

Diagnostické stanovení plazmatických D-dimerů dnes

Contemporary diagnostic determination of D-dimer plasma concentration

Mašková V.^{1,2}, Landová L.^{1,2}, Bohoněk M.^{1,2}

¹ Oddělení hematologie a krevní transfuze, Ústav laboratorní medicíny, hematologie a transfuziologie FBMI ČVUT a ÚVN, ÚVN – VFN Praha

² Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT Praha

SOUHRN: V současnosti neexistuje jednotný konsenzus ohledně jednotek pro vyjádření laboratorních výsledků D-dimerů jako jednoho ze specifických fibrin(ogen) degradačních produktů (FDP). V odborné veřejnosti se často řeší otázka, v jakých jednotkách tento marker odbourávání fibrinu vydávat, resp. jakou použít diagnostickou soupravu, jelikož různí výrobci používají různé jednotky měření. Jedná se o mg/l FEU nebo mg/l DDim navázané na různé kalibrátory. Provedli jsme srovnávací pilotní studii plazmatické koncentrace D-dimerů ve dvou běžně používaných jednotkách: mg/l FEU (fibrinogen ekvivalentní jednotky) a mg/l DDim (DDim, DDU jednotky). Výsledky byly získány imunoturbidimetrickým měřením při užití dvou různých diagnostických souprav – jedna kalibrovaná v mg/l DDim a druhá v mg/l FEU. Obě soupravy pro měření D-dimerů pocházely od stejného výrobce a využívaly princip měření LIA vysoce citlivou metodou s certifikací pro klinické vyloučení DVT a PE. Do souboru bylo zahrnuto 65 vzorků plazmy dospělých pacientů (bez rozlišení pohlaví, věku a diagnózy), u nichž byly porovnány naměřené koncentrace D-dimerů oběma diagnostickými soupravami. Primárně a rutinně jsme použili soupravu kalibrovanou v mg/l DDim. Stejně vzorky plazmy byly následně změřeny pomocí další diagnostické soupravy kalibrované v jiných měřicích jednotkách – v mg/l FEU. Naměřená průměrná koncentrace byla 0,524 mg/l DDim (SD = 1,066) a ve fibrinogen ekvivalentních jednotkách 1,598 mg/l FEU (SD = 3,315). Ze statistického zpracování dat pomocí neparametrické Passing-Bablok regrese vyplývá, že vztah mezi oběma jednotkami není dvojnásobný, jak bylo dříve někdy obecně prezentováno v literatuře a v povědomí odborné veřejnosti, ale ve skutečnosti může být až trojnásobný. Výsledky naměřené různými testy, tj. bez návaznosti kalibrátorů, nelze tedy nikterak číselně porovnávat. Doporučuje se používat vždy jednu validovanou metodu s definovaným *cut-off* stanoveným výrobcem.

KLÍČOVÁ SLOVA: D-dimery – hluboká žilní trombóza – diseminovaná intravaskulární koagulopatie – FEU (fibrinogen ekvivalentní jednotky) – fibrin(ogen) degradační produkty – LIA (Latex Immuno Assay) – plicní embolie – DDim (jednotky vyjádřené v mg/l DDim)

SUMMARY: There is currently no unified consensus regarding the units used for reporting laboratory results of D-dimers as a specific fibrin(ogen) degradation product (FDP). Within the professional community, there is ongoing discussion about which units should be used to report this marker of fibrin degradation, as well as which diagnostic assay should be applied, since different manufacturers use different measurement units. These include mg/L FEU and mg/L D-Dimer (DDU), each linked to different calibrators. We conducted a pilot comparative study of plasma D-dimer concentrations expressed in two commonly used units: mg/L FEU (fibrinogen equivalent units) and mg/L D-Dimer (DDU). The results were obtained using immunoturbidimetric measurement with two different diagnostic assays – one calibrated in mg/L D-Dimer and the other in mg/L FEU. Both D-dimer kits were provided by the same manufacturer and were based on the latex-enhanced immunoassay (LIA) principle using a highly sensitive method certified for the clinical exclusion of deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). A total of 65 plasma samples collected from adult patients (without stratification by sex, age, or diagnosis) were included in the study. D-dimer concentrations measured by both diagnostic assays were compared. The assay calibrated in mg/L D-Dimer was used as the primary routine method. The same plasma samples were subsequently analysed using the second diagnostic assay calibrated in mg/L FEU. The mean measured concentration was 0.524 mg/L D-Dimer (SD = 1.066) and 1.598 mg/L FEU (SD = 3.315). Statistical analysis using non-parametric Passing-Bablok regression demonstrated that the relationship between the two units is not simply twofold, as has sometimes been generally reported in the literature and assumed in clinical practice, but may in fact be up to threefold. Therefore, results obtained using different assays – i.e., without traceability to common calibrators, cannot be directly numerically compared. It is recommended to consistently use a single validated method with a manufacturer defined *cut-off* value.

KEY WORDS: D-dimers – deep venous thrombosis – disseminated intravascular coagulopathy – FEU (fibrinogen equivalent units) – fibrinolysis and fibrin degradation products – LIA (Latex Immuno Assay) – pulmonary embolism – DDim (units: mg/l DDU)

ÚVOD

D-dimery jsou specifické proteolytické fragmenty vznikající při degradaci stabilizovaného fibrinu v krevní sraženině za účasti aktivovaného plazminu. Jsou považovány za marker trombotických stavů, přičemž jejich zvýšená koncentrace může indikovat přítomnost již vzniklého trombu v cévním řečišti [1]. Na druhou stranu však pozitivní výsledek může často odhalit i poruchu odbourávání D-dimerů při dalších hyperkoagulačních stavech, např. při úrazu, jaterních, maligních, hematologických, zánětlivých, infekčních, septických a dalších reaktivních stavech spojených s aktivací koagulace (vč. gravidity). D-dimery mají charakter nespecifického zánětlivého markeru, proto jsou často mírně zvýšeny u starších chronicky nemocných a polymorbidních pacientů, ale např. také u těhotných žen apod. V nedávné době byly D-dimery popsány také jako diagnostický a prognostický marker u pacientů s onemocněním COVID-19, a to v souvislosti se vznikem mikrotrombů při aktivované hemostáze s výraznou koagulopatií a často extrémně vysokými výsledky fibrin(ogen) degradačních produktů. Největší přínos měření D-dimerů však spočívá v rutinní diagnostice pro vyloučení akutních stavů – hluboké žilní trombózy (DVT), plicní embolie (PE) nebo diseminované intravaskulární koagulopatie (DIC). Kvalitně změřený výsledek – tj. výsledek měření testem s vysokou negativní prediktivní hodnotou (96–100 %) přináší diagnosticky cennou hodnotu v možnosti přímého vyloučení DVT, PE nebo DIC bez požadování dalších nákladných zobrazovacích vyšetření. D-dimery lze využít též jako vhodný laboratorní marker ke sledování a monitoraci léčby pacienta po prodělaném tromboembolickém onemocnění. Protože v současnosti nepanuje jednotný názor na vyjadřování laboratorních výsledků stanovení koncentrace D-dimerů jako jednoho ze specifických fibrin(ogen) degradačních produktů (FDP), je v odborné veřejnosti často řešena otázka, v jakých jednot-

Tab. 1. Specifita a senzitivita porovnávaných diagnostických souprav DD HS.

Diagnostická souprava	Specifita (%)	Senzitivita %
DD HS (kalibrátor v mg/l DDim)	46,8	100
DD HS 500 (kalibrátor v mg/l FEU)	42,3	100

kách tento marker odbourávání fibrinu vydávat a jakou použít diagnostickou soupravu.

Cílem této studie bylo vzájemné porovnání stanovení plazmatické koncentrace D-dimerů ve dvou běžně používaných jednotkách: mg/l FEU (fibrinogen ekvivalentní jednotky) a mg/l DDim (DDim, DDU jednotkách). Měření v mg/l DDU udává skutečně naměřenou hodnotu fragmentů D-dimerů, zatímco mg/l FEU udává hodnotu D-dimerů relativně k fibrinogenu.

METODIKA

Pro srovnání byly použity dvě LIA diagnostické soupravy výrobce Instrumentation Laboratory (tab. 1). Obě metody využívaly princip latexové imunoturbidimetrie (LIA) – soupravy mají certifikaci vysoké senzitivity na DVT a PE kolem 100 %. Imunoturbidimetrické měření probíhalo na automatickém koagulometru ACL TOP 550 CTS.

Charakteristika testovaného souboru

V desetidenní studii bylo použito 65 náhodně vybraných vzorků plazmy od dospělých pacientů s rutinně indikovaným vyšetřením na D-dimery. Vzorky bez udané diagnózy byly zaslepeny, poměr mezi pohlavím ani věk nebyl znám. Jednalo se pouze o standardní čerstvé vzorky plazmy bez viditelných známek sraženiny, lipémie, hemolýzy a ikteru. Diagnózy k potvrzení DVT nebo PE nebyly známy. Ve studii se nevyskytly žádné odlehle hodnoty.

Preanalytická fáze

Vzorky krve byly standardně odebrány dle platných doporučení ČHS ČLS JEP [2]. Byl použit uzavřený odběrový

systém Greiner Bio-One typ Vacuette® s citrátem sodným 3,2%. Po jemném promíchání byly zkumavky standardně centrifugovány 15 min při 2 500 g a byla získána plazma chudá na destičky (PLT < 10×10⁹/l).

Šetrně provedený odběr plné krve má být proveden s uvolněným turniketem, vpich nesmí být opakován, traumatický a nesmí následovat po i. m. injekci.

Analytická fáze

Měření oběma metodami byla provedena na automatickém koagulometru ACL TOP 550 CTS (Instrumentation Laboratory – IL) pomocí 2 diagnostických souprav **Hemosil® IL: D-Dimer HS** (použité *cut-off* 0,230 mg/l DDim) a **Hemosil® IL: D-Dimer HS 500** (použité *cut-off* 0,500 mg/l FEU). Hlavní složku diagnostika představuje latexová reagenzie D-dimer HS, tj. suspenze polystyrenových latexových částic jednotné velikosti, které jsou pokryty fragmentem F (ab')₂ monoklonální protilátkou (MA-8D3) vysoce specifické pro epitop D podjednotky D-dimerů v rozpustných derivátech fibrinu. Použití fragmentu F (ab')₂ umožňuje specifitější detekci D-dimeru při vyloučení interference s některými endogenními faktory, např. revmatoidním faktorem. Po smíchání krevní plazmy obsahující D-dimer s latexovou reagenzií a reakčním pufrům ze soupravy dojde k aglutinaci monoklonální protilátkou pokrytých latexových částic [3,4]. Zeslabení intenzity paprsku světla v infračervené oblasti při 671 nm po průchodu imunokomplexem (zákalem) je přímo úměrné koncentraci D-dimerů v měřeném vzorku plazmy. Při takto vysoké vlnové délce jsou potlačeny běžné optické interference (HIL – hemolýza, ikterus, lipémie) na minimum.

Tab. 2. Výsledky deskriptivní statistiky.

Proměnná	Výsledky deskriptivní statistiky					
	n	průměr	medián	min.	max.	SD
Hemosil® D-dimer HS (mg/l DDim)	65	0,524	0,172	0,003	5,73	1,066
Hemosil® D-dimer HS 500 (mg/l FEU)	65	1,598	0,539	0,098	17,412	3,315

Vzhledem k různým složením latexových souprav na trhu (různé kalibrátory, odlišné monoklonální protilátky atd.) neexistuje doposud jednotný mezinárodní standard ISTH (International Society of Thrombosis and Haemostasis) pro navázání kalibrátorů a pro harmonizaci různých metodik stanovení D-dimerů v plazmě [5–7].

Statistická analýza

Výsledky byly vyjádřeny ve formě deskriptivní statistiky jako medián, průměr, minimum/maximum (min./max.), směrodatné odchylky (SD) a hodnoceny pomocí Pearsonova korelačního koeficientu. Ve studii nebyla testována podmíněná pravděpodobnost, proto nebyla pro hodnocení použita tzv. Bayesova věta, toto statistické vyhodnocení by předpokládalo znalost diagnózy a její klinické potvrzení dalšími zobrazovacími metodami atd. Pro statistické vyhodnocení byla použita Passing-Bablokova regrese jako základní metoda robustní statistiky pro neparametrickou regresní analýzu. Pro testování linearity dat byl použit Kolmogorov-Smirnov CUSUM test (Statistica, Dell, USA). Bland-Altman plot byl vytvořen pomocí softwaru MedCalc® Statistical Software version 20.010 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

VÝSLEDKY

Bylo analyzováno 65 vzorků citrátové plazmy. Průměrná koncentrace D-dimerů měřená metodou kalibrovanou v mg/l DDim byla **0,524 mg/l**, zatímco u metody kalibrované v mg/l FEU byla průměrná koncentrace **1,598 mg/l FEU**. Intercept u Passing-Bablokovy regrese 95% CI = –0,01264–0,04831; Slope: 95% CI = 2,925–3,288.

Statistické zpracování ukázalo, že vztah mezi těmito dvěma jednotkami může být i trojnásobný, nikoliv dvojnásobný, jak bývá někdy neodborně uváděno (vliv mají matrix vzorku, použitá metoda, vlastnosti kalibrátoru).

V souboru se vyskytly u 14 % výsledků primárně diskrepantní výsledky měření, kdy metodou kalibrovanou v mg/l DDim byly výsledky dle *cut-off* metody hodnoceny jako negativní a metodou v mg/l FEU jako mírně pozitivní.

Při použití obou souprav bylo dosaženo vysoké korelace ($r^2 = 0,9789$) a vztah mezi oběma metodami byl lineární.

Základní statistické údaje jsou uvedeny v tab. 2.

Průměrná koncentrace ze všech měření byla 0,524 mg/l DDim a ve fibrinogen ekvivalentních jednotkách 1,598 mg/l FEU. Pomocí Kolmogorov-Smirnova CUSUM testu nebyla zamítnuta hypotéza linearit, tj. lze se domnívat, že vztah mezi výsledky obou metod je lineární. Ze statistického zpracování pomocí Passing-Bablok regrese vychází vztah mezi oběma jednotkami měření D-dimerů až trojnásobný (Hemosil® D-dimer HS 500 (mg/l FEU) = 0,01298 + 3,058 Hemosil® D-dimer HS (mg/l DDim), 95% CI (graf 1).

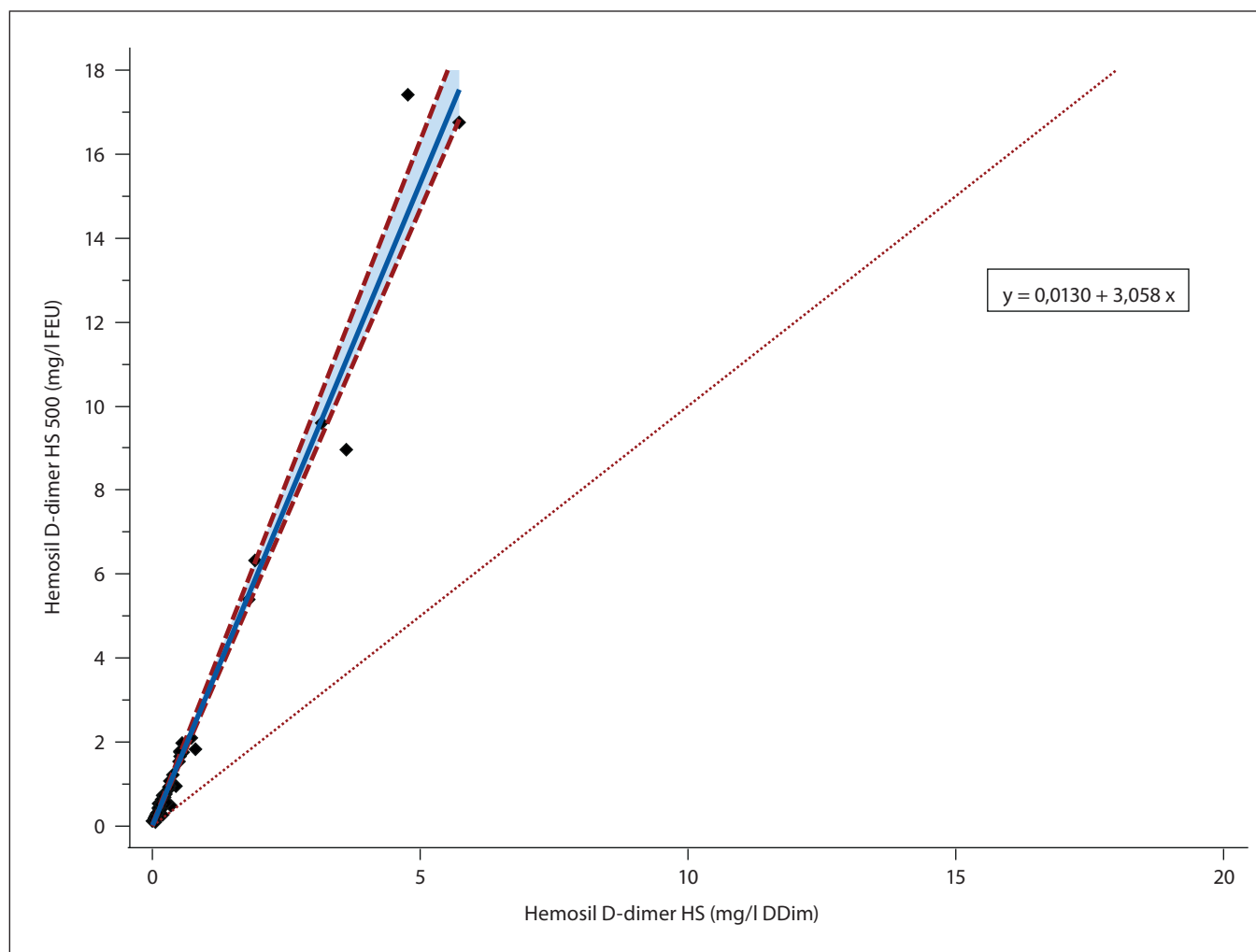
Průměrná koncentrace 0,524 mg/l DDim patřila mezi pozitivní hodnoty – výrobcem doporučený interval negativních výsledků je do 0,243 mg/l DDim. Také průměrná koncentrace v mg/l FEU vyšla pozitivní 1,598 mg/l FEU, zde je výrobcem udávaný interval negativních výsledků pro dospělé od 18 let do 0,500 mg/l FEU. U starších pacientů ve věku 50–80 let je při měření v mg/l FEU zmíněno velmi vhodné zavedení tzv.

modifikovaného *cut-off* dle věku, a to pro vyloučení falešně pozitivních výsledků vyžadujících další CT angiografická nebo sonografická vyšetření pacienta: věk pacienta $\times 0,01 = \text{mg/l FEU}$ [8–11].

DISKUZE

Laboratorní stanovení D-dimerů v plazmě dosáhlo po roce 1990 velkého progressu. K původní metodě BioMérieux Vidas® (zlatý standard ELISA) začaly na trhu přibývat další diagnostické soupravy, bez kalibrační návaznosti pro absenci mezinárodního standardu a s minimálně dvěma jednotkami měření. Obecné interference měření se liší dle výrobce, u IL jsou shodné pro obě soupravy [3,4]. Např. přítomnost hemolýzy měření při 671 nm neovlivní měření do koncentrace hemoglobinu do 5 g/l. Hladina revmatoidního faktoru neovlivní měření až do 1 400 kIU/l. Ostatní FDP neinterferují do 10 mg/l. Extrémně chylózní (lipemické) vzorky mohou způsobit naměření falešně nižších výsledků měření – týká se hypertriglyceridemií nad 13 g/l (odpovídá 14,7 mmol/l).

Monoklonální protilátka (MA – 8D3) přítomná v latexové suspenzi vykazuje vysokou specifitu právě pro D-dimerové domény zesíťovaných fibrin degradačních produktů. Přidaný reakční pufr obsahuje blokujiící činidlo proti myším heterofilním protilátkám HAMA (*Human Anti-Mouse Antibodies*), aby se při měření vzorku se vzácnou lidskou anti-myší protilátkou interference zcela minimalizovala a výsledky imunoanalýz nebyly falešně nadhodnoceny. Tyto tzv. anti-myší lidské protilátky jsou multispecifické, polyreaktivní, relativně slabé protilátky a mohou být v krvi pacienta vzácně přítomné po indukci infekcí, po speci-



Graf 1. Scatterplot Passing-Bablokovy regrese.

fické léčbě nebo při některých revmatoidních onemocněních. Také často diskutovaný prozónový neboli Hook efekt je při měření oběma soupravami vzhledem ke vhodně zvolené hodnotě kalibrátoru plně vyloučen. Při tomto efektu by teoreticky mohlo dojít jen při vysokém přebytku antigenu, který vysytí protilátka v jednostupňových analýzách a následně dochází k naměření falešně negativních – velice nízkých a chybných výsledků. Tento efekt je během analýzy vyloučen po celý rozsah měření až do 69 mg/l DDim (128 mg/l FEU). Analyzátor automaticky ředí pozitivní vzorky vyšší než koncentrace kalibrátoru (kolem 3 mg/l DDim, resp. kolem 7 mg/l FEU). Extrémně vysoké vzorky s D-dimery nad celý rozsah měření lze ručně doředit diluentem – fyziologickým roz-

tokem, takové však nebyly při studii zaznamenány.

Za negativní hodnoty se obecně považují koncentrace D-dimerů nižší než *cut-off* validované výrobcem. Laboratoř si ale *cut-off* doporučené výrobcem [3,4] může po provedení verifikace a stanovení celkové nejistoty měření (naměřeno 9 % pro oba systémy) upravit – tedy snížit a tím minimalizovat riziko vydání falešně negativních výsledků u vyšetřovaných pacientů. Současně s tímto zvýšením cenné diagnostické senzitivity je nutné počítat s odpovídajícím poklesem specifity. To však v případě D-Dimerů nemusí vadit, protože tato diagnostická metoda s výrobcem validovanou prediktivní negativní hodnotou blízko 100 % má sloužit především k bezpečnému vyloučení PE a DVT. V naší studii jsme pro-

kázali, že vztah mezi sledovanými jednotkami pro vyjádření D-dimerů není dvojnásobný, ale dle Passing-Bablok analýzy v 95 % měření vyšel trojnásobný.

Nemusí tedy platit, že: 1 FEU odpovídá přibližně 2 D-dimerové jednotky, jak bývá v literatuře často uváděno. Jakékoliv přepočítávání pomocí různých kalkulatorů je však chybné a zavádějící.

Ovšem ne vždy jsou v odborné literatuře i v praxi jednotky jasně uváděny (DDim nebo FEU nebývá uvedeno) a nezbyvá, než se v dané situaci orientovat dle uvedeného referenčního rozmezí nebo *cut-off*, které musí být za výsledkem měření důsledně uvedeno.

Pro kalibraci v mg/l FEU se jeví jako velmi vhodné posunutí *cut-off* 0,5 mg/l FEU od 50 let věku výše dle doporučení pro management žilního trombembo-

lizmu American Society of Hematology z roku 2018 [10]. Zde je uvedeno, že při měření D-dimerů metodami s *cut-off* 0,5 mg/l (500 mg/l) je u starších, často polymorbidních osob diagnosticky přínosné využívat přepočtu výsledků na věk 50–80 let [10,11].

Je třeba zmínit i to, že vzhledem k prokoagulačnímu stavu se u dětí 0–17 let používají k hodnocení D-dimerů věkově odstupňované vyšší hodnoty *cut-off* než pro dospělou populaci [12].

Již v publikaci prof. Jana Evangelisty Dyry z roku 2006 [13] lze nalézt cennou odpověď na otázku ohledně volby jednotek: „*Samotný D-dimer se v cirkulující krvi nevyskytuje, je vždy součástí některého z řady různých velkých fibrinových derivátů s molekulární hmotností větší než 2×10⁶ daltonů. Některé protilátky reagují s konformačními neoepitopy, které vznikají při polymeraci fibrinového monomeru a které se vyskytují i v nestabilizovaném fibrinu. Je zřejmé, že velká část fibrinogenových molekul, které jsou konvertovány do fibrinu není kompletně degradována na D-dimer. Proto je vhodnější vyjadřovat množství stanoveného D-dimeru v ng/ml, a ne v různých tzv. fibrinogenových ekvivalentních jednotkách*“. Nejen v této souvislosti lze konstatovat, že vzhledem k prefixům jednotek ve jmenovateli je dnes již preferován přepočet na jednotky mg/l DDim resp. mg/l FEU před ng/mL DDim resp. ng/ml FEU [13–15].

ZÁVĚR

Ze statistického zpracování pomocí Passing-Bablok regrese vyplývá, že vztah mezi jednotkami mg/l FEU a mg/l DDim pro měření D-dimerů není zdaleka dvojnásobný, jak se často v literatuře mylně udávalo. Naše pilotní studie ověřila mj. že přepočet výsledků měření získaných pomocí různých metod je zavádějící a laboratorní nález pacienta je možné posu-

zovat pouze na základě jedné a téže validované metody s *cut-off* stanoveným výrobcem. Výběr metodiky pro vyjádření D-dimerů je sice závislý na možnostech a výběru laboratoří, někteří výrobci diagnostik poskytují soupravy pro měření v mg/l DDim, ale většina jich má soupravy měřící v mg/l FEU. Navíc některé POCT systémy mají vlastní jednotky a vlastní *cut-off*. Je však na místě doporučit použití pouze jedné měřící metody, ideálně s certifikací FDA (US Food and Drug Administration) [7], tzn. reagentie vhodné k přímému diagnostickému vyloučení DVT a PE.

Literatura

1. Hirmerová J, Karetová D, Malý R, Musil D, Roztočil K. Doporučený postup české angilogické společnosti ČLS JEP, Akutní žilní trombóza 2014: Současný stav prevence, diagnostiky a léčby. [online]. Dostupné z: DP_CAS_akutni_zilni_tromboza_2020.pdf.
2. Šigutová P, Fátorová I, Hrachovinová I, Juráňová J, Matýšková M, Mikulenkova D, Vytisková S. Doporučení Laboratorní sekce ČHS ČLS JEP 2021: Preanalytika v hematologické laboratoři. [online]. Dostupné z: https://labsekce.hematology.cz/wp-content/uploads/2021/08/Doporučení_LS_CHS_CLS_JEP-preanalytika_v_hematologické_laboratoři_v01.pdf.
3. Příbalový leták soupravy Hemosil® D-dimer HS, Instrumentation Laboratory, REF 0020007700 (v aktuální verzi).
4. Příbalový leták soupravy Hemosil® D-dimer HS 500, Instrumentation Laboratory, REF 0020500100 (v aktuální verzi).
5. Longstaff C, Adcock D, Olson JD, et al. Harmonisation of D-dimer – a call for action. *Thromb Res.* 2016;137:219–220.
6. Olson JD, Cunningham MT, Higgins RA, Eby CS, Brandt JT. D-dimer simple test, tough problems. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(8):1030–1038.
7. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, Pai S, Pherson RA. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med.* 2016;47(2):90–102. DOI: 10.1093/labmed/lmw001.
8. Karetová D. Kapitoly z kardiologie, In: Diagnostika a léčba hluboké žilní trombózy v roce 2014. *Medical Tribune.* 2014;6:2–7. [online]. Dostupné z: https://www.tribune.cz/archiv/diagnostika-a-lecba-hluboke-zilni-trombozy-v-roce-2014/
9. Prochaska J H, Frank B, Nagler M. Age-related diagnostic value of D-dimer testing and the

role of inflammation in patients with suspected deep vein thrombosis. *Scient Rep.* 2017;(7). DOI: 10.1038/s41598-017-04843-x.

10. Lim W, Le Gal G, Bates SM, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: diagnosis of venous thromboembolism. *Blood Adv.* 2018;2(22):3226–3256.

11. Guin XJ, Villegas AR, Rico CM, Coll RV. Role of an age-adjusted D-dimer cutoff level in the diagnosis algorithm of lower limb deep venous thrombosis in outpatients. *J Vasc Surg Venous Lymph Dis.* 2020;8(5):734–740.

12. Doporučení Laboratorní sekce ČHS ČLS JEP. Dostupné z: http://www.hematology.cz/doporučení/laboratorni_sekce/files/referencni_meze/Doporučení_LS_CHS_CLS_JEP-Referencni_meze-koagulace_v7.pdf.

13. Dyr JE. Co stanovují testy na D-dimer? Sborník příspěvků ke konferenci XI. Česko-slovenská konference laboratorní hematologie: Hradec Králové 2006; s.28–29. ISBN 80-86780-29-5.

14. The International System of Units (SI). Dostupné z: www.bipm.org/en/measurement-units.

15. CLSI H59-A, Quantitative D-dimer for the Exclusion of Venous Thromboembolic Disease; Approved Guideline.

PODÍL AUTORŮ NA PŘÍPRAVĚ RUKOPISU

MV – příprava rukopisu, měření, analýza výsledků

LL – statistické a grafické zpracování výsledků, úpravy rukopisu

BM – připomínkování a revize rukopisu

ČESTNÉ PROHLÁŠENÍ

Autoři práce prohlašují, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku nejsou ve střetu zájmů a vznik ani publikace článku nebyly podpořeny žádnou farmaceutickou firmou.

Do redakce doručeno dne: 5. 2. 2026.

Přijato po recenzi dne: 9. 4. 2026.

RNDr. Václava Mašková, EuSpLM
Ústav laboratorní medicíny, hematologie
a transfuziologie FBMI ČVUT a ÚVN,
Oddělení hematologie a krevní transfuze
Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská
fakultní nemocnice Praha
U Vojenské nemocnice 1200
162 00 Praha 6
e-mail: vaclava.maskova@uvn.cz