https://doi.org/10.59674/pbk23

D-DIMERY – WIELOFUNKCYJNY WSKAŹNIK DIAGNOSTYCZNY

D-DIMERS – MULTIFUNCTIONAL DIAGNOSTIC INDICATOR

Hubert WĘCLEWSKI[1], Witold HRYNIEWICZ[1],
Igor BARCZAK[1], Maciej OWECKI[2]

[1]Studenckie Koło Naukowe Zdrowia Publicznego,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
[2]Zakład Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie: D-dimery jako produkt rozpadu usieciowanego skrzepu fibryny są jednym z najczęściej oznaczanych parametrów laboratoryjnych. Do ich powstania niezbędna jest aktywacja kaskady krzepnięcia i układu fibrynolizy, przez co dostarczają informacji o stanie układu krzepnięcia organizmu. Zmiany stężenia D-dimerów obserwuje się zarówno w stanach patologicznych jak i fizjologicznych. Istnieje wiele metod umożliwiających oznaczenie stężenia D-dimerów, których działanie opiera się na reakcjach z przeciwciałami monoklonalnymi. W diagnostyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) poziom tego biomarkera na poziomie poniżej 500µg/l pozwala z dużym prawdopodobieństwem na wykluczenie choroby u pacjenta bez specyficznych objawów tego schorzenia. D-dimery osiągają wyższy poziom w zespole rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) i stanowią składnik skali diagnostycznych. Ich niski poziom wyklucza obecność tego zespołu. Wzrost stężenia D-dimerów w przebiegu chorób nowotworowych powiązany jest ze stopniem zaawansowania, typem i rokowaniem nowotworu. Przyczyn wzrostu stężenia dimerów D można doszukiwać się także w przebiegu incydentu zakrzepowo-zatorowego związanego z infekcją SARS-CoV-2. Sytuacjami, w których stężenie D-dimerów może być podwyższone są również ciąża, połóg, choroby zapalne i zmiany przebiegające wraz z wiekiem.

Słowa kluczowe: D-dimer, ŻChZZ, COVID-19, ciąża, nowotwory

Summary: D-dimers, as a product of cross-linked fibrin clot degradation, are one of the most frequently measured laboratory parameters. Their formation requires the activation of both the coagulation cascade and the fibrinolysis system, providing valuable information about the body's coagulation state. Changes in D-dimers levels are observed in both pathological and physiological conditions. There are several methods used to evaluate D-dimers level but most of them rely on reactions with monoclonal antibodies. In the diagnosis of venous thromboembolism (VTE), D-dimers level below 500 µg/L can, with high probability, rule out the disease in asymptomatic patients. D-dimers reach heightened levels in disseminated intravascular coagulation syndrome (DIC) and

are a component of diagnostic scales. Their level within the normal range excludes the presence of this syndrome. The increase in D-dimers levels in the course of cancer is associated with the degree of progression, type and prognosis of cancer. The causes of the increase in D-dimers concentration can also be found in the course of a thromboembolic event associated with SARS-CoV-2 infection. Situations in which D-dimers can be elevated also include pregnancy, childbirth, inflammatory diseases or age-related changes.

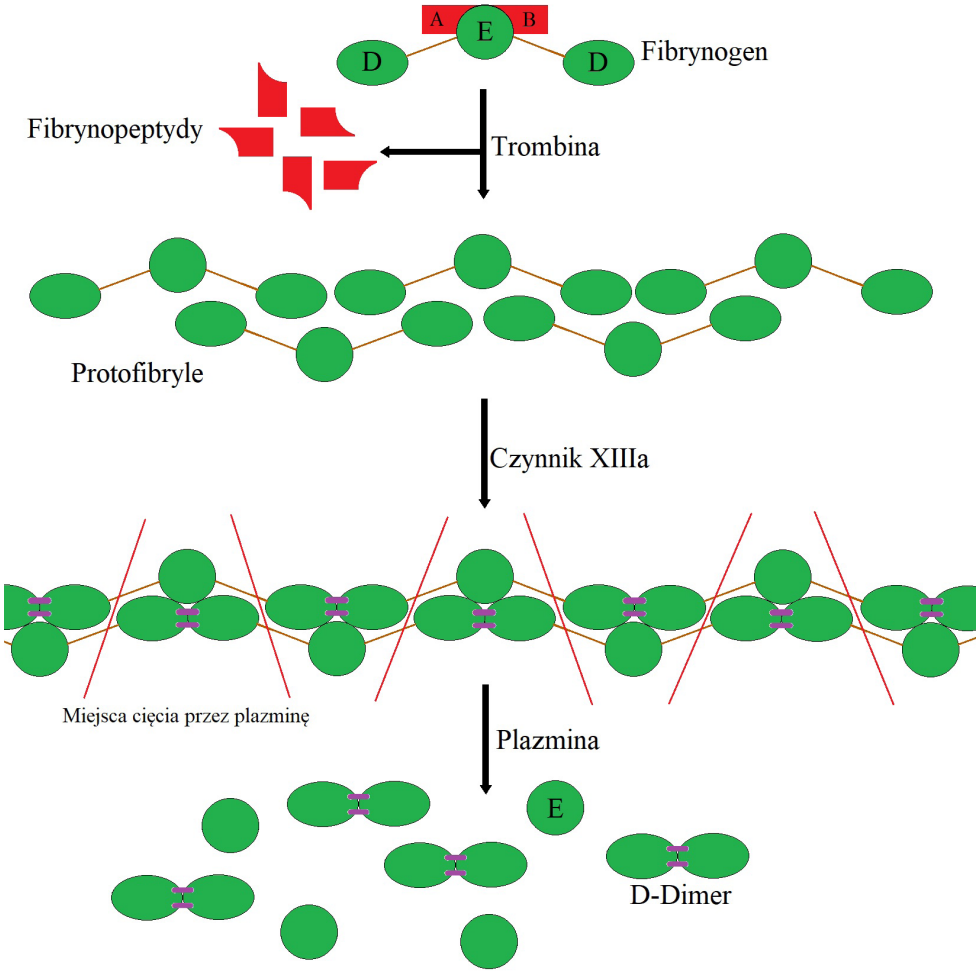
Keywords: D-Dimer, DVT, COVID-19, pregnancy, neoplasms

WSTĘP

D-dimery są jednym z najczęściej oznaczanych biomarkerów w codziennej praktyce zawodowej lekarza. Pomiar ich stężeń stanowi rutynowe badanie w diagnostyce żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) i zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC)[1]. Mają wysoką negatywną wartość predykcyjną, zatem pozwalają wykluczyć z dużym prawdopodobieństwem ŻChZZ u pacjentów z niskim prawdopodobieństwem klinicznym [2]. Badania łączą również zwiększone stężenie dimerów D w surowicy krwi z ciężkim przebiegiem infekcji wirusem SARS-CoV-2 [3]. Należy jednak pamiętać, że wzrost poziomu dimeru D we krwi może być zjawiskiem fizjologicznym, na przykład w przebiegu ciąży [4]. Praca powstała w celu wyjaśnienia możliwych przyczyn podwyższonego stężenia D-dimerów oraz zaproponowania postępowania u pacjentów z wynikiem badania odbiegającym od normy.

POWSTAWANIE D-DIMERÓW

Dimery D stanowią wykładnik procesu degradacji usieciowanej fibryny, a w ich powstawaniu kluczową rolę odgrywają fibrynogen, trombina, czynnik XIII i plazmina [5].Trombina przekształca fibrynogen do monomerów fibryny, które mogą spontanicznie łączyć się w większe protofibryle. Struktury te utrzymywane są siłą wiązań niekowalencyjnych, co wiąże się z ich niestabilnością. Aktywowany przez trombinę czynnik XIII wzmacnia przylegające do siebie monomery poprzez łączenie ich wiązaniami kowalencyjnymi, prowadząc do powstania usieciowanego skrzepu [2]. Degradacja powstałej struktury przez plazminę skutkuje powstaniem D-dimerów i innych produktów rozkładu fibryny. Ze względu na proces powstawania D-dimerów stanowią one marker wewnątrznaczyniowej aktywacji układów krzepnięcia i fibrynolizy w badaniach laboratoryjnych [6].



RYCINA 1. Cząsteczka fibrynogenu składa się z dwóch podjednostek D, jednej podjednostki E oraz fibrynopepdytów A i B. Podjednostki D połączone są z podjednostką E za pomocą mostków dwusiarczkowych w taki sposób, że podjednostka E stanowi centralną część cząsteczki fibrynogenu. W pierwszym etapie rozpuszczalny fibrynogen jest przekształcany przez trombinę do monomerów fibryny przez odcięcie fibrynopepdydów A i B. Powstałe monomery fibryny ulegają spontanicznej polimeryzacji i za pomocą wiązań niekowalencyjnych tworzą protofibryle. Następnie w wyniku działania czynnika XIIIa pomiędzy podjednostkami D sąsiednich monomerów powstają poprzeczne wiązania kowalencyjne, co skutkuje powstaniem usieciowanego skrzepu. W ostatnim etapie plazmina powoduje przerwanie połączeń pomiędzy podjednostkami D i E pochodzącymi od jednego monomeru, a następnie rozdziela powstały D-dimer od przyłączonej niekowalencyjnie podjednostki E [2,5]

FIGURE 1. The fibrinogen molecule consists of two D subunits, one E subunit, and fibrinopeptides A and B. The D subunits are connected to the E subunit via disulfide bridges in such a way that the E subunit forms the central part of the fibrinogen molecule. In the first stage, soluble fibrinogen is converted by thrombin into fibrin monomers by cleaving fibrinopeptides A and B. The resulting fibrin monomers spontaneously polymerize and form protofibrils through non-covalent bonds. Then, as a result of the action of factor XIIIa, covalent cross-links form between the D subunits of adjacent monomers, leading to the formation of a cross-linked clot. In the final stage, plasmin breaks the connections between the D and E subunits originating from a single monomer and subsequently separates the resulting D-dimer from the non-covalently attached E subunit [2,5]

METODY OZNACZANIA STĘŻENIA D-DIMERÓW

Okres półtrwania D-dimerów w surowicy wynosi około 8 godzin, dzięki czemu oznaczenie ich stężenia pozwala na ocenę aktualnej aktywności układu krzepnięcia i fibrynolizy [2]. Na rynku dostępnych jest przynajmniej 30 różnych testów do oznaczania stężenia D-dimerów, lecz wszystkie bazują na wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych przeciwko D-dimerom[6-8]. Wśród dostępnych testów możemy wyróżnić cztery główne grupy: testy immunoenzymatyczne (*ang. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA), testy immunofluorescencyjne (*ang. Fluorescence Immunoassay*, FIA), testy lateksowe (ang. *Latex Agglutination*, LA) i testy aglutynacji krwi pełnej. Proces pomiaru stężenia D-dimerów można podzielić na dwa etapy: 1. Łączenie się D-dimeru z przeciwciałem monoklonalnym i 2. Wykrywanie i zliczanie powstałych kompleksów. Testy ELISA wykazują się wysoką czułością, przez co uważane są za standard referencyjny, lecz ze względu na czasochłonność ich przeprowadzenia są niepraktyczne w rutynowych oznaczeniach. Testy FIA działają podobnie do testów ELISA, lecz wymagają mniejszego nakładu pracy, a czas potrzebny do uzyskania wyniku jest znacznie krótszy [9]. Testy LA polegają na aglutynacji mikrocząsteczek lateksu opłaszczonych przeciwciałami pod wpływem osocza zawierającego D-dimery. Testy te charakteryzują się krótkim czasem wykonania i w zależności od doboru metody, umożliwiają półilościowy albo ilościowy pomiar stężenia D-dimerów. Testy aglutynacji krwi pełnej, nazywane często testami przyłóżkowymi (ang. *Point-of-care tests*, POCTs), są bardzo szybkie i proste do wykonania. W zależności od doboru metody wynik półilościowy albo ilościowy otrzymujemy zaledwie w 5 do 20 minut [7,8].

PRZYCZYNY PODWYŻSZENIA D-DIMERÓW

Wzrost stężenia D-dimerów we krwi obserwuje się w wielu jednostkach chorobowych, a także w niektórych stanach fizjologicznych. W poniższej części pracy opisano wybrane z nich.

ŻYLNA CHOROBA ZAKRZEPOWO-ZATOROWA

Badanie poziomu D-dimerów wykorzystywane jest do wykluczenia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej [3]. W jej skład wchodzi zakrzepica żył głębokich (ang. *Deep Vein Thrombosis*, DVT) i zatorowość płucna (ang. *Pulmonary Embolism*, PE) [10]. Do oceny ryzyka wystąpienia zatorowości płucnej wykorzystuje się powszechnie dwie skale – skalę Wellsa (ang. *Wells score*) i Zmodyfikowaną Skalę Genewską (ang. *Revised Geneva Score*, RGS) [2]. W użyciu są także skala

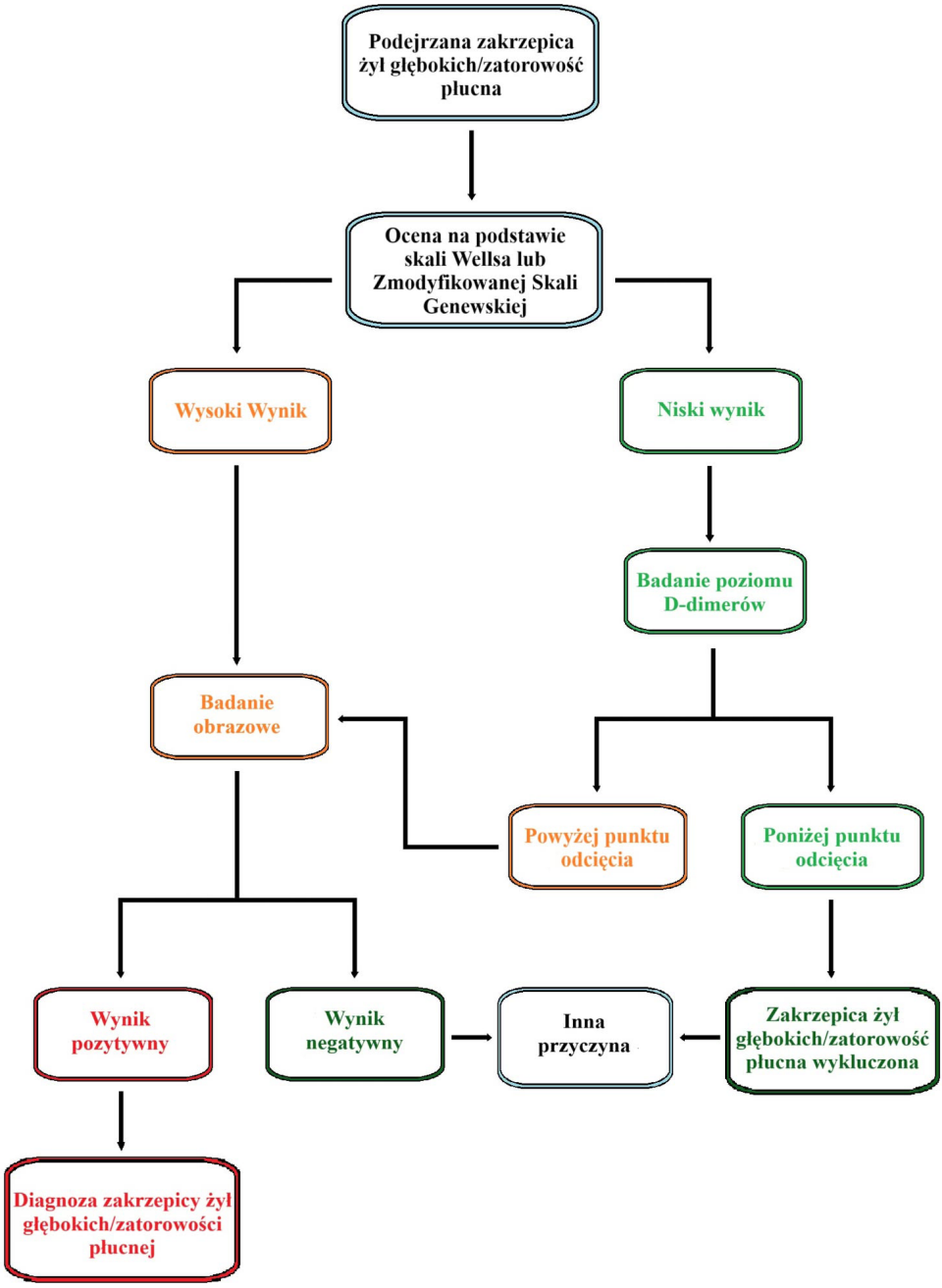


FIGURE 2. Algorithm of diagnostic procedure of venous thromboembolism
RYCINA 2. Algorytm postępowania diagnostycznego żylnej choroby zakrzepowo zatorowej

Padewska i Capriniego[11]. Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne zaleca badania poziomu D-dimerów u pacjentów z średnim i niskim prawdopodobieństwem ŻChZZ. W przypadku wysokiego prawdopodobieństwa pacjent kierowany jest na badania obrazowe. Rekomendowanym badaniem jest angiografia tomografii komputerowej tętnic płucnych (ang. *Computer Tomography Pulmonary Angiography*, CTPA)[12]. Jest ono wrażliwe (83%) i wysoce specyficzne (96%) [13].Wrażliwość niektórych badań stężenia D-dimerów w poważnej symptomatycznej ŻChZZ jest bliska 100%[3]. Wskaźnik nie jest specyficzny dla tej choroby. Pozwala na jej wykluczenie, ale nie potwierdzenie [1]. Obecnie przyjmuje się, że stężenie D-dimerów które pozwala z wysokim prawdopodobieństwem wykluczyć ŻChZZ u chorego poniżej 50 roku życia, niemanifestującego objawów choroby, nie przekracza 500 μg/l [2]. Poziom D-dimerów stanowi istotny prognostyk w leczeniu pacjentów z izolowaną dystalną zakrzepicą żył głębokich. Podwyższony poziom D-dimerów (>500 μg/l) w badaniu wykonywanym po miesiącu od zakończenia leczenia, stanowi istotny argument za przedłużeniem terapii lekami przeciwkrzepliwymi [14]. Stężenie D-dimerów stanowi też istotny czynnik prognostyczny w nawrotach ŻChZZ, oznaczenie wykonujemy po miesiącu od zakończenia terapii lekami przeciwkrzepliwymi, a wynik pozytywny (>500 μg/l) wskazuje na potrzebę przedłużenia leczenia [15].

ZESPÓŁ ROZSIANEGO WYKRZEPIANIA WEWNĄTRZNACZYNIOWEGO

Rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) jest nabytym zespołem chorobowym charakteryzującym się rozległą wewnątrznaczyniową aktywacją czynników krzepnięcia. Etiologię dzieli się na czynniki zakaźne (np. sepsa) i niezakaźne (np. urazy mechaniczne) [16]. Śmiertelność tego zespołu chorobowego na podłożu sepsy przekracza 30% i odznacza się relatywnie niskim stężeniem D-dimerów we krwi. Przyczyny tego zjawiska można doszukiwać się w upośledzonej funkcji układu fibrynolitycznego [16,17]. W literaturze opisane są dwa antagonistyczne fenotypy DIC – fibrynolityczny, objawiający się krwotokiem i trombocytarny, objawiający się zakrzepami [18]. Ze względu na wrażliwość testów mierzących poziom D-dimerów, wynik negatywny takiego badania wyklucza diagnozę DIC[19-21]. Stężenie D-dimerów stanowi też jeden z czynników składających się na skalę wykorzystywaną w diagnozowaniu DIC, opracowaną przez International Society on Thrombosis and Haemostasis (ang. *ISTH Criteria for DIC*) [22].

NOWOTWORY

Wzrost stężenia D-dimerów obserwuje się również w przebiegu chorób nowotworowych. W niektórych przypadkach podwyższenie D-dimerów może być pierwszą oznaką rozwijającego się nowotworu, przez co stanowią ważny para-

metr diagnostyczny. Z tego powodu w przypadku pacjentów zgłaszających się do lekarza z podwyższonym stężeniem D-dimerów, w diagnostyce różnicowej musi zostać uwzględniona również choroba nowotworowa. D-dimery mają też zastosowanie w prognozowaniu postępu choroby, ponieważ wykazano, że wzrost ich stężenia wiąże się ze stopniem zaawansowania choroby nowotworowej oraz z występowaniem przerzutów odległych. Warto zaznaczyć, że nowotwory złośliwe prowadzą do większego stężenia D-dimerów we krwi niż ma to miejsce w przypadku nowotworów łagodnych [23]. Niekiedy pozwala to na ich różnicowanie – ma to miejsce na przykład w przypadku tłuszczaka i tłuszczakomięsaka [24]. Wartość punktu odcięcia D-dimerów zależy od specyficznego typu nowotworu, który powoduje podwyższony poziom tego znacznika. Ponadto, u chorych z nowotworem o wyższym stopniu zaawansowania można zaobserwować znacznie wyższe stężenie D-dimerów. Wskazuje to, że podwyższone stężenia D-dimerów są związane z gorszym rokowaniem u pacjentów onkologicznych, niezależnie od rodzaju nowotworu. Kluczowe znaczenie ma także lokalizacja pierwotnego umiejscowienia nowotworu. Jedno badanie przekrojowe wykazało, że pacjenci chorujący na nowotwory złośliwe trzustki, żołądka, płuc i jelita grubego mają wyższe poziomy D-dimerów w porównaniu do pacjentów z rakiem piersi [25,26]. Badania wykazały również, że u chorych leczonych paliatywnie, u których obserwowano wysokie stężenie D-dimerów, czas przeżycia był znacznie krótszy, od chorych z niższymi wartościami dimerów D [27]. Czasami w nawrotach choroby nowotworowej pierwszą jej oznaką są zaburzenia ze strony układu krzepnięcia, gdzie wskaźnik ten ma swoje zastosowanie, stanowiąc wyznacznik proliferacji komórek nowotworowych [23].

SARS-CoV-2

Wysokie stężenie dimerów D w chwili przyjęcia do szpitala u pacjentów z rozpoznanym wirusem SARS-CoV-2 wiąże się z ciężkim przebiegiem infekcji, to jest wyższym ryzykiem intubacji i wyższą śmiertelnością [28]. Wykazano, że u chorych zarażonych tym wirusem znacząco częściej obserwuje się powikłania zakrzepowo-zatorowe (ang. *COVID-19-associated coagulopathy).* Przyczyn tego zjawiska można doszukiwać się we wzroście wydzielania cytokin prozapalnych, niszczącego wpływu SARS-CoV-2 na endotelium naczyń, a także aktywacji płytek krwi i układu dopełniacza przy jednoczesnym upośledzeniu fibrynolizy[29]. Literatura opisuje przypadki zakrzepicy zarówno żylnej jak i tętniczej u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań infekcji COVID-19; najczęstszym powikłaniem jest jednak zatorowość płucna. W sekcjach zwłok pacjentów zmarłych w przebiegu SARS-CoV-2 często znajdowaną patologią były mikrozakrzepy w małych i średnich naczyniach płucnych, niemożliwe do uwidocznienia z wykorzystaniem diagnostyki obrazowej [30]. Jedno badanie wska-

zuje, że aż u 71,4% pacjentów, którzy zmarli w wyniku infekcji COVID-19 można było stwierdzić DIC, w porównaniu z 0,6% wśród pacjentów, którzy wyzdrowieli [31]. Stężenie D-dimerów we krwi powyżej 1000μg/l wiąże się nawet z 20-krotnie większą śmiertelnością w porównaniu do chorych z prawidłowym wynikiem badania D-dimerów. Należy mieć jednak na uwadze, że marker ten wykazuje w tym przypadku czułość na poziomie 77% i swoistość na poziomie 71% co jest wynikiem umiarkowanym. Wysokie miano D-dimerów może wynikać zarówno z powikłań zakrzepowo-zatorowych bezpośrednio wywołanych zakażeniem, jak i tych współistniejących z wirusem [32].

CHOROBY ZAPALNE

Wartość D-dimerów może wzrastać w chorobach z komponentą zapalną, ponieważ przewlekły stan zapalny aktywuje układ krzepnięcia, prowadząc do zwiększonego wytwarzania i degradacji fibryny. Taką sytuację obserwuje się w przebiegu chorób autoimmunologicznych. U pacjentów cierpiących na reumatoidalne zapalenie stawów obserwuje się zauważalnie wyższe stężenie D-dimerów we krwi. Jeszcze wyższy poziom tego markera we krwi obserwuje się w aktywnej fazie choroby [33]. Ponadto, w przebiegu tocznia rumieniowatego układowego można zauważyć zależność między podwyższonym stężeniem D-dimerów a wzrostem częstości występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Ryzyko to jest zwielokrotnione u pacjentów z obecnością przeciwciał antyfosfolipidowych we krwi [34]. Wśród pacjentów chorych na dnę moczanową poziom D-dimerów był podwyższony w porównaniu z grupą kontrolną. Wynik badania był także zauważalnie wyższy w czasie ataku dny w porównaniu z okresem remisji [35]. Oznaczenie poziomu tego biomarkera może stanowić przydatny wskaźnik stopnia zaawansowania chorób zapalnych jelit. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania choroby, rósł także poziom D-dimerów we krwi pacjenta [36].

CIĄŻA I POŁÓG

Podniesione stężenie D-dimerów nie zawsze musi oznaczać proces patologiczny. Stanem fizjologicznym, w którym stężenie D-dimerów ulega podwyższeniu jest ciąża [37]. W czasie jej przebiegu stężenie D-dimerów stopniowo wzrasta, osiągając szczyt zaraz po porodzie, a następnie w połogu stopniowo spada [37-39]. Rozważając, czy otrzymany wynik pacjentki jest prawidłowy, należy mieć na uwadze wiele zmiennych, które mogą dodatkowo podwyższyć stężenie D-dimerów. Do takich czynników można zaliczyć między innymi wiek matki, typ ciąży oraz rodzaj porodu. Położnice w wieku powyżej 35 lat wykazują znacząco wyższe stężenie D-dimerów bezpośrednio po porodzie, natomiast nie różnią się

nim od młodszych matek w czasie przebiegu ciąży. Kobiety, których ciąża kończy się cesarskim cięciem, cechują się znacząco wyższym stężeniem D-dimerów od matek, których poród przebiegał drogami natury. Warto też dodać, że stężenie D-dimerów osiągane w ciążach wielopłodowych jest zdecydowanie wyższe niż odnotowane w ciążach pojedynczych [39]. Wynika z tego, że występowanie tak wielu zmiennych utrudnia lekarzowi prawidłową interpretację wyniku i sprawia, że punkt odcięcia 500µg/l używany standardowo w diagnostyce ŻChZZ nie nadaje się do stosowania u kobiet w ciąży i połogu[40]. Różni autorzy proponują własne punkty odcięcia. W retrospektywnym badaniu kohortowym z 2019 roku przeprowadzonym na grupie 428 osób jako punkt odcięcia w diagnostyce ŻChZZ u ciężarnych zaproponowano 780µg/l, ١٥٧٠µg/l i ٤١٧٠µg/l odpowiednio dla pierwszego, drugiego i trzeciego trymestru [41]. Natomiast w innym badaniu prospektywnym za punkt odcięcia dla ciąż pojedynczych przyjęto odpowiednio 1010µg/l, 3170µg/l i 5350µg/l w kolejnych trymestrach. Wielkość grupy badanej wynosiła w tym przypadku 514 pacjentek co zwiększa wiarygodność wyników tego badania. Dodatkowo wyróżniono wartość odcięcia dla kobiet w wczesnym okresie połogu po cięciu cesarskim, która wynosiła 3240µg/l, dla której czułość, swoistość i negatywna wartość predykcyjna wynosiły odpowiednio 65%, 86% i 96,1% [42]. W kolejnym badaniu prospektywnym przeprowadzonym na 102 uczestniczkach ustalono wartości referencyjne wynoszące 169-1202µg/l dla pierwszego trymestru, 393-3258µg/l dla drugiego i 551-3333µg/l dla trzeciego [43]. W innym badaniu przeprowadzonym na 71 uczestniczkach autorom udało się ustalić wartości referencyjne wynoszące 167-721µg/l, 298-1653µg/l i 483-2256µg/l [44]. Jeszcze inne badanie wyróżniło wartości referencyjne na poziomie 167-721 µg/l, 298-1653 µg/l i 483-2256 µg/l, które były zgodne z wcześniejszymi wynikami badań [45]. Ze względu na różnice między testami używanymi do oznaczania D-dimerów, wyniki między różnymi laboratoriami nie mogą być bezpośrednio porównywane, tym samym nie można przyjąć jednego odgórnie ustalonego punktu odcięcia w diagnostyce ciężarnych, a każde laboratorium powinno ustalić własne wartości referencyjne dla pacjentek w określonej sytuacji klinicznej. Nie zważając na trudności diagnostyczne, D-dimery w połączeniu z innymi wskaźnikami pozostają kluczowym markerem w diagnostyce, prognozie, monitorowaniu i leczeniu chorób zakrzepowo-zatorowych u kobiet w ciąży i połogu[40]. Jednym z takich połączeń, które wyłania się w diagnostyce zatorowości płucnej u kobiet w okresie poporodowym, jest stosunek stężenia D-dimerów do fibrynogenu (ang. *D-Dimer/Fibrinogen Ratio*, DFR). Wykazano, że wskaźnik ten poprawia dokładność diagnostyczną i umożliwia zredukowanie niepotrzebnych testów obrazowych. W badaniu przeprowadzonym na 537 pacjentkach w połogu z podejrzeniem zatorowości płucnej zidentyfikowano optymalną wartość odcięcia dla DFR wynoszącą 1,516mg/g, która charakteryzowała się lepszą skutecznością diagnostyczną w porównaniu do samego stężenia D-dimerów [32]. Natomiast

w innym badaniu za wartość odcięcia przyjęto 1,04mg/g, lecz grupa badanych pacjentów była znacznie szersza niż tylko kobiety ciężarne i w połogu, dlatego wynik poprzedniego badania zdaje się mieć w ich przypadku większą wiarygodność [46]. W przypadku podejrzenia ŻChZZ u kobiet w ciąży i połogu postępowanie jest zgodne z wyżej zamieszczonym schematem (**Ryc. 2**), a w przypadku diagnozy DVT lub PE należy włączyć odpowiednie leczenie.

WIEK

Niskie stężenia D-dimerów można wykryć również u zdrowych osób, gdyż niewielkie ilości fibrynogenu fizjologicznie przekształcane są do fibryny, a następnie do produktów degradacji fibryny [9]. U osób powyżej 50 roku życia za punkt odcięcia prawidłowego stężenia D-dimerów przyjmuje się wiek pacjenta w latach pomnożony przez 10 µg/l (wiek x 10 µg/l), dlatego analizując wyniki badań należy mieć na uwadze wiek pacjenta [47].

PODSUMOWANIE

Reasumując, D-dimery są prawdziwie wszechstronnym wykładnikiem wielu procesów w ludzkim ciele. Pozwalają na wykrywanie potencjalnie groźnych patologii i monitorowanie stanu chorego. Mogą stanowić istotny czynnik diagnostyczny i prognostyczny. Stanowią składową skali wykorzystywanych w praktyce lekarskiej. Przy interpretacji wyniku należy mieć jednak na uwadze wiek i stan ogólny pacjenta. Przyszłe badania mogą pozwolić na znalezienie kolejnych zastosowań dla tego wskaźnika.

LITERATURA

[1] Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost*. 2007;5:41-50. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02493.x

[2] Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411-2420. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.024

[3] Lippi G, Mullier F, Favaloro EJ. D-dimer: old dogmas, new (COVID-19) tricks. *Clin Chem Lab Med CCLM*. 2023;61(5):841-850. doi:10.1515/cclm-2022-0633

[4] Gutiérrez García I, Pérez Cañadas P, Martínez Uriarte J, García Izquierdo O, Angeles Jódar Pérez M, García de Guadiana Romualdo L. D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(6):439-442. doi:10.1080/00365513.2018.1488177

[5] Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878-2887. doi:10.1182/blood-2008-06-165845

[6] Johnson ED, Schell JC, Rodgers GM. The D-dimer assay. *Am J Hematol*. 2019;94(7):833-839. doi:10.1002/ajh.25482

[7] Walczak B, Demkow U, Fijałkowska A. [Methods of estimating concentration of the D-dimers used in venous thromboembolism diagnosis]. *Pneumonol Alergol Pol*. 2009;77(3):264-270.
[8] Olson JD. D-dimer: An Overview of Hemostasis and Fibrinolysis, Assays, and Clinical Applications. *Adv Clin Chem*. 2015;69:1-46. doi:10.1016/bs.acc.2014.12.001
[9] Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: Good, Bad, and Ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(S1):98-103. doi:10.1111/ijlh.12665
[10] Yamashita Y, Morimoto T, Kimura T. Venous thromboembolism: Recent advancement and future perspective. *J Cardiol*. 2022;79(1):79-89. doi:10.1016/j.jjcc.2021.08.026
[11] Tomkowski W, Kuca P, Urbanek T, et al. Venous thromboembolism — recommendations on the prevention, diagnostic approach and management. The 2017 Polish Consensus Statement. *Acta Angiol*. 2017;23(2):35-71. doi:10.5603/AA.2017.0008
[12] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J*. 2019;54(3):1901647. doi:10.1183/13993003.01647-2019
[13] Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med*. 2006;354(22):2317-2327. doi:10.1056/NEJMoa052367
[14] Stevens SM, Woller SC, Kreuziger LB, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(6):e545-e608. doi:10.1016/j.chest.2021.07.055
[15] Palareti G, Legnani C, Tosetto A, et al. D-dimer and risk of venous thromboembolism recurrence: Comparison of two studies with similar designs but different laboratory and clinical results. *Thromb Res*. 2024;238:52-59. doi:10.1016/j.thromres.2024.04.018
[16] Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primer*. 2016;2(1):1-16. doi:10.1038/nrdp.2016.37
[17] Asakura H. Classifying types of disseminated intravascular coagulation: clinical and animal models. *J Intensive Care*. 2014;2(1):20. doi:10.1186/2052-0492-2-20
[18] Wada T, Gando S. Phenotypes of Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost*. 2024;124(3):181-191. doi:10.1055/a-2165-1142
[19] Wada H, Thachil J, Nisio MD, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):761-767. doi:10.1111/jth.12155
[20] Tripodi A. d-Dimer Testing in Laboratory Practice. *Clin Chem*. 2011;57(9):1256-1262. doi:10.1373/clinchem.2011.166249
[21] Favaloro EJ. Laboratory Testing in Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:458-467. doi:10.1055/s-0030-1254055
[22] Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
[23] Siddiqui NA, Malik M, Wijeratne Fernando R, et al. D-Dimer: A Potential Solution to Problems of Cancer Screening, Surveillance, and Prognosis Assessment. *Cureus*. 13(5):e15064. doi:10.7759/cureus.15064
[24] Yoshiyama A, Morii T, Tajima T, et al. D-dimer levels in the differential diagnosis between lipoma and well-differentiated liposarcoma. *Anticancer Res*. 2014;34(9):5181-5185.
[25] Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-Dimer and Prothrombin Fragment 1 + 2 Predict Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124-4129. doi:10.1200/JCO.2008.21.7752
[26] Yu J, Li D, Lei D, et al. Tumor-Specific D-Dimer Concentration Ranges and Influencing Factors: A Cross-Sectional Study. Hurst R, ed. *PLOS ONE*. 2016;11(11):e0165390. doi:10.1371/journal.pone.0165390

[27] Lee H, Hwang I, Shin J. Association between D-Dimer Levels and the Prognosis of Terminal Cancer Patients in the Last Hours of Life. *Korean J Hosp Palliat Care*. 2020;23(1):11-16. doi:10.14475/kjhpc.2020.23.1.11
[28] Nemec HM, Ferenczy A, Christie BD, Ashley DW, Montgomery A. Correlation of D-dimer and Outcomes in COVID-19 Patients. *Am Surg*. 2022;88(9):2115-2118. doi:10.1177/00031348221091940
[29] Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax*. 2021;76(4):412-420. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216243
[30] Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol*. 2021;113(1):45-57. doi:10.1007/s12185-020-03029-y
[31] Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844-847. doi:10.1111/jth.14768
[32] Zhan H, Chen H, Liu C, et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb*. 2021;27:10760296211010976. doi:10.1177/10760296211010976
[33] Xue L, Tao L, Li X, et al. Plasma fibrinogen, D-dimer, and fibrin degradation product as biomarkers of rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16903. doi:10.1038/s41598-021-96349-w
[34] Bello N, Meyers KJ, Workman J, Marcano Belisario J, Cervera R. Systematic Literature Review and Meta-analysis of Venous Thromboembolism Events in Systemic Lupus Erythematosus. *Rheumatol Ther*. 2023;10(1):7-34. doi:10.1007/s40744-022-00513-1
[35] Chen S, Huang X, Huang Y, et al. Role of plasma fibrinogen in assessing disease activity of patients with gout. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2020;510:483-487. doi:10.1016/j.cca.2020.08.012
[36] Feng W, Zhu L, Zhao S, Zheng K, Xu L, Shen H. Fibrinogen, FDP and D-Dimer as Potential Biomarkers for Disease Severity in Ulcerative Colitis: A Retrospective Study. *Int J Gen Med*. 2024;17:5573-5579. doi:10.2147/IJGM.S477285
[37] Baboolall U, Zha Y, Gong X, Deng DR, Qiao F, Liu H. Variations of plasma D-dimer level at various points of normal pregnancy and its trends in complicated pregnancies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15903. doi:10.1097/MD.0000000000015903
[38] Dong L, Han W, Xiong G, Zhang Y, Yang C. Prediction value of plasma D-dimer level changes on venous thromboembolism during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7486-7490. doi:10.1080/14767058.2021.1949706
[39] Xu Q, Dai L, Chen HQ, et al. Specific changes and clinical significance of plasma D-dimer during pregnancy and puerperium: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):248. doi:10.1186/s12884-023-05561-1
[40] Duan L, He GL. [Clinical Confusion Concerning Increased D-Dimer Value during Pregnancy]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;53(3):543-548. doi:10.12182/20220560302
[41] Baboolall U, Zha Y, Gong X, Deng DR, Qiao F, Liu H. Variations of plasma D-dimer level at various points of normal pregnancy and its trends in complicated pregnancies. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(23):e15903. doi:10.1097/MD.0000000000015903
[42] Xu Q, Dai L, Chen HQ, et al. Specific changes and clinical significance of plasma D-dimer during pregnancy and puerperium: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):248. doi:10.1186/s12884-023-05561-1
[43] Gutiérrez García I, Pérez Cañadas P, Martínez Uriarte J, García Izquierdo O, Angeles Jódar Pérez M, García de Guadiana Romualdo L. D-dimer during pregnancy: establishing trimester-specific reference intervals. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(6):439-442. doi:10.1080/00365513.2018.1488177
[44] Siennicka A, Kłysz M, Chełstowski K, et al. Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. *BioMed Res Int*. 2020;2020:3192350. doi:10.1155/2020/3192350
[45] Siennicka A, Kłysz M, Chełstowski K, et al. Reference Values of D-Dimers and Fibrinogen in the Course of Physiological Pregnancy: the Potential Impact of Selected Risk Factors-A Pilot Study. *BioMed Res Int*. 2020;2020:3192350. doi:10.1155/2020/3192350

[46] Kucher N, Kohler HP, Dornhöfer T, Wallmann D, Lämmle B. Accuracy of d-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost*. 2003;1(4):708-713. doi:10.1046/j.1538-7836.2003.00145.x

[47] Iwuji K, Almekdash H, Nugent KM, et al. Age-Adjusted D-Dimer in the Prediction of Pulmonary Embolism: Systematic Review and Meta-analysis. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211054996. doi:10.1177/21501327211054996

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano:05.03.2025
Przyjęto: 30.03.2025
Maciej Owecki
Zakład Zdrowia Publicznego
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań
tel.: 61 658 42 75
e-mail: mowecki@ump.edu.pl