dimera ostaje povećana i tjedan dana nakon operativnog zahvata, a vrijednosti se vrlo polako normaliziraju tijekom iduća tri tjedna (2, 4). Koncentracija D-dimera fiziološki se postupno povećava i tijekom trudnoće, a najveće vrijednosti prisutne su u

* Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za medicinsku biokemiju i hematologiju, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klaićeva 16, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Adresa za dopisivanje:

Dr. sc. Renata Zrinski Topić, Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zavod za laboratorijsku dijagnostiku, Odjel za medicinsku biokemiju i hematologiju, Klaićeva 16, 10000 Zagreb, e-mail: renata.zrinski-topic@zg.t-com.hr

Primljeno/Received: 20. 12. 2016., Prihvaćeno/Accepted: 7. 2. 2017.

posljednjem trimestru. Nakon porođaja slijedi postupno smanjivanje koncentracije D-dimera, a vrijednosti se normaliziraju tek nakon razdoblja babinja (2).

KLINIČKO ZNAČENJE

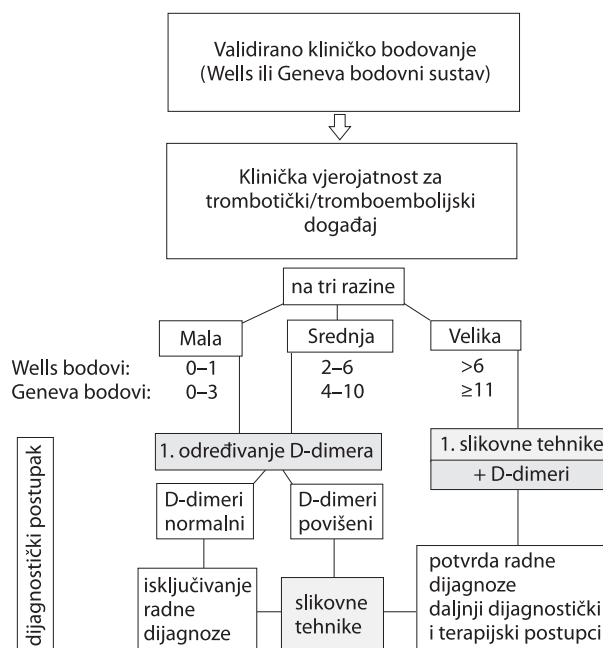
Povećana koncentracija D-dimera upućuje na pojačanu aktivnost sustava zgrušavanja i posljedičnu fibrinolitičku aktivnost. Osim toga, povećana koncentracija D-dimera može biti i posljedica promijenjenog metabolizma D-dimera u pojedinim patološkim stanjima. Patološki porast vrijednosti D-dimera prisutan je u brojnim kliničkim stanjima prikazanim u Tablici 1 (2, 5).

TABLICA 1. Klinička stanja praćena s povećanom koncentracijom D-dimera

Venska tromboza (duboka venska tromboza, plućna embolija)
Arterijska tromboza (akutni koronarni sindrom, moždani udar, arterijska tromboembolija)
Tromboza malih krvnih žila (diseminirana intravaskularna koagulacija)
Maligne bolesti
Opekline
Infekcije (pneumonija, sepsa)
Srčanožilne bolesti (fibrilacija atrijske, urođene srčane grješke, aneurizma aorte)
Jetrene bolesti
Bubrežne bolesti

Premda određivanje D-dimera nema veliku dijagnostičku specifičnost, jer su njegove povećane koncentracije prisutne u pacijenata s različitim dijagnozama, ono je zbog velike negativne prediktivne vrijednosti ključna laboratorijska pretraga u diferencijalnoj dijagnostici tromboze i tromboembolijskih stanja. Koncentracija D-dimera manja od definirane granične vrijednosti isključuje dijagnoze duboke venske tromboze i plućne embolije (3, 6, 7). Budući da su slikovne dijagnostičke metode skupe, vremenski zahtjevne i često nedostupne, probir i dijagnostička obrada pacijenata započinje procjenom kliničke vjerojatnosti tromboze ili tromboembolijskog stanja temeljem anamnestičkih i kliničkih podataka upotrijebljenih u npr. Wellsovom ili Geneva bodovnom sustavu te određivanjem koncentracije D-dimera (5, 6). U pacijenata s malom ili umjerenom kliničkom vjerojatnošću određivanje D-dimera je pretraga prvog izbora. Ako su vrijednosti D-dimera veće od granične, za potvrdu dijagnoze potrebne su i slikovne metode, dok vrijednosti D-dimera manje od one granične isključuju radnu dijagnozu i potrebu za daljnjom dijagnostikom. Pacijente s velikom kliničkom vjerojatnošću potrebno je odmah obraditi slikovnim i laboratorijskim metodama, Slika 1 (3, 5).

No potrebno je poznavati i ograničenja ove pretrage, pa je tako primjena D-dimera za isključenje tromboze ili trombo-



SLIKA 1. Shematski prikaz upotrebe D-dimera u diferencijalnoj dijagnostici tromboze i tromboembolijskih stanja

embolijskih stanja u bolesnika s malignim bolestima ograničena, jer koncentracija D-dimera može biti povećana i u odsutnosti tromboze, a neki bolesnici mogu imati negativni nalaz D-dimera unatoč prisutnoj dubokoj venskoj trombozi. Osim toga, zbog velike prevalencije tromboze i tromboembolijskih stanja u malignih bolesnika negativna prediktivna vrijednost D-dimera je znatno manja u odnosu na druge bolesnike (8). Primjena D-dimera ograničena je za isključivanje tromboze i tromboembolijskih stanja u bolničkih pacijenata, jer je u njih koncentracija D-dimera često povećana kao posljedica samog patološkog procesa, odnosno terapijskog postupka. Lažno povećane vrijednosti D-dimera moguće su u bubrežnih bolesnika, posebno pri zatajenju bubrega, zbog smanjene mogućnosti izlučivanja D-dimera iz cirkulacije (4). Dijagnostičko određivanje D-dimera nije pouzdano ni u pacijenata na antikoagulacijskoj terapiji, jer učinkovita heparinska terapija smanjuje vrijednost D-dimera približno 25% tijekom prva 24 sata (3). Kako bi se izbjegli lažno negativni rezultati određivanja D-dimera se ne preporučuje ako je prošlo više od 24 sata od početka primjene heparinske terapije, odnosno ako je fibrinolitička terapija provedena tijekom posljednjih 7 dana. U bolesnika s potvrđenom dijagnozom tromboze ili tromboembolije koncentracija D-dimera korelira s težinom bolesti i može se upotrijebiti za predviđanje nepovoljnog ishoda. Povećana koncentracija D-dimera je nepovoljan prognostički čimbenik, pa se njegovo određivanje primjenjuje za praćenje tijeka bolesti, otkrivanje ponavljajućih tromboembolijskih događaja i procjenu trajanja profilaktičke antikoagulacijske terapije heparinom i/ili antagonistima vitamina K (1, 9). Ponavlja-

jući oblici tromboze i tromboembolijskih bolesti češće se javljaju u bolesnika kojima je početna koncentracija D-dimera bila veća od dvostruke vrijednosti gornje granice referentnog intervala u odnosu na bolesnike koji su imali vrijednosti D-dimera unutar referentnog intervala. Recidivi se češće javljaju i u bolesnika kojima je kontrolna vrijednost koncentracije D-dimera, mjesec dana nakon prekida terapije antagonistima vitamina K, veća od određene granične vrijednosti, zbog čega je kontrolni nalaz D-dimera jedan od parametara za procjenu nastavka antikoagulacijske terapije (5, 6). Iako se koncentracija D-dimera nakon uvođenja antikoagulacijske terapije postupno smanjuje, određivanje D-dimera se ne preporuča za praćenje uspješnosti terapije.

Rutinsko određivanje koncentracije D-dimera primjenjuje se i za dijagnostiku i praćenje pacijenata s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom (DIK). Prema smjernicama Međunarodnog društva za trombozu i hemostazu određivanje D-dimera je preporučena laboratorijska pretraga za tri podtipa DIK-a: asimptomatski oblik, DIK sa simptomima krvarenja i DIK u kojem je prisutno otkazivanje organa. Vrijednost D-dimera unutar referentnog intervala isključuje dijagnozu DIK-a (1).

Iako je učinkovitost određivanja D-dimera u djece opisana u malom broju radova, rezultati istraživanja ne upućuju na postojanje značajnih razlika u referentnim vrijednostima D-dimera u djece u odnosu na odrasle osobe (10).

Posljednjih godina intenzivno se istražuje primjena D-dimera za procjenu rizika od tromboze u bolesnika na kemoterapiji, terapiji s hematopoetskim čimbenicima rasta i u bolesnika s posttransplantacijskim komplikacijama te u novim kliničkim područjima poput preventivne kardiologije i anti-retrovirusne terapije (5, 8).

PREDANALITIČKA OGRANIČENJA

Kako su vrijednosti D-dimera u cirkulaciji najveće drugi dan od početka pojave kliničkih simptoma, preporuka je da se određivanje koncentracije D-dimera radi isključenja akutnog trombotičkog ili tromboembolijskog procesa provodi u razdoblju od drugog do sedmog dana od pojave simptoma (4). Koncentracija D-dimera u cirkulaciji obrnuto je razmjerna duljini trajanja simptoma, pa se vrijednosti D-dimera već deseti dan od pojave simptoma smanjuju na 25% početne vrijednosti D-dimera. Određivanje koncentracije D-dimera radi isključenja akutnog trombotičkog ili tromboembolijskog procesa ne treba provoditi ni u pacijenata koji su u protekla četiri tjedna bili na operativnom zahvatu ili su imali traumu, u pacijenata sa sepsom ili jakom infekcijom, npr. pneumonijom, te u bolesnika s dijagnozom DIK-a (4, 6).

Najčešći uzorak za određivanje koncentracije D-dimera rutinskim laboratorijskim metodama je citratna plazma, dok

metode za određivanje koncentracije D-dimera u sklopu dijagnostike uz bolesnika (POCT) najčešće kao uzorak rabe punu krv (2).

METODE ZA KVANTITATIVNO ODREĐIVANJE KONCENTRACIJE D-DIMERA

Rutinsko određivanje koncentracije D-dimera temelji se na imunokemijskim metodama koje primjenjuju monoklonska antitijela specifična za antigene determinante u strukturi D-dimera, čime se određuju samo produkti kovalentno umreženog fibrina (6). Prema tehničkoj izvedbi razlikujemo izravne i posredne imunokemijske metode. Izravne metode primjenjuju polistirenske ili kuglice lateksa obložene specifičnim anti-D-dimer monoklonskim antitijelima. Nakon vezanja D-dimera iz uzorka dolazi do aglutinacije mikročestica, a zamućenje reakcijske otopine razmjerno je koncentraciji nastalog produkta, što se određuje turbidimetrijski ili nefelometrijski. Posredne metode rabe specifična anti-D-dimer monoklonska antitijela imobilizirana na čvrsti nosač, npr. stijenka epruvete ili reakcijske čašice. Nakon vezanja D-dimera iz uzorka slijedi određivanje nastalog imuno kompleksa poliklonalnim anti-D-dimer antitijelima koja su najčešće obilježena enzimom. Ovisno o vrsti enzimskog obilježivača, slijedi enzimska reakcija produkt koje se određuje fotometrijski, fluorometrijski ili kemiluminometrijski (2, 6).

Usporedivost rezultata između pojedinih imunokemijskih metoda je vrlo mala, o čemu svjedoče literaturni navodi i izvješća provoditelja vanjske kontrole kakvoće laboratorijskog rada. Kao mogući izvori varijabilnosti rezultata navode se nedostatak standardizacije metoda zbog nepostojanja jedinstvenog referentnog materijala, različita specifičnost pojedinih anti-D-dimer monoklonskih antitijela u pojedinim testovima, različite detekcijske reakcije, različit učinak interferirajućih tvari na pojedine metode te heterogena zastupljenost FDP-a u pojedinim patološkim stanjima (2, 11, 12).

Koncentracija D-dimera izražava se, ovisno o vrsti kalibratora koji se primjenjuje u pojedinom testu, u jedinicama ekvivalentnih fibrinogenu (FEU) ili u jedinicama D-dimera (DDU). Metode koje kao kalibrator primjenjuju lizat nastao djelovanjem plazmina na umreženi fibrinski ugrušak iz pročišćenog fibrinogena izražavaju koncentraciju D-dimera u FEU-u. Metode koje izražavaju koncentraciju D-dimera u DDU-u kalibrirane su pročišćenim fragmentima D-dimera. Jedinica ekvivalentna fibrinogenu veličine 340 kDa građena je od dviju podjedinica D i jedne podjedinice E umreženog fibrina, dok je jedinica DDU-a veličine 195 kDa građena od dviju podjedinica D umreženog fibrina. Stoga omjer masa FEU-a i DDU-a iznosi približno 1,7, dok se u praksi prilikom pretvorbe DDU-a u FEU vrlo često primjenjuje faktor 2, što

TABLICA 2. Obilježja imunokemijskih metoda za određivanje koncentracije D-dimera koje se primjenjuju u Republici Hrvatskoj

Test (Proizvođač)	Mjerna jedinica	Mjerno područje	Referentni interval	Granična vrijednost
Cardiac D-Dimer (Roche)	µg/mL FEU	0,1 – 4,0	< 0,5	/
D-Dimer (Beckman Coulter)	µg/mL FEU	0,25 – 8,00	< 0,50	/
HemosIL D-dimer HS500 (Instrumentation Laboratory)	ng/mL FEU	203 – 7650	< 500	500
Innovance D-Dimer (Siemens)	mg/L FEU	0,17 – 4,40	< 0,55	0,50
	µg/mL FEU	0,17 – 4,40	< 0,55	0,50
	µg/L FEU	170 – 4400	550	500
	ng/mL FEU	170 – 4400	550	500
Quantia D-Dimer (Abbott)	ng/mL*	140 – 1600	< 198	/
Tina-Quant D-Dimer (Roche)	µg/mL FEU	0,15 – 9,00	< 0,50	/
VIDAS D-Dimer Exclusion II (bioMérieux)	ng/mL FEU	45 – 10000	< 500	500
	µg/mL FEU	0,045 – 10,00	< 0,5	0,5
	mg/L FEU	0,045 – 10,00	< 0,5	0,5

*proizvođač nije definirao vrstu jedinice

utječe na točnost rezultata (11). Dodatna heterogenost rezultata posljedica je upotrebe različitih veličina jedinica (npr. ng/mL FEU, mg/L FEU, µg/L FEU, g/mL FEU, g/L FEU, µg/mL FEU), o čemu svjedoče i rezultati nedavne ankete prema kojoj se u svijetu primjenjuje 28 različitih kombinacija mjernih jedinica za D-dimere (13). Rezultati vanjskih kontola kakvoće upućuju i na samovoljnu promjenu mjerne jedinice u odnosu na onu koju je predložio proizvođač testa, kao i na problem nedefiniranja mjerne jedinice od strane pojedinih proizvođača (1, 2, 11). Prema preporuci Instituta za kliničke i laboratorijske standarde (CLSI) za izražavanje koncentracije D-dimera potrebno je primijeniti vrstu i veličinu jedinice koja se navodi u uputama proizvođača, bez dodatne pretvorbe u drugu vrstu ili veličinu jedinice (14). Kako su rezultati D-dimera ovisni o metodi određivanja za longitudinalno praćenje istog bolesnika, potrebno je koncentraciju D-dimera uvijek određivati istom metodom. Obilježja imunokemijskih metoda za određivanje koncentracije D-dimera kojima se najčešće služi u medicinskim laboratorijima u Republici Hrvatskoj prikazana su u Tablici 2.

TUMAČENJE NALAZA

Kako bi kliničko tumačenje bilo nedvosmisleno, potrebno je razlikovati dvije vrijednosti prema kojima se uspoređuje nalaz D-dimera. Prva vrijednost je referentni interval D-dimera koji se definira kao 95%-tni percentil distribucije rezultata za zdravu populaciju i primjenjuje se u procjeni D-dimera kao pokazatelja DLK-a i srodnih bolesti. Druga vrijednost je granična vrijednost D-dimera utvrđena u kliničkim istraživanjima na definiranoj populaciji bolesnika u kojih je nekom drugom metodom potvrđena tromboza ili tromboembolijska dijagnoza, a granična vrijednost D-dimera se definira kao njegova optimalna koncentracija uz koju se postižu najbolja dijagnostička osjetljivost i negativna prediktiv-

na vrijednost za trombozu ili određenu tromboembolijsku dijagnozu. Budući da su referentni interval i granična vrijednost dvije zasebne veličine, trebali bi ih definirati proizvođači za svaku metodu kojom se određuje koncentracija D-dimera. Gornja granica referentnog intervala može zbog zahtjeva za minimalno 98 %-tnoj negativno prediktivnoj vrijednosti biti brojčano istovjetna graničnoj vrijednosti (6). Poseban problem je samovoljno povećavanje granične vrijednosti za isključenje tromboze ili tromboembolijske bolesti u odnosu na graničnu vrijednost koju su definirali proizvođači testa te upotreba graničnih vrijednosti iz literature, koje ne odgovaraju upotrijebljenoj metodi (11). Pokazano je kako granične vrijednosti D-dimera ne ovise samo o metodi određivanja, već i o starosnoj dobi. Stoga se za pravilno tumačenje rezultata preporuča korekcija granične vrijednosti za osobe starije od 50 godina prema formuli: starosna dob x 0,01 mg/L (x10 µg/L), čime se povećava dijagnostička specifičnost određivanja D-dimera u starijih osoba bez značajnog utjecaja na dijagnostičku osjetljivost (7, 15). Zaseban pristup zahtijeva tumačenje nalaza D-dimera u trudnica, kod kojih se zbog fiziološkog porasta vrijednosti D-dimera tijekom trudnoće ne mogu primjenjivati uobičajeni referentni intervali i granične vrijednosti, već je za određivanje koncentracije D-dimera potrebno upotrijebiti metode koje imaju definirane specifične referentne intervale i granične vrijednosti s obzirom na stadij trudnoće (3, 4). Osim toga, upotreba pojedine metode mora se ograničiti na namjenu prema preporuci proizvođača. Pritom se razlikuju metode za isključenje dijagnoze tromboze ili tromboembolijske bolesti koje su testirane na definiranoj populaciji bolesnika u određenom vremenskom razdoblju i zadovoljavaju kriterije negativne prediktivne vrijednosti i dijagnostičke osjetljivosti definirane od mjerodavnih nacionalnih organizacija ili u CLSI smjernicama. Metode koje ne zadovoljavaju visoke kriterije označavaju se kao one koje pomažu u dijagnosticiranju

nju (11). Prema CLSI preporuci (*Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; Approved Guideline*) metoda mora imati definirani referentni interval i graničnu vrijednost pri kojoj se isključuje tromboza ili tromboembolijska bolest ako je metoda definirana za navedenu namjenu (14).

Nalaz D-dimera je, uz metodu kojom je određena koncentracija D-dimera, uvjetovan i obilježjima pacijenta. Dijagnostička osjetljivost i specifičnost D-dimera određene su jačinom koagulacijske i fibrinolitičke aktivnosti, duljinom trajanja patološkog procesa i simptoma, istodobnom prisutnošću drugih bolesnih stanja poput upale ili tumora te djelovanjem antikoagulacijske terapije (4).

U zaključku valja naglasiti da svrhovita i racionalna primjena D-dimera podrazumijeva određivanje njegove koncentracije u definiranim kliničkim situacijama, poznavanje predanalitičkih ograničenja i upotrebu klinički validiranih metoda s utvrđenim graničnim vrijednostima (1).

Kratice:

FDP – razgradni produkt fibrina (engl. fibrin degradation product)
FEU – jedinica ekvivalentna fibrinogenu (engl. fibrinogen equivalent unit)
DDU – D-dimer jedinica (engl. D-dimer unit)
CLSI – Institut za kliničke i laboratorijske standarde (engl. Clinical and laboratory standards institute)
POCT – dijagnostika uz bolesnika (engl. point-of care testing)
DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Paai S, McPherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Medicine*. 2016;47:90-102. doi: <https://doi.org/10.1093/labmed/lmw001>
2. Olson JD. Dimer: An overview of hemostasis and fibrinolysis, assays and clinical applications. *Adv Clin Chem*. 2015;69:1-49. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acc.2014.12.001>
3. Bates SM. D-dimer assays in diagnosis and management of thrombotic and bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38:673-82. doi: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1326782>
4. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of D-dimer as a screening test for venous thromboembolism; An update. *N Am J Med Sci*. 2014;6:491-9. doi: 10.4103/1947-2714.143278
5. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, Suleman J, Dangas GD. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J*. 2016;2:175-84. doi: 10.1093/ehjcvp/pvv039
6. Tripodi A. D-dimer testing in laboratory practice. *Clin Chem*. 2011;57:1256-62. doi: 10.1373/clinchem.2011.166249
7. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35:3033-80. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283
8. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878-87. doi: 10.1182/blood-2008-06-165845
9. Halaby R, Popma CJ, Cohen A, et al. D-dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39:55-9. doi: 10.1007/s11239-014-1101-6
10. Strouse JJ, Tamma P, Kickler TS, Takemoto CM. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism in children. *Am J Hematol*. 2009;84:62-3. doi: 10.1002/ajh.21311
11. Olson JD, Cunningham MT, Higgs RA, Eby CS, Brandt JT. D-dimer. Simple test, tough problems. *Arch Pathol Lab Med*. 2013;137:1030-8. doi: 10.5858/arpa.2012-0296-CP
12. Oude Elferink RFM, Lott AE, Van de Klashorst CGJ, Hulsebos-Huygen M, Piersma-Wichers M, Oudega R. Clinical evaluation of eight different D-dimer tests for the exclusion of deep venous thrombosis in primary care patients. *Scand J Clin Lab Invest*. 2015;75:230-8. doi: 10.3109/00365513.2014.993697
13. Lippi G, Tripodi A, Šimundić AM, Favaloro EJ. International survey on D-dimer test reporting: a call for standardization. *Semin Thromb Hemost*. 2015;41:287-93. doi: 10.1055/s-0035-1549092
14. CLSI, Quantitative D-dimer for the exclusion of venous thromboembolic disease; Approved Guideline. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2011; CLSI document H59-A.
15. Legnani C, Palareti G, Cosmi B, Cini M, Tassetto A, Tripodi A. Different cut-off values of quantitative D-dimer methods to predict the risk of venous thromboembolism recurrence: a post-hoc analysis of the PROLONG study. *Haematologica*. 2008;93:900-7. doi: 10.3324/haematol.12320

SUMMARY

How to interpret D-dimer finding correctly

Renata Zrinski Topić, Jasna Leniček Krleža

The aim is to point to the preanalytical, analytical and postanalytical characteristics and limitations of D-dimer determination while tending to the rational use of laboratory test and correct interpretation of the findings and literature citations. Low level of D-dimer can be found in good health condition, whereas pathologically elevated D-dimer level is recorded in clinical conditions associated with increased coagulation and fibrinolytic activities or altered D-dimer metabolism. Routine determination of D-dimer is used for diagnosing and treatment monitoring of disseminated intravascular coagulation, and in differential diagnosis of thromboembolic conditions. Due to the high negative predictive value, D-dimer concentration lower than the cutoff value excludes the diagnosis of thromboembolic diseases and helps in screening patients that need additional work-up using expensive imaging methods. Immunoassays for quantitative determination of D-dimer concentration are not standardized. Monoclonal anti-D-dimer antibodies of different specificities and different detection reactions have been used, resulting in heterogeneity of findings and precluding comparison of different assays. Therefore, for accurate, reliable report and interpretation of results it is necessary to fulfill preanalytical requirements such as time of blood sampling, correct performance of the method for determination of D-dimer concentration, and awareness of the limitations of D-dimer determination in particular pathologic conditions.

Key words: D-dimer; disseminated intravascular coagulation; fibrinolysis; fibrin fibrinogen degradation products; venous thrombosis