

# D-DIMER – ULOGA U HEMOSTAZNOM SISTEMU I PRIMENA U SPECIFIČNIM KLINIČKIM STANJIMA

## D-DIMER – ROLE IN THE HEMOSTASIS SYSTEM AND ITS APPLICATION IN SPECIFIC CLINICAL SETTINGS

Mirjana Kovač<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

<sup>2</sup> Institut za transfuziju krvi Srbije, Beograd, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Viši naučni saradnik dr Mirjana Kovač

Institut za transfuziju krvi Srbije, Svetog Save 39, Beograd, Srbija

mkovac008@gmail.com

**Ključne reči:** D-dimer, venski tromboembolizam, COVID-19 infekcija

### Sažetak

D-dimer je rastvorljivi fibrin-degradacioni produkt, nastao razgradnjom ukrštenih fibrinskih monomera, koji su nastali kao rezultat efekta prethodno stvorenog trombina, u sklopu procesa hemostatske aktivacije. Razgradnja, odnosno degradacija umreženog fibrina, nastaje u sklopu aktivacije fibrinoliznog sistema čiji je zadatak da ukloni stvoreni koagulum i osigura prohodnost krvnog suda. Ovaj proces se odvija pod uticajem najvažnijeg fibrinolitičkog enzima, plazmina. D-dimer se stoga može smatrati biomarkerom aktivacije koagulacije i fibrinolize i rutinski se koristi za isključivanje venske tromboembolije (VTE). D-dimer se sve više koristi za procenu rizika od recidiva VTE i za pomoć u definisanju optimalnog trajanja antikoagulantne terapije u sklopu lečenja pacijenata sa VTE, za dijagnostikovanje diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), za skrining pacijenata sa povećanim rizikom od VTE. Posebno treba istaći ponekad i neopravdano visoko zastupljenu primenu D-dimera, u sklopu praćenja i lečenja pacijenata sa COVID-19 infekcijom.

Ovaj pregledni članak ima za cilj: (1) da definiše nastanak i ulogu D-dimera u hemostaznom sistemu; (2) da prikaže način izvođenja analize, odabir adekvatnih testova i tumačenja u skladu sa razmatranjem mogućih preanalitičkih varijabli koje utiču na merenje D-dimera; (3) razmatranje o njegovoj primeni u određenim kliničkim stanjima ili bolestima.

### Uvod

D-dimer je rastvorljivi fibrin-degradacioni produkt, nastao razgradnjom ukrštenih fibrinskih monomera, koji se javljaju kao rezultat efekta prethodno stvorenog trombina, u sklopu procesa hemostatske aktivacije. Razgradnja (degradacija) umreženog fibrina nastaje u sklopu aktivacije fibrinoliznog sistema čiji je zadatak da ukloni stvoreni koagulum i osigura prohodnost krvnog suda. Ovaj proces se odvija pod uticajem najvažnijeg fibrinolitičkog enzima, plazmina.

Može se reći da je D-dimer danas sigurno jedan od najčešće traženih testova hemostaze. D-dimer se smatra biomarkerom aktivirane koagulacije i fibrinolize i uglavnom se koristi kao dijagnostički test za isključenje venskog tromboembolizma (VTE). Negativna prediktivna vrednost (NPV) D-dimera zajedno sa niskom kliničkom verovatnoćom, može sa velikom sigurnošću da isključi postojanje VTE kod bolesnika sa sumnjom na trombozu<sup>1-7</sup>.

Trenutno se preporučuje primena testa za određivanje D-dimera sa vrlo visokom osetljivošću i visokim NPV, što daje veći nivo bezbednosti kod isključenja VTE u rasponu od 95 do 97%. Međutim, ukoliko je nalaz D-dimera povišen, treba uvek dodatno uraditi imidžing tehnike (kolor dopler, perfuzionu scintigrafiju) da se potvrdi VTE, s obzirom na to da postoji široka lepeza bolesti i stanja koja mogu biti praćena porastom D-dimera, a da nema prisutne tromboze (starjenje, upala, maligniteti, hronična bubrežna insuficijencija). U novije vreme primena referentnih vrednosti za određena stanja, kao što je prilagođavanje starosnom dobu ili primena referentnih raspona u trudnoći, značajno može da poveća sigurnost kod isključivanja VTE u tim stanjima. Ovo se posebno odnosi na stare bolesnike sa niskom kliničkom verovatnoćom na VTE<sup>5-16</sup>. Merenje D-dimera je takođe korisno za predviđanje rizika od recidiva VTE i rizika od VTE kod hospitalizovanih bolesnika, te za dijagnozu i praćenje diseminovane intravaskularne koagulacije (DIK), a posebno se pokazalo kao važan dijagnostički test kod *Coronavirus Disease* (COVID-19) infekcije. Naime, infekcija izazvana novim korona virusom je potpuno nov entitet koji sve više pokazuje karakteristike sistemskog oboljenja, gde patološki procesi

zahvataju veliki broj organa i sistema. Tako se i na nivou hemostaznog sistema dešavaju protrombotičke promene koje nastaju zbog hipoksije i inflamacije i uslovljavaju nastanak tromboza. Sve to je praćeno porastom D-dimera koji ima veliki značaj u praćenju COVID koagulopatije, uz podatak iz literature da oni bolesnici koji na prijemu imaju visok nivo D-dimera, imaju lošiji ishod u toku lečenja COVID-19 infekcije<sup>17, 18</sup>.

## Uloga D-dimera u hemostaznom sistemu

D-dimer je marker fibrinolitičke aktivnosti i indirektni pokazatelj nivoa hemostatske aktivacije. Naime, D-dimer kao hemostazni marker odražava nivo hemostazne aktivacije čiji je krajnji produkt stvaranje fibrinskog ugruška (koagulum), ali i aktivnosti fibrinolitičkog sistema koji je odgovoran za razgradnju tako stvorenog ugruška. Poseban klinički značaj ima određivanje D-dimera koji služi kao pokazatelj

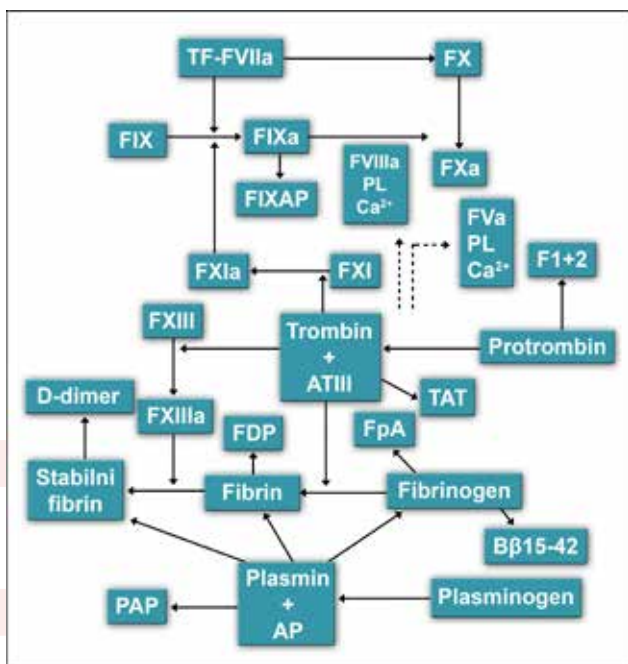
već završenog trombotičkog procesa i reaktivne fibrinolitičke aktivnosti<sup>1</sup>.

D-dimer nastaje dejstvom plazmina na fibrin u procesu fibrinolyze, što rezultira nastankom B-beta 15-42 i D-dimera. B-beta 1-42 nastaje delovanjem plazmina na fibrinogen. Dejstvom plazmina na fibrinogen oslobađa se karboksi-terminalni deo A-alfa lanca, a zatim peptid sa amino-terminalnog dela B-beta lanca, B-beta 15-42 i nastaje fragment X. Zatim sledi dalja razgradnja fragmenta X. Kidanjem sva tri lanca duž spiralnih veza, on se asimetrično deli na fragment Y i D. Potom se kida druga spiralna veza fragmenta Y i nastaju fragment D i fragment E. Fragment X može da se polimerizuje i da se koaguliše u prisustvu trombina, a fragmenti Y, D i E ne mogu<sup>1, 2</sup>.

Kod fibrinolyze D fragmenti se nalaze u vidu dimera (nastalih stvaranjem unakrsnih kovalentnih veza između D fragmenata pod dejstvom faktora XIIIa), a umesto B-beta 1-42 nastaje peptid B-beta 15-42. Izvođenje ovih testova je značajno u postavljanju dijagnoze patološke fibrinolyze, gde bi prisustvo D fragmenta i B-beta 1-42 peptida ukazivalo na postojanje fibrinogenolyze (patološke fibrinolyze), a prisustvo D-dimera i B-beta 15-42 bi ukazivalo na postojanje fibrinolyze (Slika 1)<sup>2</sup>.

Postoji značajna interindividualna varijabilnost u koncentraciji D-dimera u sklopu normalnog raspona. Kod odraslih osoba sa povećanim rizikom za kardiovaskularne bolesti postoji pozitivna korelacija povišenih vrednosti D-dimera sa određenim stanjima: starije životno doba, smanjena fiziološka funkcija, pušenje, hipertenzija, upalni procesi praćeni porastom: fibrinogena, FVIII, C-reaktivnog proteina (CRP) i interleukina-6<sup>3, 4</sup>. U Tabeli 1 dat je prikaz bolesti i stanja koja mogu biti praćena povećanjem D-dimera. Pored ovog stečnog faktora, postoje i genetske determinante koje utiču na povećanje koncentracije D-dimera, kao što su singl nukleotidni polimorfizmi (SNPs) na nivou fibrinogena, urokinaze (u-PA) i inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1). Istraživanje Langea i saradnika pokazuje da razlike postoje i u odnosu na etničku pripadnost, pri čemu se kod Afroamerikanaca beleže više koncentracije, a kod Kineza niže, u odnosu na belu populaciju u Evropi i Americi<sup>5-7</sup>.

**Slika 1.** Stvaranje molekularnih markera hemostatske aktivnosti u toku intravaskularne koagulacije



**Tabela 1.** Bolesti i stanja praćena povišenim D-dimerom

<p>Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS)  <i>Alzheimer</i>            Aneurizma            Artritis            Atrijalna fibrilacija            Bolest bubrega            Bolesti jetre            Disekcija aorte            DIK            HELLP sindrom            Hemoliza            Hronična inflamacija            Hospitalizacija</p>	<p>Inflamatorna bolest creva            Ishemijska kardiopatija            Krvarenje            Kancer            Komplikacije nakon transplantacije            Lokalizovana ili sistemska infekcija            Nedavna operacija            Neonatalni period            Nepokretnost</p>	<p>Opekotine            Pankreatitis            Popuštanje srca            Starost            Trudnoća i puerperijum            Trombolitička terapija            Trauma            Venski tromboembolizam</p>
--	--	--

## Metode određivanja D-dimera i preanalitičke varijabilnosti

D-dimer se određuje iz venske krvi. Da bi se dobio adekvatan uzorak, venska krv se uzima na natrijum-citratu. Nakon uzimanja venske krvi u procesu centrifugiranja dobija se plazma iz koje se određuje nivo D-dimera. Određivanje se vrši primenom određenog testa.

Danas postoji više vrsta komercijalnih testova koji se koriste za merenje D-dimera:

- Manuelni lateks aglutinacijski test (semi-kvantitativni),
- Enzim imunoesej (ELISA),
- Enzim fluorscentni (ELFA),
- Imunoesej sa reflektometrijskom kvantitativnom detekcijom,
- Aglutinacijski test pune krvi,
- Automatizovani lateks imunoesej.

„Idealan“ D-dimer antigen esej bi trebalo da zadovolji sledeće zahteve:

- kvantitativni esej,
- veliki raspon merenja,
- fibrinogen degradacioni produkti nemaju uticaj na test,
- nivo fibrinogena nema uticaj na test,
- test je dostupan u bilo koje vreme,
- kratko vreme izvođenja do 15 minuta,
- procenjen u određenim kliničkim stanjima.

Ovi zahtevi su uglavnom dostignuti primenom automatizovanog lateks imunoeseja<sup>8,9</sup>.

Preanalitičke varijabilnosti kod određivanja D-dimera mogu u značajnoj meri uticati na dobijeni rezultat. Svi postupci i radnje od uzimanja do izvođenja analize mogu uticati na vrednost D-dimera u ispitivanoj plazmi, tako da se razmatra:

- način uzimanja uzorka (promer igle i trajanje venepunkcije),
- odabir epruveta (isključivo silikonom presvučene staklene epruvete ili plastične),
- antikoagulantni rastvor u epruvetama (natrijum-citrat),
- vreme dostavljanja uzorka od venepunkcije (idealno unutar 1 sat od uzorkovanja, a najkasnije do 4 sata od uzorkovanja),
- priprema dobijenog uzorka koja se odnosi na centrifugiranje (brzina i temperatura) i dekantiranje (pažljivo obeležavanje uzorka gde se mora slagati broj originalne epruvete u koju je uzeta venska krv sa brojem na transfer epruveti u koju se nakon centrifugiranja prebacuje pripremljena plazma).

Interferencija sa dobijenim nalazom može nastati kod hemolize uzorka, lipemije i ikterusa, pri čemu hemoliza uzorka može nastati u sklopu preanalitičke varijabilnosti koja se odnosi na način uzimanja uzorka, dok su lipemija i ikterus vezani za stanje bolesnika<sup>8</sup>.

## Klinička primena D-dimera

Klinička primena D-dimera je značajna u oboljenjima kardiovaskularnog sistema, a u ovom delu će biti prikazane bolesti i stanja gde je primena D-dimera značajna i predstavlja važno dijagnostičko sredstvo u sklopu postavljanja dijagnoze ili praćenja pacijenata u toku primene ili nakon isključenja antikoagulantne terapije. Posebno će biti prikazana primena i važnost ovog testa kod bolesnika sa COVID-19 infekcijom.

## Uloga D-dimera u dijagnostici i lečenju VTE

D-dimer test je pored protrombinskog vremena (PT), aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena (APTT) i fibrinogena, najčešće primenjivan test hemostaze. Glavni razlog za određivanje vrednosti D-dimera su klinički suspektne venske tromboze i DIK. D-dimer se pokazao kao veoma koristan test u isključivanju tromboze dubokih vena i pulmonarnog embolizma. Kod kliničke primene testa važna je njegova senzitivnost i specifičnost. Specifičnost D-dimera se smanjuje u određenim stanjima kod bolničkih pacijenata kod kojih je izražena povišena hemostatska aktivacija: bolesnici sa malignim oboljenjima, infekcijama i žene u trudnoći. U tim situacijama D-dimer ne može biti jedini test za dijagnozu ili isključenje venske tromboze. Kod pacijenta sa povećanim nivoom D-dimera treba dodatno uraditi imidžing radiološke testove da bi se isključila suspektna tromboza<sup>9</sup>. Lekari treba da donesu odluku na osnovu odnosa D-dimer rezultata i/ili kliničke procene o nastavku dijagnostičkih pretraga: kolor dopler za trombozu dubokih vena i perfuziona scintigrafija pluća za plućni embolizam<sup>10</sup>.

Na osnovu hipoteze da povećane koncentracije D-dimera predstavljaju indikator stvaranja trombina i fibrinolitičke aktivnosti, u mnogim studijama je procenjena udruženost rizika za DVT (*Deep Venous Thrombosis*) i povećanih vrednosti D-dimera. Istraživanja koja su uključila nosioce mutacija FV Leiden i protrombina G20210A su pokazala da su povećane vrednosti D-dimera kod ovih osoba korisne u detekciji rizika za DVT<sup>10</sup>.

Praćenje nivoa D-dimera u toku lečenja VTE primenom antikoagulantne terapije je korisno posebno kod pacijenata koji imaju trombofiliju. Na početku lečenja može doći do dodatnog povećanja D-dimera koje je uslovljeno efektom primenjene antikoagulantne terapije, posebno heparina male molekulske mase (*Low Molecular Weight Heparin* - LMWH) koja podstiče fibrinoliznu aktivnost, značajnu za razgradnju postojećeg tromba. S druge strane, nakon prevođenja pacijenta na oralne antikoagulantne lekove, beleži se sniženje vrednosti D-dimera, što je utvrđeno i kod primene oralne antikoagulantne terapije vitamin K antagonista (VKA) i direktnih oralnih antikoagulanasa (DOAK)<sup>8</sup>.

Takođe treba naglasiti značajnu ulogu D-dimera u predikciji rekurentnih VTE. Istraživanja Palaretija i saradnika

pokazala su da primena D-dimera ima važnu ulogu kod planiranja dužine trajanja antikoagulantne terapije kod bolesnika sa VTE, pri čemu je utvrđeno da kod bolesnika kod kojih je posle ukidanja antikoagulantne terapije povećan nivo D-dimera, postoji značajno viši rizik za rekurentni VTE, što ukazuje na potrebu ponovnog uvođenja terapije. Normalan nivo D-dimera meren u toku primene antikoagulantne terapije i posle isključenja kod osoba sa idiopatskim VTE, ima visoku NPV za rekurentni VTE<sup>11-13</sup>. Pri tome je važno naglasiti da se korist merenja D-dimera kod pacijenata ogleda u individualnoj proceni uzimajući u obzir kliničko stanje i prisutne faktore rizika i granične vrednosti D-dimera u odnosu na starosnu dob<sup>8, 14, 15</sup>.

## Uloga D-dimera u praćenju komplikacija trudnoće

U toku normalne trudnoće dolazi do porasta koncentracije D-dimera koji se beleži već od drugog trimestra trudnoće, a najveći porast D-dimera registruje se pred kraj trudnoće. Određena patološka stanja koja komplikuju trudnoću, mogu biti povezana sa izraženim porastom koncentracije D-dimera, pri čemu se ovaj test koristi kao dodatna dijagnostička metoda u detekciji takvih stanja, kao što su preeklampsija, abrupcija placente i HELLP sindrom<sup>16, 19, 20</sup>. Zbog porasta D-dimera koji je odraz povišene hemostatske aktivacije u trudnoći i predstavlja jedan od zaštitnih mehanizama hemostaznog sistema u toku trudnoće, smanjuje se specifičnost D-dimera i ne može se referentna vrednost van trudnoće koristiti za poređenje rezultata dobijenih tokom trudnoće.

Imajući u vidu učestalost komplikacija koje se javljaju u toku trudnoće, kao i činjenicu da je kod sumnje na VTE u trudnoći, zbog rizika kome je izložen fetus, umanjena mogućnost izvođenja uobičajenih dijagnostičkih radioloških procedura (venografija, scintigrafija, CT), neophodno je da se istraživanja usmere ka pronalaženju mogućnosti primene neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Istraživanja Palaretija i Prandonija su pokazala važnost određivanja D-dimer esaja, kao testa koji ima visoko senzitivno, negativno prediktivno značenje za isključivanje VTE. D-dimer može imati važnu ulogu u inicijalnoj proceni, kako rizika za nastanak VTE, tako i u potvrdi dijagnoze suspektnog VTE. S obzirom da u toku trudnoće raste nivo hemostatske aktivacije, što je praćeno porastom koncentracije D-dimera, kao što je dokazano u dosadašnjim istraživanjima<sup>20-23</sup>, primena ovog testa u isključenju VTE u toku trudnoće nije preporučena metoda. Dosađnja istraživanja su pokazala da porast D-dimera u trudnoći nije obavezno povezan sa VTE i potrebne su objektivne, prospektivne studije da se ispita uloga primene D-dimera u dijagnostici gestacijskih VTE. Kod nas je urađena studija gde su utvrđene specifične referentne vrednosti D-dimera u našoj zdravoj populaciji trudnica i korišćene za procenu u dijagnozi VTE. Te novoutvrđene referentne vrednosti su pokazale primenljivost sa visokim NPV za isključivanje VTE u trudnoći, ali je ispitivanje urađeno na malom uzorku<sup>24</sup>.

Prema postojećem vodiču D-dimer može biti koristan, ali nije obavezan test u isključivanju VTE, kao što je obavezan za stanje van trudnoće<sup>25</sup>. Takođe, treba istaći značaj praćenja D-dimera u proceni efikasnosti antikoagulantnog lečenja, primenom heparina male molekulske mase (LMWH) u toku trudnoće i/ili puerperijuma, bilo da se primenjuje u terapijske ili profilaktičke svrhe. Naša studija je pokazala da je posebno značajan kod praćenja trudnica sa najtežom trombofilijom, kao što je nedostatak AT, gde je njegoa povišena vrednost iznad utvrđenih referentnih raspona u odnosu na gestacionu starost, ukazivala na visok rizik od razvoja tromboze<sup>26</sup>.

## Dijagnoza i praćenje DIK

DIK je sindrom koji karakteriše prisustvo sistemske aktivacije koagulacionog sistema, koja dovodi do nekontrolisanog stvaranja fibrina, što rezultira nastankom tromboza. Tromboze uglavnom pogađaju male krvne sudove i doprinose oštećenju parenhimskih organa. U sklopu te aktivacije koagulacionog sistema dolazi do potrošnje trombocita, faktora koagulacije i inhibitora koagulacionog sistema. Kao odgovor na prekomerno stvaranje trombina i nastanak trombotičkih promena u mikrovaskularnom prostoru dolazi do aktivacije fibrinoliznog sistema. Naime, endotel povećano luči tkivni aktivator plazminogena (tPA) kao deo kompenzatornog mehanizma, što uslovljava proces sekundarne hiperfibrinolize, s ciljem održanja prohodnosti krvnih sudova. Ova sekundarna hiperfibrinoliza pospešuje pojavu krvarenja i praćena je laboratorijskim povećanjem D-dimera i skraćanjem vremena euglobulinske lize<sup>27, 28</sup>. Rano prepoznavanje DIK je najvažnije da bi se sprovedo odgovarajuće lečenje, što uglavnom podrazumeva eliminaciju osnovnog stanja koje je dovelo do nastanka ove teške životno ugrožavajuće koagulopatije (npr. sepsa, malignitet, trauma ili opekotine, akušerske bolesti, toksini, lekovi, imunološki poremećaji i druge upalne bolesti)<sup>28</sup>.

Tabela 2. ISTH score

Parametar	Nalaz	Score
Broj trombocita	> 100 x 10 <sup>9</sup> /l	0
	< 100 x 10 <sup>9</sup> /l	1
	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	2
PT	< 3 s produženo	0
	> 3 - < 6 s	1
	> 6 s	2
Fibrinogen	> 1 g/l	0
	< 1 g/l	1
D-dimer / FDP	Bez porasta	0
	Umeren porast	0
	Izražen porast	3 (> 5000)

Legenda: PT – protrombinsko vreme; FDP – fibrin degradacioni produkti

U skladu sa preporukom Međunarodnog udruženja za hemostazu (ISTH) preporučeni testovi (ISTH *score tests*) koji se rade kod sumnje na DIK su: broj trombocita, protrombinsko vreme (PT), fibrinogen, D-dimer ili fibrin degradacioni produkti (FDP) (Tabela 2). Na osnovu tih testova određuje se zbir (*score*) od kog zavisi plan daljeg praćenja.

Ukupan *score*  $\geq 5$  = jasan DIK ukoliko je nalaz udružen sa kliničkim stanjem koje može da uzrokuje DIK. U tom slučaju obavezno je dnevno praćenje parametara uz primenu suportivne terapije. Ako je *score*  $< 5$  = nejasan DIK, analize se ponavljaju za 1–2 dana uz obavezno praćenje pacijenta.

D-dimer se smatra „pozitivnim“ kada je njegova vrednost 2 puta veća od gornjeg referentnog limita, što je važno kada su u pitanju VTE, odnosno gde se negativan nalaz D-dimera koristi kao test za isključenje VTE. Međutim, „pozitivna“ vrednost D-dimera ne može se smatrati specifičnom za DIK, jer povišen D-dimer prati veliki broj kliničkih stanja (Tabela 1). Praćenje D-dimera je veoma važno u sklopu lečenja bolesnika sa DIK, pa se tako analiza može raditi i 3 puta dnevno. S druge strane, kombinacija D-dimera i fibrin monomera (FDP) omogućava identifikaciju bolesnika sa septičkim šokom i lošijim preživljavanjem<sup>8</sup>.

## Akutna disekcija aorte

Simptomi akutne disekcije aorte (AAD) obično uključuju bol u leđima i/ili bolove u stomaku, pritisci krvi i pulsevi na ekstremitetima mogu biti asimetrični i prisutan je rendgenski nalaz proširenog medijastinuma<sup>29</sup>. Međutim, kod mnogih pacijenata simptomi mogu biti nespecifični, što može da uslovi nemogućnost postavljanja dijagnoze i fatalan ishod<sup>30</sup>. Dijagnoza AAD se trenutno oslanja na radiološke *imaging* tehnike (magnetna rezonanca, ehokardiografija, CT sa kontrastom). Potencijalna korisnost D-dimera se ogleda u mogućnosti da se isključi AAD kod pacijenata sa niskom kliničkom verovatnoćom, s obzirom da je prethodno dokazano da D-dimer može biti uporno povišen u AAD<sup>29, 31</sup>. D-dimer testiranje je takođe brzo, ekonomično i pristupačnije nego izvođenje *imaging* tehnika. Metaanaliza Cui i saradnika koja je uključila pet studija sa 743 ispitanika, pokazala je osetljivost i specifičnost za dijagnostiku AAD od 94,5%, odnosno 69,1%<sup>29</sup>. Slične podatke su dali Watanabe i saradnici u metaanalizi koja je uključila 12 studija sa 2.827 ispitanika. Oni ukazuju na osetljivost i specifičnost od 95,2%, odnosno 60,4%<sup>32</sup>. Na osnovu ovih studija, D-dimer se može koristiti za isključivanje AAD kod pacijenta sa malom verovatnoćom bolesti<sup>29, 32</sup>. S druge strane, prema smernicama Američkog udruženja kardiologa (*American College of Cardiology Foundation* - ACCF), D-dimer se ne može koristiti za isključivanje bolesti kod pacijenata sa visokim rizikom za nastanak AAD, pa stoga i ne preporučuju skrining D-dimera za sve pacijente koji se ispituju radi disekcije aorte (AD)<sup>30</sup>.

## Akutna mezenterijalna ishemija

Interes za D-dimer u dijagnozi akutne mezenterijalne tromboze (AMI) je prisutan duže vreme. U odnosu na etiologiju AMI može nastati zbog razvoja arterijske tromboze (15–20%), venske tromboze (5%), arterijske embolije (50%) i neokluzivne mezenterične ishemije (20–30%)<sup>33, 34</sup>. Neprepoznavanje AMI je povezano sa visokom stopom mortaliteta<sup>33</sup>. Osetljivost i specifičnost kompjuterske tomografije (CT) za otkrivanje AMI je 93,3%, odnosno 95,9%<sup>34</sup>. Prema smernicama Evropskog društva za traumu i urgentnu hirurgiju (ESTES) objavljenim 2016. godine, ne postoji povezanost između utvrđenog visokog nivoa D-dimera i težine AMI. Međutim, u toku 2017. godine Sun i saradnici u metaanalizi koja je obuhvatila 12 studija sa 1.300 pacijenata, od kojih se 8 odnosilo na AMI, ukazuju da merenje D-dimera može biti korisno za identifikovanje pacijenata sa AMI. Za dalju validaciju rezultata ove studije potrebno je sprovođenje velikih multicentričnih kliničkih studija<sup>35</sup>.

## Cerebralna venska tromboza

Prema preporukama Američkog udruženja kardiologa (*American Heart Association* - AHA) normalan nivo D-dimera dobijen osetljivim testom može pomoći u identifikaciji pacijenata sa niskom kliničkom verovatnoćom od cerebralne venske tromboze (CVT). Metaanaliza Dentalija i saradnika koja je uključila 14 studija sa 1.134 pacijenta, pokazala je srednju osetljivost i specifičnost za D-dimer od 93,9%, odnosno 89,7% kod pacijenata sa sumnjom na CVT. Rizik od lažno negativnog rezultata D-dimera uključuje duže trajanje simptoma, ograničeno zahvatanje sinusa i izolovanu glavobolju<sup>36</sup>. Za njihovo potvrđivanje potrebne su buduće prospektivne studije. U nedavno objavljenoj metaanalizi Alonsa i saradnika (8 studija, 636 pacijenata) pokazano je da D-dimer ima visok NPV kod pacijenata sa niskim rizikom za CVT<sup>35</sup>. Pacijenti sa niskim rizikom su bili definisani normalnim neurološkim pregledom, normalnim standardnim CT glave i odsustvom faktora rizika poput puerperijuma i trudnoće. Osetljivost, specifičnost, PPV i NPV za dijagnozu CVT bili su 97,8%, 84,9%, 33,1%, odnosno 99,8%<sup>37</sup>. Normalni nivoi D-dimera mogu prema tome smanjiti nepotrebnu primenu skupih *neuroimaging* pretraga.

## Lečenje i praćenje u sklopu COVID-19 infekcije

Virus SARS-CoV-2 je uzročnik pandemije COVID-19 koja pogađa gotovo sve zemlje u svetu, sa brojem zaraženih koji se izražava u milionima i sa ukupnom smrtnošću od približno 7%. Potpuno nova virusna infekcija iznenadila je svojim stepenom virulentnosti i širokom lepezom kliničkog ispoljavanja simptomatologije i komplikacija, tako da se infekcija COVID-19 već definiše kao sistemska bolest koja često ima nepredvidiv tok. Još uvek ne postoje lekovi za lečenje ove nove virusom izazvane bolesti, a takođe ni naznake o tome

kada će i da li će nova vakcina omogućiti kontrolu bolesti. Nekoliko studija je pokazalo da teško oboleli pacijenti imaju visok ili vrlo visok nivo D-dimera, a opisano je i stanje hiperkoagulabilnosti, u nekim slučajevima praćeno nastankom najteže koagulopatije, kao što je DIK<sup>38</sup>.

Prvi podaci o većoj učestalosti VTE nego što se očekivalo, kod inače teško obolelih pacijenata, su dati kao preliminarni izveštaji iz Kine o pojavi venskih tromboza na relativno malom broju pacijenata. Nakon toga, kolege iz Evrope su dale podatke o većoj učestalosti tromboembolijskih događaja, uglavnom venskih tromboza, kod pacijenata sa COVID-19 koji su imali upale pluća i bili lečeni u jedinicama intenzivne nege. Prevalencija VTE među COVID pacijentima kreće se 2,6-35%<sup>39, 40</sup>. Rezultati naše nedavno objavljene studije pokazuju da je prevalencija VTE među našim COVID pacijentima 23% kod pacijenata sa trombofilijom i 20% među onima bez trombofilije<sup>41</sup>. Posebno izražen rizik za VTE primećen je kod pacijenata sa homozigotnim nedostatkom antitrombina tipa II HBS<sup>42</sup>.

Druga manifestacija hiperkoagulabilnosti je nastanak DIK i obično se vezuje za teško obolele pacijente u jedinicama intenzivne nege. Prema podacima kineskih istraživača, abnormalnosti u testovima koagulacije koji ispunjavaju prethodno definisane kriterijume za DIK (ISTH score), zabeleženi su tokom završnih dana kod 71% preživelih, u grupi pacijenata iz Vuhana<sup>39</sup>. Da bi opisali promene u hemostaznom sistemu kod pacijenata sa infekcijom COVID-19, uveden je termin COVID-19 koagulopatija<sup>17</sup>. Povišeni nivoi interleukina-6 (IL-6), CRP, sedimentacije eritrocita i fibrinogena, ukazuju na sistemsko zapaljenje kod pacijenata sa infekcijom COVID-19. Upala je verovatno uzrok povišenog nivoa D-dimera, a takođe može biti i znak akutnog oštećenja pluća. Dakle, nivoi D-dimera prate težinu progresije bolesti i upale. Hiperinflamatorni odgovor se javlja kod nekih pacijenata, što rezultira pojavom citokinske oluje i dramatičnih promena u hemostaznom sistemu, što daje patološke nalaze u toku izvođenja hemostaznih testova, uključujući povišen D-dimer. Povećanje nivoa IL-6 korelira sa povećanim nivoom fibrinogena, potvrđujući vezu između upale i prokoagulantnih promena na nivou hemostaznog sistema<sup>18</sup>. Prema rezultatima našeg istraživanja IL-6  $\geq 74,98$  pg/ml, CRP  $\geq 81$  mg/l i D-dimer  $\geq 760$  ng/ml, može se efikasno predvideti bolnički mortalitet kod pacijenata sa COVID infekcijom<sup>43</sup>.

Neki pacijenti sa COVID-19, razvijaju tešku hipoksiju što dodatno produbljuje protrombotički potencijal i uslove za stvaranje tromba. Vaskularni odgovor na hipoksiju prvenstveno kontrolišu faktori transkripcije izazvani hipoksijom, ciljajući odgovorne gene za regulaciju stvaranja tromba. S obzirom na sve navedeno, upala i hipoksija u COVID-19 mogu dovesti do protrombotičnog stanja, što obično nije u skladu sa prethodnom ISTH definicijom razvoja DIK-a. Razvoj sistemske koagulopatije (DIK) ukazuje na lošu prognozu. Dodatni faktori rizika za trombotičke komplikacije kod bolesnika sa COVID-19 infekcijom, koje treba uzeti u obzir, su nepokretnost u vreme hospitalizacije, starost, komorbiditeti

i prethodne VTE, tako da je rizik za razvoj tromboembolijskih komplikacija visok čak i nakon uspešnog lečenja infekcije COVID-19 i otpuštanja iz bolnice<sup>44-47</sup>.

## Indikatori hiperkoagulabilnosti u sklopu COVID-19

Nekoliko izveštaja je dokumentovalo povećanje nivoa D-dimera kod pacijenata koji su lečeni u jedinicama intenzivne medicine. U poređenju sa pacijentima kojima nije bila potrebna intenzivna nega, to povećanje D-dimera bilo je značajno. Takođe je zabeležen viši nivo D-dimera kod pacijenata koji su umrli u odnosu na preživjele. Rezultati metaanalize, koja je uključila 30 studija, sa 53.000 pacijenata su pokazali da je povećan D-dimer povezan sa teškom formom COVID-19. Tang i saradnici<sup>46</sup> utvrdili su da je nivo D-dimera na prijemu bio četvorostruko veći kod pacijenata koji nisu preživeli hospitalizaciju u odnosu na preživjele (2,12 u odnosu na 0,61 mg/ml;  $p < 0,001$ ). Desetog i 14. dana od hospitalizacije, vrednosti D-dimera među umrlima porasle su na 21 mg/ml (što je bila gornja granica njihovog sistema za otkrivanje). Treba naglasiti i da su fibrin degradacioni produkti (FDP) pokazali sličan obrazac promena<sup>46, 47</sup>. Takođe, registrovane su promene u broju trombocita, pri čemu izrazito sniženje broja trombocita korelira sa težinom kliničke slike i najniže vrednosti beleže se kod onih pacijenata koji su u jedinicama intenzivne nege razvili DIK. Slično tome, PT je bilo u ovoj kasnoj fazi produženo, kao i APTT, što je ukazivalo na razvoj potrošne koagulopatije. Nivoi fibrinogena se nisu razlikovali po prijemu između preživelih i umrlih, ali u završnoj fazi, kod pacijenata koji nisu preživeli, zabeležene su niske vrednosti nivoa fibrinogena, oko 1 g/l. Takođe je pokazano da su vrednosti nivoa AT značajno niže kod pacijenata sa lošim ishodom, posebno posle 10. odnosno 14. dana od lečenja<sup>38, 39, 46, 47</sup>. Sumarno, glavna početna abnormalnost koagulacije je povišeni D-dimer, koji je dobro prepoznat kao nespecifični marker hiperkoagulabilnosti.

## Profilaksa venskog tromboembolizma u COVID-19

Višestruka klinička ispitivanja i veće opservacione studije pružile su dokaze za prilagođavanje pristupa tromboprolaksi za pacijente sa COVID-19. S obzirom na nove ISTH smernice<sup>48</sup> kod svih hospitalizovanih pacijenata sa potvrđenom infekcijom SARS-CoV-2 (COVID-19) postoji indikacija za farmakološku profilaksu VTE primenom LMWH ili nefrakcionisanog heparina (*Unfractionated Heparin* - UFH).

Kod pacijenata koji nisu kritično oboleli, preporučuje se primena niske profilaktičke doze LMWH ili UFH, da bi se smanjio rizik od VTE i mogućeg smrtnog ishoda. Dodatna primena antitrombotičkih lekova (Aspirin) je potencijalno štetna i ne treba ih uvoditi. Kod odabranih pacijenata (pacijenti sa visokim D-dimerom), koji nisu kritično oboleli, preporučuje se terapijska doza LMW ili UFH. Kod pacijenata

koji nisu kritično oboleli, primena terapijskih doza DOAK nije efikasna i ne preporučuje se.

Kod kritično obolelih pacijenata ne preporučuje se primena srednje ili terapijske doze LMWH ili UFH. Preporučuje se primena profilaktičkih doza LMWH ili UFH, osim u slučaju određene kategorije rizičnih pacijenata.

Antitrombotička terapija za pacijente nakon otpuštanja: kod pacijenata koji pokazuju rezidualnu hiperkoagulabilnost (visok nivo D-dimera) i povišen inflamatorni odgovor (visok C-reaktivni protein), preporučuje se upotreba profilaktičke doze rivaroksabana (10 mg) tokom približno 30 dana u cilju umanjenja rizika od VTE.

Kod pacijenata koji ne zahtevaju bolničko lečenje, primena antiagregacione terapije ili DOAK nije efikasna za smanjenje rizika od arterijske ili venske tromboze. Kod nehospitalizovanih pacijenata i većeg rizika od progresije bolesti može se razmotriti započinjanje oralnog sulodeksida u roku od 3 dana od pojave simptoma da bi se smanjio rizik od hospitalizacije<sup>48</sup>.

## Praćenje pacijenata tokom COVID-19 infekcije i u post COVID periodu

S obzirom da je rizik za VTE prisutan u akutnoj fazi bolesti, ali i nekoliko meseci nakon infekcije SARS-CoV-2, praćenje pacijenata u post COVID fazi je od posebnog značaja, posebno među onima sa većim rizikom od VTE. Hemostatski parametri, poput D-dimera, mogli bi da igraju značajnu ulogu u procesu prilagođavanja antikoagulantne terapije, kako bi se minimizirao razvoj rizika od tromboze kod ovih pacijenata<sup>18, 49</sup>.

- Nivo D-dimera u plazmi treba odrediti kod svih simptomatskih pacijenata sa potvrđenom infekcijom COVID-19. U slučaju znatno povišenih nivoa D-dimera (1,5–2,0 mg/l), treba započeti farmakološku profilaksu VTE i razmotriti hospitalizaciju, bez obzira na težinu kliničkih simptoma.

- Ako je indikovana farmakološka profilaksa VTE, LMWH treba primenjivati u dozi koja se određuje u zavisnosti od procene kategorije rizika. U slučaju kontraindikacija za primenu LMWH savetuje se primena fizikalne mere (npr. kompresivne čarape).

- Pojačanu VTE profilaksu (npr. intermedijarna, polu-terapijska doza LMWH jednom dnevno ili, za visokorizične, profilaktičke doze LMWH dva puta dnevno) treba razmotriti kod pacijenata sa dodatnim faktorima rizika (npr. indeks telesne mase > 30 kg/m<sup>2</sup>, prethodne VTE, poznata trombofilija, aktivni malignitet) i/ili koji zahtevaju prijem u jedinice intenzivne nege i/ili sa brzorastućim D-dimerom (> 2-4 puta u odnosu na gornji nivo normalnih vrednosti), uzimajući u obzir bubrežnu funkciju i rizik od krvarenja.

- Ukoliko tromboza nije potvrđena, ne preporučuje se primena terapijske doze LMWH. Kod sumnje na trombozu u slučaju pojave: akutnog pogoršanja dispneje, neobjašnjivog smanjenja zasićenja kiseonikom, progresivnog perifernog edema, brzog povećanja D-dimera u plazmi, treba uraditi dijagnostičke *imaging* tehnike (CT, ultrasonografija).

- Hemostatske parametre treba pratiti kod svih hospitalizovanih pacijenata sa infekcijom COVID-19. To uključuje praćenje: D-dimera, PT, broja trombocita, fibrinogena i, eventualno, nivoa antitrombina.

- Trombocitopenija i/ili produženi APTT ili PT bez kliničkih znakova krvarenja sami po sebi nemaju kontraindikacije za farmakološku VTE profilaksu.

- Kod pacijenata koji primaju nefrakcionisani heparin, laboratorijski nadzor ima za cilj da se postigne nivo produženja APTT 1,5-1,8 u odnosu na normalnu plazmu. U slučajevima teške upale sa pojavom „rezistencije na heparin“, dodatno se savetuje praćenje nivoa aktivnosti heparina u plazmi određivanjem testa anti-Xa, sa ciljnim opsegom: 0,3–0,7 IJ/ml<sup>18, 49-51</sup>.

## Zaključak

D-dimer, koji se smatra biomarkerom aktivacije koagulacije i fibrinolize, koristi se kao test za isključenje VTE. Normalan nalaz D-dimera, zajedno sa malom kliničkom verovatnoćom može pomoći kod isključenja VTE, kod pacijenata sa sumnjom na trombozu. Preporučuje se primena testova za određivanje D-dimera sa visokom osetljivošću i sa NPV za isključenje VTE (95% i 97%). U kliničkoj primeni, kod tumačenja dobijenog rezultata, povišena vrednost D-dimera može ukazati na prisutnu trombozu, ali se trombotički proces dokazuje (potvrđuje) primenom radioloških metoda (*imaging* tehnika), kao što su ultrazvuk i CT.

Ne savetuje se lečenje D-dimera, odnosno u slučajevima povišenih vrednosti koje su dobijene u laboratoriji, obavezno ponoviti nalaz iz novog uzorka i tražiti moguće uzroke, imajući u vidu

bolesti i stanja koja mogu biti praćena povišenim vrednostima D-dimera (tj. starenje, inflamaciju, trudnoću, malignitete, hroničnu bubrežnu insuficijenciju, reumatološka oboljenja). Izuzetak su oni pacijenti kod kojih postoji klinička sumnja na trombozu, gde povišen D-dimer predstavlja razlog za uvođenje terapije. Kod takvog pacijenta potrebno je sprovesti odgovarajuće dijagnostičke radiološke metode, s ciljem dokazivanja suspektne tromboze. Ako se tromboza ne dokaže, prekida se uvedena antikoagulantna terapija.

## Abstract

D-dimer is a soluble fibrin degradation product, which is formed by the breakdown of cross-linked fibrin monomers, previously created under thrombin activity, formed as a result of hemostatic activation. The degradation of cross-linked fibrin occurs as part of the activation of the fibrinolysis system, whose task is to remove the created coagulum and ensure the patency of the blood vessel. This process takes place under the influence of the most important fibrinolytic enzyme, plasmin.

D-dimer can, therefore be considered a biomarker of coagulation activation and fibrinolysis, and is routinely used to rule out venous thromboembolism (VTE). D-dimer is increasingly used to assess the risk of VTE recurrence and to help define the optimal duration of anticoagulant therapy in the treatment of patients with VTE, to diagnose disseminated intravascular coagulation (DIC), to screen medical patients at increased risk of VTE. In particular, the use of D-dimer, which is sometimes unjustifiably high, should be emphasized, as part of the monitoring and treatment of patients with COVID-19 infection.

This review article aims to: (1) define the origin and role of D-dimer in the hemostatic system, (2) the method of performing the analysis, the selection of adequate tests and interpretation in accordance with the consideration of possible pre-analytical variables that affect the measurement of D-dimer; (3) consideration of its application in specific clinical settings or diseases.

**Keywords:** D-dimer, venous thromboembolism, COVID-19 infection

## Literatura

1. Elezović I. Fibrinoliza i fibrinogenoliza u akutnoj leukemiji. Doktorska teza. Medicinski fakultet u Beogradu, 1993.
2. Francis CW, Marder VJ. Clinical disorders of fibrinolysis. In: Colman RW, Marder VJ, Clowes AM, et al, editors: Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006, 1035-43.
3. Zakai NA, Katz R, Jenny NS, Psaty BM, Reiner AP, Schwartz SM, et al. Inflammation and hemostasis biomarkers and cardiovascular risk in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Thromb Haemost.* 2007 Jun;5(6):1128-35.
4. Lowe GD, Rumley A, Sweetnam PM, Yarnell JW, Rumley J. Fibrin D-dimer, markers of coagulation activation and the risk of major ischaemic heart disease in the caerphilly study. *Thromb Haemost.* 2001 Sep;86(3):822-7.
5. Lange LA, Reiner AP, Carty CL, Jenny NS, Cushman M, Lange EM. Common genetic variants associated with plasma fibrin D-dimer concentration in older European- and African-American adults. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):654-9.
6. Caliezi C, Fünfsinn N, Mauron T, Baumgartner I, Sulzer I, Ulrich M, et al. Performance of a new fibrin monomer assay to exclude deep vein thrombosis in symptomatic outpatients. *Thromb Haemost.* 1999 Jan;81(1):50-3.
7. Freyburger G, Trillaud H, Labrousche S, Gauthier P, Javroschi S, Bernard P, et al. D-dimer strategy in thrombosis exclusion--a gold standard study in 100 patients suspected of deep venous thrombosis or pulmonary embolism: 8 DD methods compared. *Thromb Haemost.* 1998 Jan;79(1):32-7.
8. Favresse J, Lippi G, Roy PM, Chatelain B, Jacquemin H, Ten Cate H, et al. D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2018 Dec;55(8):548-77.
9. Bossuyt PM. D-dimer testing and venous thromboembolism: four view points. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb;3(2):379-80.
10. Andreescu AC, Cushman M, Rosendaal FR. D-dimer as a risk factor for deep vein thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *Thromb Haemost.* 2002 Jan;87(1):47-51.
11. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Pancani C, Coccheri S. Risk of venous thromboembolism recurrence: high negative predictive value of D-dimer performed after oral anticoagulation is stopped. *Thromb Haemost.* 2002 Jan;87(1):7-12.
12. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Valdré L, Lunghi B, Bernardi F, et al. Predictive value of D-dimer test for recurrent venous thromboembolism after anticoagulation withdrawal in subjects with a previous idiopathic event and in carriers of congenital thrombophilia. *Circulation.* 2003 Jul 22;108(3):313-8.
13. Righini M, Perrier A, De Moerloose P, Bounameaux H. D-Dimer for venous thromboembolism diagnosis: 20 years later. *J Thromb Haemost.* 2008 Jul;6(7):1059-71.
14. Baglin T, Palmer CR, Luddington R, Baglin C. Unprovoked recurrent venous thrombosis: prediction by D-dimer and clinical risk factors. *J Thromb Haemost.* 2008 Apr;6(4):577-82.



15. Andreescu AC, Cushman M, Rosendaal FR. D-dimer as a risk factor for deep vein thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *Thromb Haemost.* 2002 Jan;87(1):47-51.
16. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds are needed. *Clin Chem.* 2005 May;51(5):825-9.
17. Schulman S. Coronavirus Disease 2019, Prothrombotic Factors, and Venous Thromboembolism. *Semin Thromb Hemost.* 2020 Oct;46(7):772-6.
18. Langer F, Kluge S, Klamroth R, Oldenburg J. Coagulopathy in COVID-19 and Its Implication for Safe and Efficacious Thromboprophylaxis. *Hamostaseologie.* 2020 Aug;40(3):264-9.
19. Chan WS, Chunilal S, Lee A, Crowther M, Rodger M, Ginsberg JS. A red blood cell agglutination D-dimer test to exclude deep venous thrombosis in pregnancy. *Ann Intern Med.* 2007 Aug 7;147(3):165-70.
20. Morse M. Establishing a normal range for D-dimer levels through pregnancy to aid in the diagnosis of pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2004 Jul;2(7):1202-4.
21. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, Reber G, Antonelli E, Morales M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost.* 2005 Feb;3(2):268-71.
22. Eichinger S. D-dimer testing in pregnancy. *Semin Vasc Med.* 2005 Nov;5(4):375-8.
23. Kovac MK, Lalic-Cosic SZ, Dmitrovic JM, Djordjevic VJ, Radojkovic DP. Thrombin generation, D-dimer and protein S in uncomplicated pregnancy. *Clin Chem Lab Med.* 2015 Nov;53(12):1975-9.
24. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, et al. The use of D-dimer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jan;148(1):27-30.
25. Wan T, Skeith L, Karovitch A, Rodger M, Le Gal G. Guidance for the diagnosis of pulmonary embolism during pregnancy: Consensus and controversies. *Thromb Res.* 2017 Sep;157:23-8.
26. Kovac M, Mitic G, Miljic P, Mikovic Z, Mandic V, Djordjevic V, et al. Poor pregnancy outcome in women with homozygous type-II HBS antithrombin deficiency. *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):1158-60.
27. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol.* 2009 Apr;145(1):24-33.
28. Squizzato A, Hunt BJ, Kinasewitz GT, Wada H, Ten Cate H, Thachil J, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus. *Thromb Haemost.* 2016 May 2;115(5):896-904.
29. Cui JS, Jing ZP, Zhuang SJ, Qi SH, Li L, Zhou JW, et al. D-dimer as a biomarker for acute aortic dissection: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015 Jan;94(4):e471.
30. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE Jr, et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Association for Thoracic Surgery; American College of Radiology; American Stroke Association; Society of Cardiovascular Anesthesiologists; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology; Society of Thoracic Surgeons; Society for Vascular Medicine. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation.* 2010 Apr 6;121(13):e266-369.
31. Suzuki T, Distant A, Zizza A, Trimarchi S, Villani M, Salerno Uriarte JA, et al. IRAD-Bio Investigators. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-Bio) experience. *Circulation.* 2009 May 26;119(20):2702-7.
32. Watanabe H, Horita N, Shibata Y, Minegishi S, Ota E, Kaneko T. Diagnostic test accuracy of D-dimer for acute aortic syndrome: systematic review and meta-analysis of 22 studies with 5000 subjects. *Sci Rep.* 2016 May 27;6:26893.
33. Tilsed JV, Casamassima A, Kurihara H, Mariani D, Martinez I, Pereira J, et al. ESTES guidelines: acute mesenteric ischaemia. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016 Apr;42(2):253-70.
34. Yikilmaz A, Karahan OI, Senol S, Tuna IS, Akyildiz HY. Value of multislice computed tomography in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Eur J Radiol.* 2011 Nov;80(2):297-302.
35. Sun DL, Li SM, Cen YY, Xu QW, Li YJ, Sun YB, et al. Accuracy of using serum D-dimer for diagnosis of acute intestinal ischemia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017 Mar;96(13):e6380.
36. Dentali F, Squizzato A, Marchesi C, Bonzini M, Ferro JM, Ageno W. D-dimer testing in the diagnosis of cerebral vein thrombosis: a systematic review and a meta-analysis of the literature. *J Thromb Haemost.* 2012 Apr;10(4):582-9.
37. Alons IM, Jellema K, Wermer MJ, Algra A. D-dimer for the exclusion of cerebral venous thrombosis: a meta-analysis of low risk patients with isolated headache. *BMC Neurol.* 2015 Jul 28;15:118.
38. Fei Y, Tang N, Liu H, Cao W. Coagulation Dysfunction. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Oct 1;144(10):1223-9.
39. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.
40. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191:145-7.
41. Kovac M, Mitic G, Milenkovic M, Basaric D, Tomic B, Markovic O, et al. Thrombosis risk assessment in patients with congenital thrombophilia during COVID - 19 infection. *Thromb Res.* 2022 Oct;218:151-6.
42. Kovac M, Markovic O, Lalic-Cosic S, Mitic G. High risk of venous thrombosis recurrence in fully anticoagulated patient with antithrombin deficiency during COVID-19: A case report. *IJCWD* Published online:2021; 12-14.
43. Milenkovic M, Hadzibegovic A, Kovac M, Jovanovic B, Stanisavljevic J, Djikic M, et al. D-dimer, CRP, PCT, and IL-6 Levels at Admission to ICU Can Predict In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Oxid Med Cell Longev.* 2022 Feb 28;2022:8997709.
44. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-98.
45. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1995-2002.
46. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1116-20.
47. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1094-9.
48. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, Zarychanski R, Resnick HE, Bradbury CA, et al. International Society on Thrombosis and Haemostasis. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2022 Oct;20(10):2214-25.
49. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1023-26.
50. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jun 16;75(23):2950-73.
51. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al; Subcommittee on Perioperative, Critical Care Thrombosis, Haemostasis of the Scientific, Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):1859-65.

**Konflikt interesa:** Nema

**Primljeno:** 08. 11. 2022.

**Prihvaćeno:** 21. 11. 2022.

**Onlajn:** 09. 12. 2022.