

**SEMMELWEIS EGYETEM  
DOKTORI ISKOLA**

**Ph.D. értekezések**

**3484.**

**NAGY ZSUZSANNA**

**Klinikai és összehasonlító egészségtudományok  
című program**

Programvezető: Dr. Nagy Zoltán Zsolt, egyetemi tanár  
Konzulens: Dr. Gadó Klára, főiskolai tanár

# A D-dimer szint és a plazma fibrinogén szint hányadosának lehetséges marker szerepe mélyvénás trombózis, tüdőembólia és szepszis kórképekben

Doktori értekezés

**Nagy Zsuzsanna**

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola  
Egészségtudományi Tagozat  
Klinikai és összehasonlító egészségtudományok



Konzulens: Dr. Gadó Klára, PhD, főiskolai tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Lévy György, CSc, emeritus, egyetemi tanár  
Dr. Vályi-Nagy István, CSc, egyetemi magántanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Domján Gyula, PhD, emeritus, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Réthy Lajos Attila, PhD, habil., főiskolai tanár  
Dr. Sebeszta Miklós, PhD

Budapest  
2026

## Tartalomjegyzék

|       |                                                                                                               |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.    | Bevezetés és irodalmi összefoglaló.....                                                                       | 4  |
| 1.1.  | A hemosztázis folyamata .....                                                                                 | 5  |
| 1.2.  | D-dimer.....                                                                                                  | 6  |
| 1.3.  | Fibrinogén.....                                                                                               | 8  |
| 1.4.  | D-dimer/fibrinogén hányados .....                                                                             | 10 |
| 1.5.  | Mélyvénás trombózis, tüdőembólia.....                                                                         | 12 |
| 1.6.  | Szepszis.....                                                                                                 | 13 |
| 2.    | Célkitűzés.....                                                                                               | 14 |
| 3.    | Módszerek.....                                                                                                | 16 |
| 3.1   | Betegek bevonása .....                                                                                        | 16 |
| 3.2   | Mintagyűjtés és laboratóriumi vizsgálatok .....                                                               | 18 |
| 3.2.1 | Hemosztázis, illetve fibrinolízis laboratóriumi vizsgálatok .....                                             | 18 |
| 3.2.2 | Gyulladás laboratóriumi vizsgálata, magas szenzitivitású C-reaktív protein .....                              | 18 |
| 3.3   | Statisztikai analízis .....                                                                                   | 19 |
| 4.    | Eredmények.....                                                                                               | 21 |
| 4.1.  | Mélyvénás trombózis .....                                                                                     | 21 |
| 4.1.1 | D-dimer/fibrinogén hányados.....                                                                              | 21 |
| 4.1.2 | D-dimer/hsCRP hányados .....                                                                                  | 24 |
| 4.2.  | Tüdőembólia .....                                                                                             | 26 |
| 4.2.1 | D-dimer/fibrinogén hányados.....                                                                              | 26 |
| 4.2.2 | D-dimer/hsCRP hányados .....                                                                                  | 28 |
| 4.3   | Szepszis.....                                                                                                 | 29 |
| 4.3.1 | D-dimer/fibrinogén hányados.....                                                                              | 29 |
| 4.3.2 | D-dimer/hsCRP hányados .....                                                                                  | 31 |
| 4.4   | D-dimer/fibrinogén hányados diagnosztikus teljesítőképessége 65 év feletti és 65 év alatti korcsoportban..... | 32 |
| 5.    | Megbeszélés .....                                                                                             | 34 |
| 5.1.  | A D-dimer/fibrinogén és a D-dimer/hsCRP hányados szerepe mélyvénás trombózisban .....                         | 34 |
| 5.2.  | A D-dimer/fibrinogén és a D-dimer/hsCRP hányados szerepe tüdőembóliában ..                                    | 36 |
| 5.3.  | A D-dimer/fibrinogén és a D-dimer/hsCRP hányados szepszisben .....                                            | 39 |

|                                                            |    |
|------------------------------------------------------------|----|
| 5.4. A DFR jósló értéke a trombózis esélyhányadosára ..... | 40 |
| 5.5. Az életkor és a DFR összefüggése.....                 | 41 |
| 6. Összefoglalás .....                                     | 43 |
| 7. Következtetés.....                                      | 46 |
| 8. Irodalomjegyzék .....                                   | 49 |
| 9. Ábrajegyzék.....                                        | 56 |
| 10. Saját publikációk jegyzéke .....                       | 57 |
| 11. Köszönetnyilvánítás .....                              | 58 |

## Rövidítések jegyzéke

|       |                                                         |
|-------|---------------------------------------------------------|
| AUC   | area under curve                                        |
| Da    | D-domén a                                               |
| Db    | D-domén b                                               |
| DDI   | D-dimer                                                 |
| DDU   | D-dimer unit                                            |
| DFR   | D-dimer/fibrinogén hányados                             |
| DIC   | disszeminált intravaszkuláris koaguláció                |
| DOAC  | direkt orális antikoaguláns                             |
| DT    | D-dimer teszt                                           |
| DVT   | mélyvénás trombózis                                     |
| FBG   | fibrinogén                                              |
| FEU   | fibrinogen equivalens unit                              |
| FPA   | fibrinopeptid A                                         |
| FPB   | fibrinopeptid B                                         |
| hsCRP | high sensitive (magas szenzitivitású) C-reaktív protein |
| LMWH  | low molecular weight heparin                            |
| mRNS  | messenger RNS                                           |
| NPV   | negative predictive value                               |
| OAT   | orális antikoaguláns terápia                            |
| OD    | odds ratio                                              |
| PAI-1 | plazminogen activator inhibitor-1                       |
| PE    | pulmonális embólia                                      |
| PPV   | positive predictive value                               |
| PT    | protrombin idő                                          |
| ROC   | receiver operating characteristics                      |
| TAFI  | thrombin activatable fibrinolysis inhibitor             |
| TF    | tissue factor                                           |
| tPA   | tissue plasminogen activator                            |
| uPA   | urokinase plasminogen activator                         |
| VTE   | vénás tromboembólia                                     |

## 1. Bevezetés és irodalmi összefoglaló

A mélyvénás trombózis és az esetek egy részében következményként kialakuló tüdőembólia egy komoly közegészségügyi kihívás világszerte. Az USA-ban az új vénás tromboembóliás (VTE) események éves incidencia száma 600 000 eset. Szintén amerikai adatok szerint ennek költségvonzata kb. 16 000 dollár per páciens [1]. Hazánkban a VTE a harmadik leggyakoribb szív- és érrendszeri betegség az ischaemiás szívbetegség és a stroke után, előfordulása 1-2 eset/1000 fő/év. Magyarországon az éves halálozás 10/100 000, azaz 3-10-szer magasabb az uniós átlagnál [2].

Ezek az adatok indokolják a téma vizsgálatának jelentőségét.

A mélyvénás trombózis és a tüdőembólia multifaktoriális betegség. Az esetek kb. 50%-ában sem genetikai tényező, sem ismert rizikófaktor nem azonosítható, amivel indokolhatnánk a kórfolyamatot. Ugyanakkor számos olyan egyén ismert, akiknél az ismert kockázati tényezők fennállása (mint pld. obesitas, terhesség, dohányzás stb.) ellenére sem alakul ki mélyvénás trombózis, és tüdőembólia. Feltételezhető egy eddig nem azonosított kiváltó tényező jelenléte, ami berobbantja a kórfolyamatot, vagy a kockázati tényezők idővel történő felhalmozódása elér egy kritikus limitet, ami a szervezet szabályozó kapacitását már meghaladja [1, 3, 4].

Az, hogy több kockázati tényezővel rendelkező egyének is gyakran tünetmentesek maradnak, az alapvető statisztikai oka annak, hogy a tüdőembóliában rutinszerűen alkalmazott D-dimer használhatósága erősen korlátozott. A pozitív klinikai jósló érték (PPV) igen csekély, így az eredmény negatív irányban, kizárásra használható. Ez indokolta a D-dimer vizsgálat fibrinogén szinttel történő kiegészítésének vizsgálatát [5, 6, 7].

Az irodalomkutatás során korlátozott számú közleményt találtunk, amely trombózisban a D-dimer és a fibrinogén szint kombinációját elemzi tromboembóliás betegségekben [8, 9], azonban találtunk olyat is, ahol a D-dimer-fibrinogén kombinált markert a szepszisben vélték használhatónak [10].

A szepszis klinikai kritériumai és laboratóriumi diagnosztikája sem tartozik a laboratóriumi medicina azon fejezete közé, amely nemzetközi konszenzussal és jó standardizációval bírna. Így semmiképp nem indokolatlan egy kisebb módszertani módosítás vizsgálata.

### *1.1. A hemosztázis folyamata*

A hemosztázis folyamata a szervezet egyik legösszetettebb védelmi mechanizmusa, amelynek célja a vérzés megállítása és az érpálya integritásának megőrzése. A rendszer finom egyensúlya a prokoaguláns, antikoaguláns és fibrinolitikus mechanizmusok között biztosítja, hogy a véralvadás csak ott és akkor történjen, ahol szükséges. Egyensúlya létfontosságú mert, ha ez a balansz elbillen a vérzés irányába (hemorrhagiás diathesis), akkor a szervezet nem tudja megfelelően megállítani a vérzést, például operáció után is spontán belső vérzések léphetnek fel [11]. A koagulációs folyamat biokémiájának megértéséhez integrálni kell a fiziológiát és a patológiát, illetve a koagulációs útvonal különböző elemei közötti biokémiai kapcsolatokat. Ezenkívül, figyelembe kell venni a reakció további jellemzőit, beleértve egyes komponensek sejtes kompartmentalizációját, az érrendszer heterogenitását és az áramlási folyamatot. A koagulációhoz szükséges foszfolipidek biológiai elemei közé tartoznak a sérült érszövet, az aktivált trombociták és a gyulladásos sejtek [11].

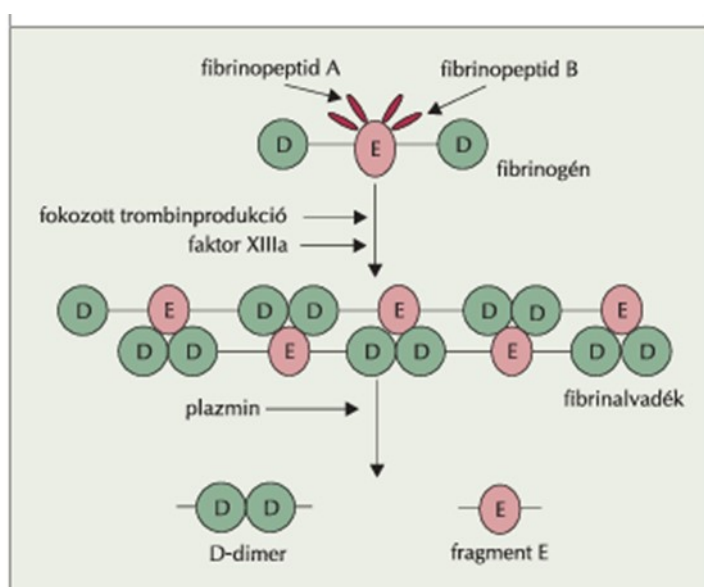
Az egyensúly prokoaguláns irányba történő eltolódása esetén trombusok keletkezhetnek, amelyek elzárhatják az ereket. Ezek a betegségek súlyos, akár életveszélyes állapothoz is vezethetnek (myocardialis infarctus, stroke, mélyvénás trombózis), melyek a kardiovaszkuláris halálozás vezető okai, megelőzve számos rosszindulatú daganatot. Emellett a daganatos kórképek több mint 90%-ban is kimutathatók hemosztázis zavarok, ezen felül diabetes mellitusban, illetve gyulladásos megbetegedésekben, szepszisben is [3, 12].

A trombózis differenciál diagnosztikájában, különösen a mélyvénás trombózis (DVT) és a pulmonális embólia (PE) kizárásában, a D-dimer és a fibrinogén szintek meghatározása kulcsfontosságú laboratóriumi paraméterek közé tartozik. Egy tanulmány szerint a D-dimer meghatározása fontos szerepet játszik a pulmonális embolizáció igazolásában [13, 14]. Ugyanakkor a laboratóriumi módszernek a szenzitivitását 80–100% közöttire becsüli, specificitását pedig 23–63%-nak tartja. Ez a tanulmány is a 0,5 µg/mL FEU vágóértéket alkalmazta. Ennek alapján, a referens intervallumban lévő D-dimer teszt-eredményt a tüdőembólia kizárására alkalmasnak vélik [13]. Egy másik vizsgálat kimutatta, hogy az orális antikoaguláns kezelés (OAT) abbahagyása után mért (attól eltekintve, hogy az érték a referens intervallumban, vagy azon kívül van), D-dimer-szint kinetikája kiváló prediktív értékkel rendelkezik a visszatérő vénás tromboembólia (VTE)

tekintetében. Ennek a vizsgálatnak a célja a D-dimer prediktív értékének felmérése volt a visszatérő VTE tekintetében olyan betegeknél, akiknél korábban nem provokált VTE-esemény történt, függetlenül attól, hogy öröklött trombofiliások, vagy sem [15].

## 1.2. D-dimer

A D-dimer a koagulációs rendszer aktiválódása során képződött keresztkötött fibrin, plazmin általi enzimatisz degradációjának a terméke (1. ábra). Plazmakoncentrációja az in vivo szekunder fibrinolízis aktivitását tükrözi, vagyis megjelenése a keringésben a fibrin képződés és lebontás együttes jelenlétének jelzője [16].



1. ábra: A D-dimer képződésének folyamata. Forrás: Pinczés és Speer (2009, 763. o.).

A D-dimer antigén a fibrinlebomlás egyedülálló markere, amely 3 enzim – trombin, XIIIa faktor és plazmin – egymást követő működésének eredményeként alakul ki. Először a trombin hasítja a fibrinogént, melynek eredményeként fibrin monomerek képződnek, ezek polimerizálnak és templátként szolgálnak a XIIIa faktor és a plazmin képződéséhez. Ezt követően a trombin aktiválja a fibrin polimerekhez kötött plazma XIII faktort, létrehozva az aktív transzglutaminázt, a XIIIa faktort. A XIIIa faktor katalizálja a kovalens kötések kialakulását a polimerizált fibrin D-doménjei között. Végül a plazmin lebontja a térhálósított fibrint, fibrin lebomlási termékeket eredményezve és ezáltal szabaddá téve a D-dimer antigént [17].

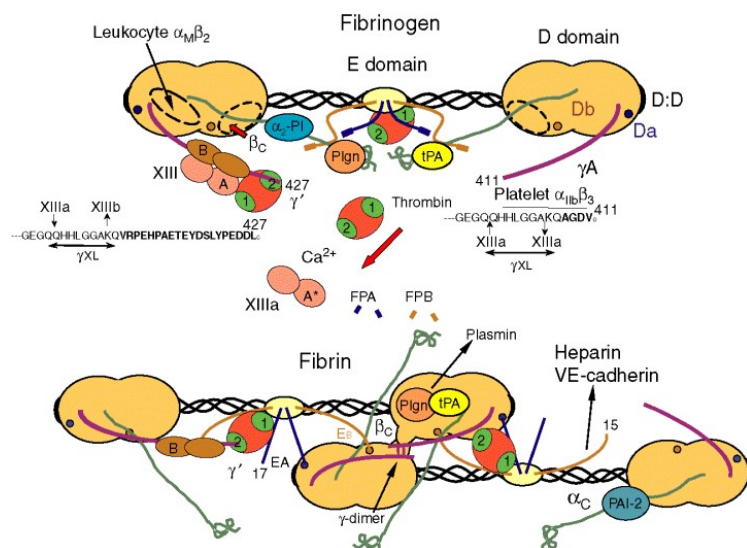
A D-dimer általánosan elfogadott határértéke a VTE kizárására 0,5 mg/L FEU (500 µg/L). A vágóérték alatti D-dimer szint esetén a VTE valószínűsége csekély azoknál a betegeknél, akiknél a klinikai valószínűség is minimális. Mivel azonban a D-dimer szintje az életkorral együtt emelkedik a mélyvénás trombózis kockázatával együtt, a D-dimer vizsgálat kevésbé alkalmas a mélyvénás trombózis diagnózisának kizárására az idősebb, magas kockázatú populációban. Ennek eredményeként számos tanulmány javasolt eltérő és életkorfüggő határértékeket a radiológiai vizsgálatok szükségességének csökkentése érdekében, 0,5 mg/L FEU határértéket javasoltak a 60 év alatti betegek és 1,0 mg/L FEU-t a 60 év feletti, idősebb betegek esetében [18].

Klinikai laboratóriumi vizsgálatokban a D-dimer szint meghatározás során a következő problémák jelentkeznek:

1. Nem áll rendelkezésre nemzetközileg elfogadott gold standard, illetve referenciaanyag és referens módszer sincs. A különböző gyártók reagenseiben a D-dimer ellenes monoklonális antitestek affinitása eltérő, ezért a tesztek is igen eltérő szenzitivitásúak és specifitásúak [19].
2. A hiányzó standardizációt a kalibrációk matematikai harmonizációjával próbálják orvosolni [14]. A gyakorlat számára viszont szükséges lenne a standardizáció. Általában a latex partikulumokhoz kapcsolt monoklonális antitesteken alapuló immunturbidimetriás eljárást alkalmazzák, és a diagnosztikus vágóértéket (amely érték segít elkülöníteni a beteget a nem betegtől) 0,5 µg/mL FEU-ben határozzák meg. A klinikai szakirodalom jól mutatja, hogy az eredmények megbízható értelmezése nehézségekbe ütközik. Több készülék, és módszer vizsgálata alapján megállapították, hogy tromboembólia eseteiben a D-dimer teszt szenzitivitása és negatív prediktív értéke megközelítheti a 100% -t a monoklonális antitest minősége és a műszer optikai tulajdonságai függvényében. Ugyanakkor, a nagyfokú álpozitív arány miatt, különösen 65 év felettieknél, specifitását 23–63% közöttinek értékeli. Következésképpen a pozitív prediktív értéke csekély, 16–30% közötti az előbb említett korcsoportban [13].
3. A hiányzó gold standard helyett a teszt teljesítőképességét a képalkotó eljárások alapján felállított diagnózishoz viszonyítják [20]. A diagnosztikus teljesítőképesség/teljesítmény azt fejezi ki, hogy egy adott vizsgálat vagy biomarker mennyire pontosan képes megkülönböztetni a beteg és nem beteg egyéneket, tehát mennyire megbízható a gyakorlatban.

Kétségtelen, hogy legtöbb esetben vénás tromboembólia kizáró tesztként alkalmazzuk, hiszen negatív eredmény esetén az intravaszkuláris trombus képződés esélye minimális, de egyes klinikai helyzetekben prognosztikai információt is nyújthat. [5, 17, 21]. Ugyanakkor a D-dimer koncentráció számos más állapotban is megemelkedhet, így például fertőzésben, gyulladásban, daganatos betegségekben vagy posztoperatív állapotokban. Emiatt önmagában nem alkalmas specifikus diagnózis felállítására, de érzékeny szűrőtesztként és prognosztikai markerként kiváló klinikai értékkel rendelkezik [6, 22]. D-dimer-szint emelkedett lehet rosszindulatú daganatos páciensekben trombózis nélkül is, mely a daganatsejtek által termelt prokoaguláns faktorokkal magyarázható. A rosszindulatú daganatos páciensekben a D-dimer szint trombózis vagy tromboembólia fennállására vonatkozó negatív prediktív értéke csökkentebb, mint azoknál, akik nem szenvednek rosszindulatú daganatban [11, 12]. A D-dimer mérése fontos lépés a klinikailag feltételezett akut tüdőembólia diagnosztikai stratégiájában, de klinikai hasznossága idős betegeknél korlátozott, a korhoz igazított D-dimer vágóérték harmonizálásának hiánya miatt [7, 22].

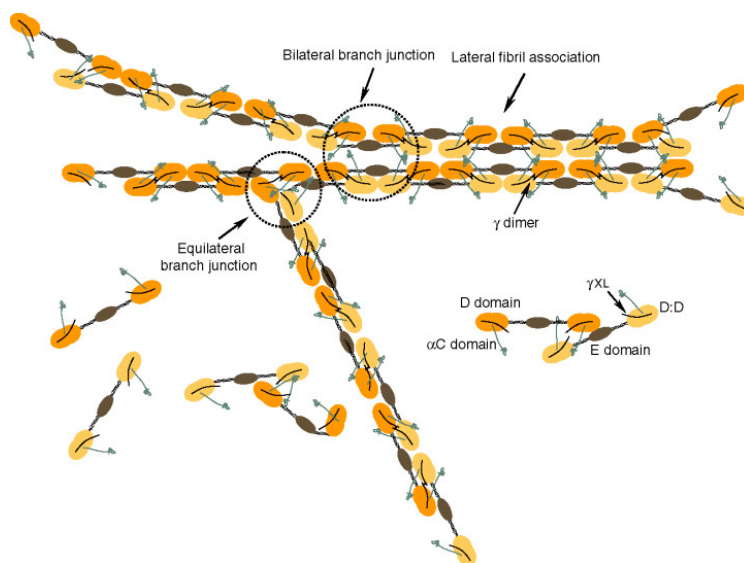
### 1.3. Fibrinogén



2. ábra: A fibrinogén szerkezetének sematikus ábrája, fibrinné alakulása, valamint a natív XIII-as faktor trombin által közvetített XIIIa-vá történő átalakulása. Forrás: Mosesson (2005, 1896. o.).

A fibrinogén egy máj által termelt, megnyúlt, mintegy 45 nm hosszúságú plazmafehérje, amely két külső D doménból és egy központi E doménból épül fel, ezeket

tekercselt spirál szakaszok kapcsolják össze. A molekula két azonos, három polipeptidláncból álló alegységet tartalmaz ( $A\alpha$ ,  $B\beta$  és  $\gamma$  láncok), amelyeket az E doménben diszulfidhidak stabilizálnak. A  $\gamma$ -láncnak létezik egy kisebb,  $\gamma'$  variánsa is, amely alternatív mRNS feldolgozás révén jön létre, és speciális funkcionális tulajdonságokkal bír. A véralvadás során a trombin kulcsszerepet játszik, mivel első lépésben lehasítja az  $A\alpha$ -láncról a fibrinopeptid A-t (FPA). Ennek a folyamatnak az eredményeként szabaddá válik az úgynevezett „A” kötőhely (knob A), amely a szomszédos molekulák D doménjében található „a” (Da) kötőhelyhez kapcsolódik, elindítva a fibrinpolimerizációt. A molekulák eltolással kapcsolódnak egymáshoz, ami kétszálú, csavarodó fibrillumok kialakulásához vezet. Ezt követően a fibrinopeptid B (FPB) hasítása is bekövetkezik, amely egy második kötőhelyet („B” knob) tesz szabaddá, és a „b” kötőhelyhez (Db) kapcsolódva tovább erősíti a molekulák közötti kapcsolatokat. Ez az úgynevezett „knob-hole” mechanizmus biztosítja a fibrinmolekulák precíz illeszkedését és a stabil polimer kialakulását. A kialakuló fibrillumok oldalirányú asszociáció révén vastagabb rostokká szerveződnek (2. ábra).



3. ábra: A fibrin összeszerelődésének, elágazásának, laterális fibrilláris asszociációjának és  $\gamma$ -lánc keresztkötésének sematikus rajza. Forrás: Mosesson (2005, 1898. o.).

A hálózátépülés során kétféle elágazási forma jön létre: bilaterális és laterális kapcsolódások, amelyek a fibrinháló szerkezetét és porozitását határozzák meg. Alacsonyabb trombinszint mellett gyakoribb a laterális elágazás, ami sűrűbb, kevésbé porózus hálót eredményez. Az  $\alpha C$  domének felszabadulása és egymással való

kölcsönhatása tovább fokozza az oldalirányú asszociációt és a háló stabilitását. A fibrinháló végleges stabilizálásában a XIII-as faktor aktivált formája (FXIIIa) játszik kulcsszerepet, amely kovalens keresztkötéseket hoz létre a fibrinszálak között. Ez a keresztkötés jelentősen növeli az alvadék mechanikai szilárdságát és ellenálló képességét. A D domének  $\gamma$ -láncában található specifikus régiók (pl.  $\gamma$ XL és D:D helyek) biztosítják a megfelelő molekuláris illeszkedést és a keresztkötések kialakulását (3. ábra). A kialakult fibrinháló dinamikus struktúra, amely folyamatos szabályozás alatt áll. A plazmin enzim felelős a fibrin lebontásáért (fibrinolízis), ezáltal biztosítva az alvadék eltávolítását. A folyamat egyensúlyát különböző tényezők, például a heparin és sejtfelszíni molekulák is befolyásolják. A fibrin tehát nem csupán passzív váz, hanem aktív szereplője a hemosztázisnak és a sejt-interakcióknak is, erre példa a VE-cadherin sejtfelszíni molekula [4]. A fibrinogén fiziológiás koncentrációja a plazmában 1,5-3,5 g/l közötti, amelynek értéke életkorral változó. Azonban akut gyulladás, trauma, infekció vagy malignus folyamatok során az akut fázisválasz részeként is ez az érték jelentősen emelkedhet, mivel ezekben az esetekben növeli a vér viszkozitását és elősegíti a trombocita aggregációt. A megemelkedett fibrinogénszint közvetlenül elősegítheti a koagulációt és a trombocita aggregációt, és befolyásolhatja a trombus szerkezeti tulajdonságait, amelyek trombotikus folyamatokhoz vezethetnek. Referenciatartomány alatti fibrinogénszint ugyanakkor súlyos koagulopátiákra, disszeminált intravaszkuláris koagulációra (DIC) vagy májfunkciós zavarokra utalhat [23, 24].

#### *1.4. D-dimer/fibrinogén hányados*

Az utóbbi években egyre nagyobb figyelmet kap a D-dimer/fibrinogén hányados (DFR) mint potenciális biomarker, amely hasznos lehet a trombotikus és gyulladásos folyamatok elkülönítésében, valamint a betegség súlyosságának megítélésében [8].

A D-dimer és a fibrinogén arányának vizsgálata új perspektívát nyitott a koagulációs állapot megítélésében. A D-dimer/fibrinogén arány alkalmazása különösen előnyös lehet idős, hospitalizált vagy gyulladásos alapbetegséggel rendelkező populációkban, ahol a fibrinogén szint gyakran emelkedett, és a D-dimer önmagában csekély diagnosztikus specificitással bír. A D-dimer/fibrinogén hányados használata ebben az összefüggésben hozzájárulhat a diagnosztikus bizonytalanság csökkentéséhez és a felesleges képalkotó vizsgálatok számának mérsékléséhez [8, 9, 25].

Retrospektív elemzések arra utalnak, hogy a DFR javíthatja a specificitást a szenzitivitás csökkenése nélkül, ami potenciálisan csökkentheti a szükségtelen képalkotó vizsgálatok számát. Ezek az eredmények azonban további prospektív vizsgálatokat igényelnek, mielőtt rutinszerű alkalmazásuk indokolt lenne [25]. Egy prospektív vizsgálat kimutatta, hogy a DFR küszöbértéke ( $> 1,04 \times 10^3$ ) magas specificitással bír az akut tüdőembólia esetén, és növeli a valódi pozitív esetek arányát a D-dimer önálló alkalmazásához képest. Ez az eredmény azonban még feltáró jellegű, és nem került validálásra multicentrikus, valós klinikai környezetben zajló diagnosztikai folyamatokban, illetve nem igazolták nagy esetszámú vizsgálatokban a betegkimenetelre gyakorolt hatását [8]. A D-dimer/fibrinogén arány (DFR) jelenleg nem került prospektív validálásra, és nem épült be a főbb klinikai irányelvekbe a vénás tromboembólia (VTE) vagy a tüdőembólia (PE) diagnosztikájában. A legfrissebb és legmegbízhatóbb prospektív vizsgálatok és metaanalízisek a D-dimer alapú stratégiákra fókuszálnak – mint a fix küszöbértékek, az életkorhoz igazított, illetve a preteszt valószínűséghez igazított határértékek –, amelyeket klinikai predikciós szabályokkal (Wells, Geneva, YEARS) kombinálnak [26, 27, 28]. A jelenlegi nemzetközi irányelvek hangsúlyozzák, hogy a D-dimer vizsgálatot csak a klinikai valószínűség felmérése után szabad alkalmazni, és az életkorhoz vagy preteszt valószínűséghez igazított küszöbértékeket részesítik előnyben a tüdőembólia és a vénás tromboembólia biztonságos kizárásának és hatékony diagnosztikájának érdekében [26, 28]. Egyetlen irányelv sem javasolja jelenleg a D-dimer/fibrinogén arány használatát a diagnosztikai döntéshozatalban.

Ugyanakkor a módszer korlátai is megemlítenedők. A fibrinogén akutfázis reaktánsként való viselkedése, valamint a D-dimer szint mérési módszerek közötti heterogenitás befolyásolhatja az arány standardizálhatóságát [8]. A D-dimer/fibrinogén hányados olyan komplex mutató, amely egyszerre tükrözi a fibrinképződés és -lebontás egyensúlyát, illetve a gyulladás okozta háttérzajt korrigálja. Míg a D-dimer szint önmagában a fibrinolízis aktivitását jelzi, addig a fibrinogén emelkedett szintje a koagulációs egyensúly prokoaguláns irányba való eltolódását valószínűsíti. Az arány ezért informatív lehet a trombózis progressziójának és a fibrinolízis relatív aktivitásának megítélésében. Klinikai tanulmányok szerint az emelkedett DFR-értékek szorosabban korrelálnak a VTE súlyosságával és a PE kiterjedésével, mint a D-dimer önmagában [25, 29]. A D-dimer tesztek korlátozott specificitása miatt végzett kutatásokban beigazolódott, hogy a funkcionális fibrinogén és a D-dimer mérések kombinációja javítja a specificitást

[9]. Vágóérték feletti D-dimer/fibrinogén arány nagyon specifikusnak bizonyult az akut tüdőembólia jelenlétére a betegség klinikai jeleit és tüneteit mutató betegeknél [8]. Ugyanakkor szepszisben a referenciatartomány alatti fibrinogénszint és a vágóérték feletti D-dimer együttes jelenléte a DIC kialakulásának korai indikátora lehet. Végül, de nem utolsó sorban akut fertőzésben szenvedő betegnél csökkent fibrinogén szint a véralvadási faktorok konzumpciójára utalhat [25, 29]. A D-dimer és a fibrinogén aránya a trombotikus aktivitást a gyulladásos háttérhez viszonyítva jellemzi. Vágóérték feletti D-dimer szint, referenciatartomány alatti vagy referenciatartományon belüli fibrinogénszint mellett, fokozott fibrinlebontásra utalhat, ami akut trombotikus eseményekben, a DIC korai vagy hiperfibrinolitikus fázisában, illetve masszív embolizáció során jellemző. Vágóérték feletti D-dimer szint és egyidejűleg referenciatartomány feletti fibrinogén szint inkább krónikus, csekély mértékű alvadási aktivitás és gyulladás fennállására utal, amely daganatos állapotokban, krónikus gyulladásban és időskorban – a trombo-inflammaging jelensége kapcsán – gyakori; ebben az esetben a hányados informatívabb lehet, mint a D-dimer szint önmagában. Továbbá, a vágóérték feletti DFR, a referens tartomány feletti fibrinogén szinttel és csekély fibrinlebontás mellett prokoaguláns állapotot jelezhet érdemi fibrinolízis nélkül, ami „csendes”, de potenciálisan trombogén háttérre utal [8].

### *1.5. Mélyvénás trombózis, tüdőembólia*

A mélyvénás trombózis és a tüdőembólia diagnosztikája a klinikai tünetek, a képalkotó eljárások eredményének és a laboratóriumi markerek együttes értékelésén alapul. Ez a diagnosztika strukturált, lépcsőzetes megközelítést igényel. A nemzetközi ajánlások (pl. az European Society of Cardiology és az American College of Chest Physicians irányelvei) alapján a kivizsgálás első lépése a klinikai preteszt valószínűség meghatározása, amelyet leggyakrabban a „Wells score for DVT” segítségével határoznak meg, ez a klinikai tüneteket és a trombózis kockázati tényezőit integrálja [30]. A klinikai valószínűség meghatározását követően a laboratóriumi diagnosztika elsődleges eszköze a D-dimer szint meghatározása, amely különösen nagy érzékenységgű immunoassay-k alkalmazásával a klinikai döntéshozatal fontos eleme [21]. Pozitív D-dimer eredmény, vagy megnövekedett klinikai valószínűség esetén képalkotó vizsgálat (CT-angiográfia) szükséges. A mélyvénás trombózis diagnosztikájának első választandó módszere a kompressziós duplex ultrahangvizsgálat, amely során az ér lumenének komprimálhatóságát, a vénás áramlást és

az intraluminális trombus jelenlétét vizsgálják és értékelik. A trombózisra jellemző ultrahangos jel a véna inkompresszibilitása, a dilatált ér lumenében látható trombus és az áramlás hiánya vagy csökkenése [30].

### *1.6. Szepszis*

A szepszis infekcióra adott szisztémás, generalizált szervezeti válaszreakció. A szepszis nem egységes diagnózis, hanem heterogén, rendkívül összetett, folyamatosan változó, nagy egyének közti különbségeket mutató szindróma, melynek patomechanizmusáról alkotott ismereteink folyamatosan bővülnek [31]. Szepszis során a gyulladásos és koagulációs kaszkádok szoros kölcsönhatásban aktiválódnak. A D-dimer szint emelkedése a mikrotrombusok képződését és lebontását tükrözi, míg a fibrinogén szint a gyulladásos válasz mértékét jelzi. Előrehaladott szepszisben, különösen DIC kialakulásakor, a fibrinogén szint csökkenése és a D-dimer szint további emelkedése a súlyos kimenetel egyik laboratóriumi jele [32, 33, 34]. A DFR értéke a szepszis korai szakaszában gyakran vágóérték körüli eredményt mutat, majd a DIC kialakulásával párhuzamosan meredeken emelkedik, így alkalmas lehet a betegség progressziójának monitorozására és a terápiás válasz megítélésére is [35, 36, 37]. A D-dimer és a magas szenzitivitású CRP (hsCRP) hányadosának vizsgálata patofiziológiailag logikus kombinációnak tűnik (koaguláció vs. gyulladás), viszont a szakirodalmakat tekintve fontos hangsúlyozni, hogy ez a párosítás a mai napig is egy exploratív mutató [38, 39].

Összességében a D-dimer- és a fibrinogén szint, illetve a D-dimer/fibrinogén hányados meghatározása ma már nemcsak a trombotikus betegségek diagnosztikájában, hanem a súlyos infekciók és szepszis kimenetelének előrejelzésében is fontos szerepet játszhat. A DFR komplex módon tükrözi a hemosztázis és az inflammáció közötti egyensúly változásait. A jövőbeli kutatások célja e paraméter klinikai hasznosságának pontosítása, standardizált referenciaértékek meghatározása, valamint a különböző betegcsoportokban való validálás.

## 2. Célkitűzés

**Fő hipotézis:** Feltételezzük, hogy a fibrinogénnel korrigált D-dimer értékek (DFR) alapján számított statisztikai eredmények – különösen a pozitív prediktív érték és a specificitás – kedvezőbbek lesznek, mint az önmagában mért D-dimer szinté, ezáltal a hányados segíthet azonosítani a nem trombotikus eredetű D-dimer szint emelkedést. Munkánk retrospektív, keresztmetszeti típusú elrendezésen alapul.

Munkánk során szeretnénk megvizsgálni és az irodalmi adatokkal ütköztetni, hogy a D-dimer/fibrinogén hányados milyen lehetséges diagnosztikus értékkel/teljesítménnyel rendelkezik mélyvénás trombózis, tüdőembólia, szepszis megbetegedésekben, értékében összehasonlítva azzal, ha csupán a D-dimer szint diagnosztikus teljesítőképességét vesszük figyelembe. A diagnosztikus teljesítmény egy összefoglaló fogalom, amely több statisztikai mutatót is magában foglal:

- szenzitivitás, vagyis a teszt mennyire jól ismeri fel a valóban betegeket,
- specificitás, vagyis a teszt mennyire jól zárja ki a nem betegeket,
- pozitív prediktív érték (PPV) alatt azt értjük, ha a teszt pozitív, mekkora eséllyel valóban beteg,
- negatív prediktív érték (NPV) jelzi, ha a teszt negatív, mekkora eséllyel valóban egészséges,
- receiver operating characteristics (ROC) a diagnosztikai tesztek hatékonyságának egyik legfontosabb, átfogó mérőeszköze. Küszöbérték-független módon mutatja meg, mennyire képes egy vizsgálat elkülöníteni a beteg és nem beteg állapotokat. A diagnosztikai hatékonyságot leggyakrabban az area under the curve (AUC) értékkel jellemezzük.

### Konkrét célkitűzések:

1. A D-dimer szint és a D-dimer/fibrinogén hányados diagnosztikus teljesítményének összehasonlítása mélyvénás trombózisban szenvedő betegek körében.
2. A D-dimer szint és a D-dimer/fibrinogén hányados diagnosztikus teljesítményének összehasonlítása tüdőembóliában szenvedő betegek körében.
3. A D-dimer szint és a D-dimer/fibrinogén hányados diagnosztikus teljesítményének vizsgálata szepszisben.

4. A D-dimer/hsCRP hányados diagnosztikus teljesítményének vizsgálata a fenti kórképekben (DVT, PE, szepszis), összehasonlítva a fibrinogénnel képzett hányadossal.
5. A 65 év alatti és a 65 év feletti betegcsoportokban a D-dimer/fibrinogén hányados diagnosztikus teljesítményének az összehasonlítása.

### 3. Módszerek

#### 3.1 Betegek bevonása

Retrospektív, irreverzibilisen anonimizált módon dolgoztuk fel a Budapesti Uzsoki Utcai Kórház medikai (Enterprise Multi Medikai Alkalmazás), és a laboratóriumi (Andromeda) szoftver adatbázisából, illetve a Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet (MedSol) adatbázisából betegség (DVT, PE, szepszis), és laboratóriumi vizsgálatok szerint kigyűjtött betegek adatait. Valamennyi laboratóriumi vizsgálat és a páciensek bevonása a Helsinkai deklarációs egyezmény figyelembevételével történt.

A vizsgálatot a következő hatóságok, engedélyező szervek hagyták jóvá:

1. Budapesti Uzsoki Utcai Kórház Regionális és Intézeti Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, engedélyszám: 058-IK/2025
2. Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, engedélyszám: NNGYK/31735-8/2025
3. Egészségügyi Tudományos Tanács, Tudományos és Kutatásetikai Bizottság, engedélyszám: BM/8533-1/2024, BM/1764-1/2026

A vizsgálat során azokat az adatokat dolgoztuk fel, amelyek az általunk vizsgálni kívánt feltételeknek megfeleltek 2023. januártól, 2025. decemberig tartó időszakban. Az összes beteg adatainak letöltése után 2 nagy csoportra osztottuk a pácienseket. A vizsgált csoportba kerültek a mélyvénás trombózis, tüdőembólia és/vagy szepszis diagnózissal kezelték. A kontroll csoport kiválasztásában szerepet játszott, hogy a kontrollcsoport nem egészséges populációból állt, hanem olyan betegek kerültek bevonásra, akiknél a vizsgált időszakban sem trombotikus, sem szeptikus, sem daganatos megbetegedés nem állt fenn (pl. migrén, coxarthrosis, illetve egyéb traumatológiai betegségek). Bár ez a megközelítés közelebb áll a klinikai realitáshoz, ugyanakkor potenciális torzító tényezőt jelenthet, mivel egyes alapbetegségek indirekt módon befolyásolhatják a hemosztázis és a gyulladásos paraméterek szintjét. Ennek megfelelően az eredmények értelmezése során ezt a korlátot figyelembe kell venni.

Az anonim adatbázis kialakítását követően a vizsgált laboratóriumi paraméterek numerikus értékeit dolgoztuk fel.

Az adatbázis rekordokból áll, amelyek az alábbi adatelemeket tartalmazzák:

- páciens azonosító
- születési év
- kor
- páciens neve
- mért paraméter neve (D-dimer, fibrinogén, D-dimer/fibrinogén hányados, high sensitive CRP)
- mért paraméter mértékegysége
- mért paraméter értéke
- mért paraméter referenciatartománya

Az adatok összegyűjtése során figyelembe vettük még a pácienseknél, hogy a kezelés alatt végeztek-e color duplex ultrahang (Philips Epiq 7G, Philips CX50) és CT-angiográfia (Toshiba, Infinix-8000V VF-i) képalkotó vizsgálatokat. Továbbá, a szepszis diagnózisnál a klinikusok által alkalmazott SOFA-score-t (Sequential Organ Failure Assessment), amely értékelés az intenzív terápiában gyakran használatos eszköz a szervi elégtelenség súlyosságának és időbeli lefolyás mértékének felmérésére, 6 szervrendszert értékel 0-4-ig (légzőrendszer, keringés, központi idegrendszer, vese, máj, véralkalás paraméterek).

Ezt követően a kutatható adatokat átemeltük egy zárt és biztonságos, csak a vizsgálatban résztvevők által elérhető, az eredeti rendszer szerkezetével megegyező szerkezetű adatbázisba. A GDPR-nak való megfelelés miatt, az átemelés során a páciensek irreverzibilisen anonimizálásra.

Az elektronikus betegdokumentációs rendszerekből történő kinyerés során előforduló duplikációkat, illetve a technikai hibából származó extrém értékeket szűrtük. A szűrés során alkalmaztuk a klinikai validáció elvét: minden olyan adatot, amely nem volt összeférhető a beteg klinikai státuszával, manuálisan ellenőriztünk vagy kizártunk az elemzésből. Az adatbázisunk összeállításakor az adatbázist előre meghatározott protokoll szerint szűrtük. A meghatározott szempontok alapján leválogatott adatokból (laboratóriumi vizsgálat ideje, diagnózis, nem, kor, D-dimer szint értéke, fibrinogén szint értéke, hsCRP szint értéke) először kiszámoltuk a DFR értékeket. Ezt követően került sor a 3.3. fejezetben felsorolt statisztikai analízisre.

### 3.2 Mintagyűjtés és laboratóriumi vizsgálatok

#### 3.2.1 Hemosztázis, illetve fibrinolízis laboratóriumi vizsgálatok

A hemosztázis és fibrinolízis teszteket 3,2%-os pufferolt trinátrium-citrátot tartalmazó csövekbe (Greiner Bio-One Hungary Ltd, Budapest, Magyarország) gyűjtött vérmintákból, a mintavételt követően 2 órán belül feldolgoztuk. A betegeknél minden esetben fibrinogén szint (FBG), és D-dimer (DDI) meghatározás történt.

A fibrinogén szintek 100 NIH Unit/mL aktivitású humán alfa trombin reagenssel, Clauss módszer szerinti meghatározással történtek. A D-dimer szint meghatározás pedig humanizált reagenssel, latex partikulumokkal kapcsolt monoklonális antitest reuma faktor adszorbens védelemben.

Mindkét laboratóriumban a hemosztázis vizsgálatok ugyanazzal a reagenssel és mérőműszerrel lettek mérve. A mérésekhez használt reagensek és kontrollok LOT-száma az 1-es táblázatban van összefoglalva. Az összes reagens a Diagon Kft. terméke (Budapest). A koagulométer CoagXL (Diagon, Budapest) nefelometriás méréselvű.

1. táblázat: A mérésekhez használt reagensek és kontrollok LOT-száma.

|         | Reagens LOT | Kontroll LOT |            | Reagens LOT | Kontroll LOT |
|---------|-------------|--------------|------------|-------------|--------------|
|         | 940224      | 920931       |            | 921209      | 931027       |
| D-dimer | 940612      | 940630       | Fibrinogén | 930512      | 940325       |
|         | 941116      | 940921       |            | 940208      | 940724       |

#### 3.2.2 Gyulladás laboratóriumi vizsgálata, magas szenzitivitású C-reaktív protein

A humán vérszérum és plazma hsCRP tartalmának kvantitatív meghatározására AU5800/DXC700 (Beckman Coulter) analizátorokkal és reagenssel a Budapesti Uzsoki Utcai Kórház Központi Laboratóriumában, Atellica CH1 (Siemens) analizátorral és reagenssel a Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézetben. Mindkét laboratóriumban a hsCRP vizsgálatokat minősített, piros kupakos, natív csövekbe vett (Greiner Bio-One Hungary Ltd, Budapest, Magyarország) vérből nyert szérumból mértük, immunturbidimetriás módszerrel.

### 3.3 Statisztikai analízis

- A létrehozott adatbázis elemzése során az adatok szétválogatását követően, leíró statisztikával jellemeztük a változókat, meghatároztuk a minták mediánjait, 25-75%-os percentilisét.
- Továbbá, Anderson-Darling próbával az eloszlás normalitását vizsgáltuk, amely azt ellenőrzi, hogy egy minta valóban egy adott elméleti eloszlásból származik. Használatának korlátai közé kell sorolni, hogy eredménye jelentősen függ a mintanagyságtól és érzékeny a szélsőértékekre.
- Tukey-módszerrel azonosítottuk az outliereket, amely egy post hoc összehasonlító eljárás, segít azonosítani, mely csoportok között van szignifikáns eltérés.
- Folyamatos változók esetén, a mediánok különbség vizsgálatához Mann-Whitney U tesztet használtunk, amely kifejezetten a nem normál eloszlású adatok vizsgálatára alkalmas. Alkalmazása során azonban figyelembe kell venni, hogy a rangalapú megközelítésből eredő statisztikai jósó erő gyengébb, mint a parametrikus tesztekénél (student-féle t-próba).
- Minden esetben az aktuális p-értéket (probability) adtuk meg, mely segít eldönteni, hogy az eredmény valószínűleg nem a véletlen műve, illetve létezik-e valódi különbség vagy összefüggés a vizsgált adatok közt.
- A diagnosztikai teljesítmény értékelésére kiszámoltuk a következő paramétereket:
  - *szenzitivitás* megmutatja, hogy a laboratóriumi teszt milyen arányban azonosítja helyesen a valóban beteg egyéneket a vizsgált populációban.
  - *specificitás* megmutatja, hogy a teszt milyen arányban azonosítja helyesen az egészséges egyéneket a vizsgált populációban.
  - *pozitív prediktív érték (PPV)* annak a százalékos valószínűsége, hogy a pozitív teszt eredmény valóban az adott betegséget jelzi.
  - *negatív prediktív érték (NPV)* annak a százalékos valószínűsége, hogy a negatív eredmény az adott betegség hiányát jelzi.
  - *ROC (receiver operating characteristics)* analízist végeztünk a klinikai relevancia és az optimális vágóérték meghatározásához. Ez az analízis a diagnosztikai teszt teljesítményét értékeli különböző küszöbértékek mentén., amely azt mutatja, hogy a tesztünk mennyire képes megkülönböztetni a beteget a nem betegről. Viszont hátránya, hogy az eredmény nagymértékben függ a

betegség prevalenciájától. A ROC görbe alapján meghatározható az optimális vágóérték, amely a klinikai cél (pl. nagyfokú érzékenység szűrésnél vagy kimagasló specificitás megerősítő diagnosztikában) szerint választható meg. Klinikai döntéshozatalban a ROC-analízis segít annak megítélésében, hogy egy teszt valóban hozzáadott értéket képvisel-e a meglévő diagnosztikus eszközökhöz képest. Az optimális vágóértéket a szenzitivitás és a specificitás függvények metszéspontjában határoztuk meg.

- A ROC-analízis során egy kétdimenziós koordináta-rendszerben ábrázoljuk a vizsgált diagnosztikai teszt teljesítményét jellemző értékpárokat. A vízszintes tengelyen a növekvő sorrendbe rendezett vágóértékek, míg a függőleges tengelyen az ezekhez tartozó specificitás értékek jelennek meg. Az így kapott pontok halmaza jellemzően egy közelítőleg S alakú lefutást mutat, amelyre folytonos görbét illesztünk a modell viselkedésének szemléletes bemutatása érdekében. Az *AUC (area under the curve)* érték ennek kvantitatív összefoglalása, amely egyetlen értékben fejezi ki az elkülönítő képességet. A mutató a teszt átfogó diagnosztikai hatékonyságát jellemzi, és lehetőséget biztosít különböző vizsgálati eljárások, illetve biomarkerek összehasonlítására, amennyiben a vizsgált populációkban a betegség prevalenciája nem tér el számottevő mértékben. Azonban, az AUC túlzottan leegyszerűsíti a modellteljesítményt, ezért az optimális küszöbérték meghatározása mindig klinikai kontextust igényel.
- *DeLong-teszttel* számoltuk ki az egyes ROC görbék, görbe alatti területeinek különbsége p-értékét, melyet a ROC-görbék alatti területek (AUC-k) összehasonlítására használtunk.
- *Binomiális logisztikus regresszióval* elemeztük a D-dimer/fibrinogén hányados és a tromboembóliás kórképek (DVT, PE, szepszis) közötti összefüggést, esélyhányados (odds ratio) formájában. A módszer azt vizsgálja, hogy egy vagy több független változó, hogyan befolyásolja egy esemény bekövetkezésének valószínűségét.
- Regressziós modellben értékeltük az életkor hatását a különböző lokalizációjú trombózisok kialakulásának kockázatára. Összehasonlítottuk a 65 év alatti és 65 év fölötti trombotikus betegek DFR statisztikáját.
- A biostatistikai számolásokat Minitab 18.0 (Minitab Inc. USA) szoftverrel végeztük.

## 4. Eredmények

### 4.1. Mélyvénás trombózis

A vizsgálatba bevont 22 bizonyítottan mélyvénás trombózisban szenvedő betegből a férfiak (n=12) átlagéletkora 55 év. A legfiatalabb 29, a legidősebb 83 éves. Nőknél (n=10) az átlagéletkor 56 év, ahol a legfiatalabb 19, a legidősebb 94 éves.

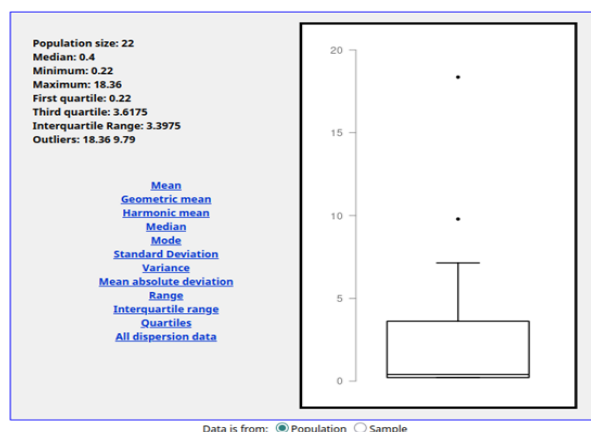
#### 4.1.1 D-dimer/fibrinogén hányados

Mélyvénás trombózisban bizonyítottan szenvedő betegek (n=22) leíró statisztikája a következő eredményeket adta D-dimer eredmények esetében: medián 0,4; 25%-os percentilis 0,22; 75%-os percentilis 3,61 (2. táblázat, 4. ábra).

2. táblázat: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek D-dimer és fibrinogén eredményeinek leíró statisztikája.

|                | medián | 25% -os percentilis | 75% -os percentilis |
|----------------|--------|---------------------|---------------------|
| DVT D-dimer    | 0,4    | 0,22                | 3,61                |
| DVT fibrinogén | 3,4    | 2,87                | 3,75                |

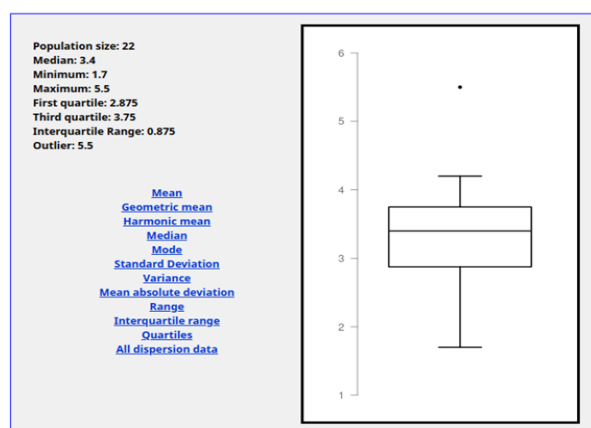
DVT pozitív (n=22)



4. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek D-dimer eredményeinek leíró statisztikája.

Forrás: saját szerkesztés.

Mélyvénás trombózisban bizonyítottan szenvedő betegek leíró statisztikája a következő eredményeket adta fibrinogén szint eredmények esetében, a medián 3,4; 25%-os percentilis 2,87; 75%-os percentilis 3,75 (2. táblázat, 5. ábra).



5. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek fibrinogén mérési eredményeinek leíró statisztikája. Forrás: saját szerkesztés.

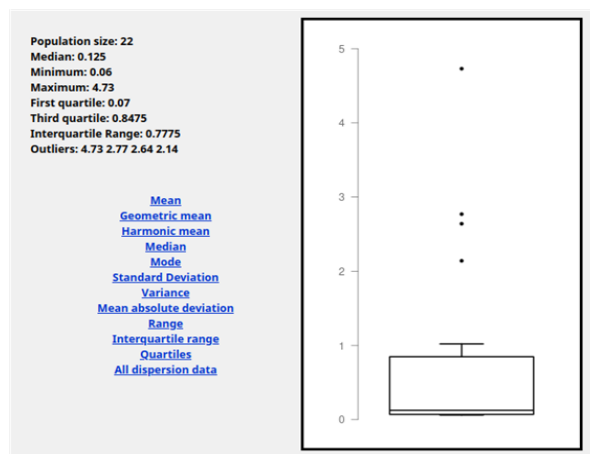
A kevés számú adat ellenére az látszik, hogy a mélyvénás trombózisban a D-dimer szint emelkedés nem számottevő. Viszont a fibrinogén interkvartilis tartomány szélessége, valamint a mediánnak a referens tartomány széléhez közeli értéke arra utal, hogy az értékek a referens tartomány felső szélé (3,5 g/l) körül sokasodnak.

Mélyvénás trombózisban bizonyítottan szenvedő betegek leíró statisztikája a következő eredményeket adta D-dimer/fibrinogén eredmények esetében, a medián 0,12; 25%-os percentilis 0,07; 75%-os percentilis 0,84 (3. táblázat, 6. ábra). A kontroll csoportban pedig a medián 0,28; 25%-os percentilis 0,22; 75%-os percentilis 0,46 eredményeket kaptuk (3. táblázat).

3. táblázat: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek és a kontroll csoport DFR leíró statisztikája.

|                                           | medián | 25%-os percentilis | 75%-os percentilis |
|-------------------------------------------|--------|--------------------|--------------------|
| DVT pozitív                               | 0,12   | 0,07               | 0,84               |
| DVT kontroll                              | 0,28   | 0,22               | 0,46               |
| DVT pozitív (n=22), DVT kontroll (n=1242) |        |                    |                    |

Az adatok normalitásának ellenőrzése során azt láttuk, hogy egyetlen egy adatsor sem (beleértve a kontrollt is) felelt meg a normális eloszlásnak.



6. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek DFR eredményeinek leíró statisztikája.  
Forrás: saját szerkesztés.

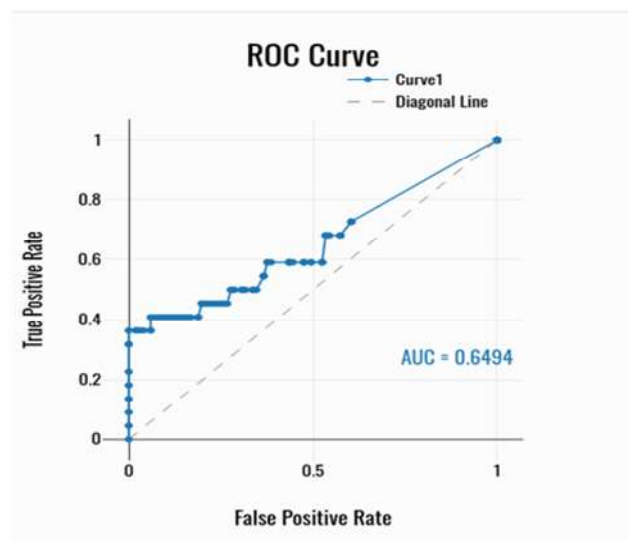
A vizsgált mélyvénás trombózisos betegek D-dimer eredményeinek ROC görbe alatti területe 64,94% (4. táblázat, 7. ábra), illetve a DFR ROC görbe alatti területe 60,53% (4. táblázat, 8. ábra). A két görbe alatti terület különbségének szignifikancia próbáját nem láttuk reálisnak a kis betegszám (n=22) miatt.

4. táblázat: A D-dimer eredmények és a DFR leíró statisztikája mélyvénás trombózisban.

| DFR                | szenzitivitás % | specifititás % | PPV % | NPV % | ROC AUC |
|--------------------|-----------------|----------------|-------|-------|---------|
| D-dimer            | 45,0            | 77,0           | 30,0  | 87,5  | 0,6494  |
| DFR vágóérték: 0,2 | 41,0            | 91,0           | 50,0  | 86,5  | 0,6053  |

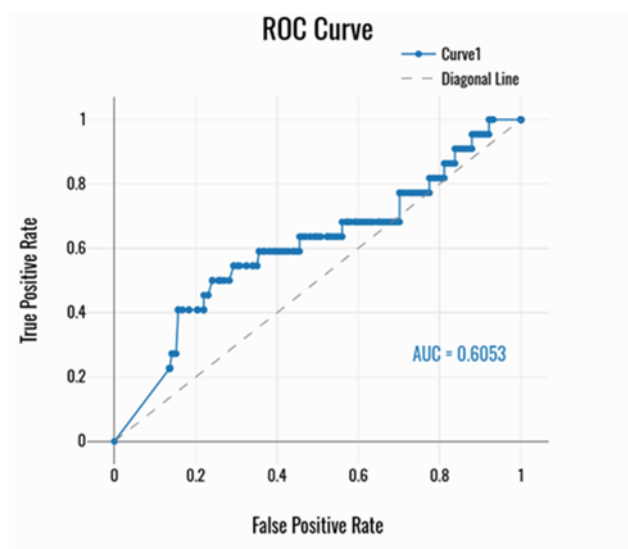
DVT pozitív (n=22), DVT kontroll csoport (n=1242)

Az eredményeink alapján látható, hogy a kevés mintaszámnak köszönhetően az adatok statisztikai számításokat, megfelelő jósló erővel nem tesznek lehetővé annak ellenére, hogy a DFR 0,2-es vágóértéknél a specifititás és a pozitív prediktív érték kedvezőbb eredményeket mutat a D-dimer szint eredményeihez hasonlítva.



7. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek D-dimer ROC görbéje.

Forrás: saját szerkesztés.

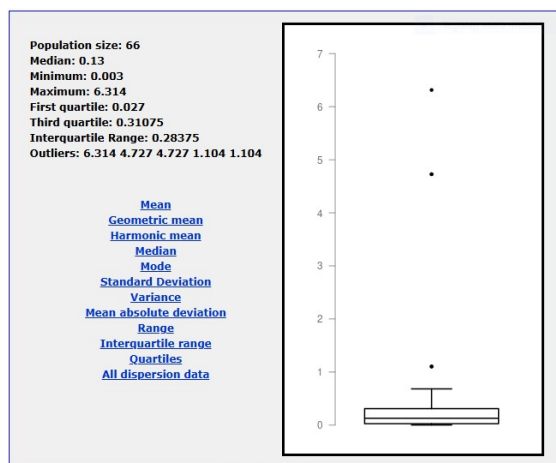


8. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek DFR ROC görbéje.

Forrás: saját szerkesztés.

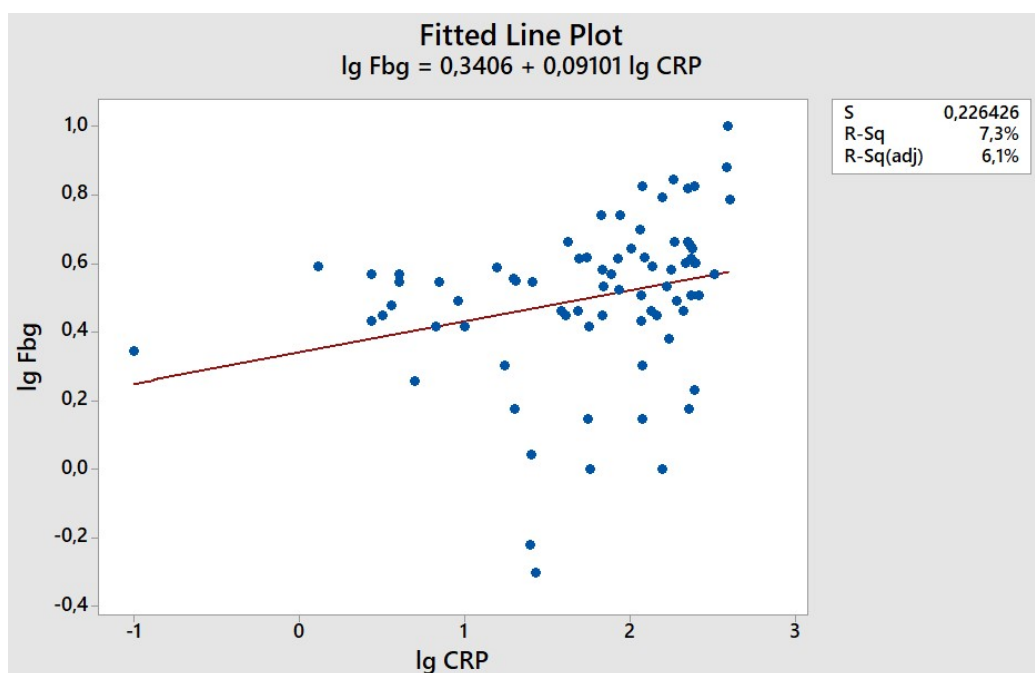
#### 4.1.2 D-dimer/hsCRP hányados

66 bizonyítottan mélyvénás trombózisban szenvedő beteget találtunk, akinek volt D-dimer szint és hsCRP szint mérési eredménye. Ezeket az eredményeket figyelembe véve a D-dimer szint eredmények statisztikájában a medián 0,13; a 25%-os percentilis 0,027 és a 75%-os percentilis 0,31 (9. ábra).



9. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek D-dimer leíró statisztikája.

Forrás: saját szerkesztés.



10. ábra: lg hsCRP, lg fibrinogén lineáris regresszió, igazolt mélyvénás trombózisos betegeknél. Forrás: saját szerkesztés.

Volt olyan mélyvénás trombózissal diagnosztizált beteg, ahol találtunk az adattisztítás során, egy mintából mért hsCRP-, és fibrinogén szint mérési eredményeket, de D-dimer szint mérést nem kértek a klinikusok. Ezekből, az összehasonlíthatóság kedvéért 66 betegnél megnéztük a hsCRP és a fibrinogén szintek összefüggését (lineáris regresszió, logaritmizált skála). A hsCRP szint emelkedésével a fibrinogén szint lineárisan emelkedik,

tehát ez is egy (indirekt) adat arra nézve, hogy mélyvénás trombózisban a D-dimer/fibrinogén hányadostól nem várható javulás pusztán a D-dimerrel szemben (10. ábra).

#### 4.2. Tüdőembólia

A vizsgálatba bevont 78 bizonyítottan tüdőembóliában szenvedő betegből a férfiak (n=37) átlagéletkora 63 év. A legfiatalabb 34, a legidősebb 86 éves. Nőknél (n=41) az átlagéletkor 58 év, ahol a legfiatalabb 17, a legidősebb 85 éves.

##### 4.2.1 D-dimer/fibrinogén hányados

78 bizonyítottan tüdőembóliában szenvedő beteg eredményei alapján a D-dimer/fibrinogén hányados mediánja: 1,26, a 25%-os percentilis: 0,33 és a 75%-os percentilis: 5,34. Ugyanakkor a kontroll csoport (n=1242), akik tüdőembóliában, mélyvénás trombózisban, szepszisben nem, viszont más betegségben szenvedő páciensek) eredményeit megvizsgálva a következő eredményeket kaptuk, medián: 0,27; 25%-os percentilis: 0,1; és a 75%-os percentilis 0,79 lett. A Mann-Whitney teszt szignifikanciája:  $p < 0,001$  (5. táblázat). Az adatok normalitásának ellenőrzése során azt láttuk, hogy egyetlen adatsor sem felelt meg a normális eloszlásnak.

5. táblázat: A DFR leíró statisztikája igazolt tüdőembóliás betegeknél és a kontroll csoportnál.

|             | medián | 25% -os percentilis | 75% -os percentilis |             |
|-------------|--------|---------------------|---------------------|-------------|
| PE pozitív  | 1,26   | 0,33                | 5,34                | $p < 0,001$ |
| PE kontroll | 0,27   | 0,1                 | 0,79                |             |

PE pozitív (n=78), PE kontroll (n=1242)

D-dimer szintnél a nemzetközileg elfogadott 0,5 µg/mL FEU vágóértéket vettük figyelembe.

- Ha a tüdőembóliában csak a D-dimer szintet vizsgáltuk, abban az esetben a ROC-görbe értéke 70,43%; szenzitivitás 92,0%; specificitás 30,0%; PPV 7,6%; NPV 98,4% (6. táblázat, 11. ábra).

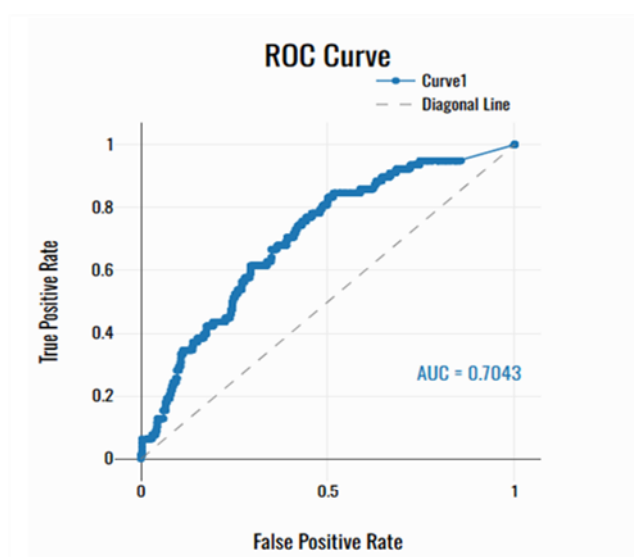
- Ha elosztjuk a D-dimert a fibrinogénnel, a ROC-görbe értéke: 72,39%, a két görbe alatti terület különbség p értéke,  $p < 0,050$  (12. ábra).
- A D-dimer/fibrinogén hányados 0,2-es vágóérték esetén a szenzitivitás: 80,0%; specificitás: 46,0%; PPV 30,4%; NPV 88,5% (6. táblázat).
- Abban az esetben, ha a vágóérték 0,5, a szenzitivitás 73,3%; a specificitás 60%; a PPV 35,5%; az NPV 88,2% (6. táblázat).

Azért választottuk a 0,5-es vágóértéket, mert ebben az esetben volt legközelebb a szenzitivitás és specificitás, vagyis ezen a ponton voltunk a legközelebb ahhoz, ahol a szenzitivitási és specificitási görbe egymást metszi.

6. táblázat: A D-dimer eredmények és a DFR leíró statisztikája tüdőembóliás csoportban.

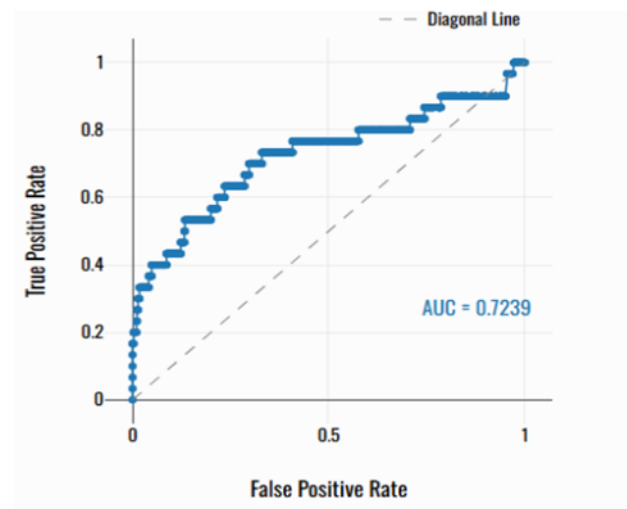
|                    | szenzitivitás % | specificitás % | PPV % | NPV % | ROC AUC |
|--------------------|-----------------|----------------|-------|-------|---------|
| D-dimer            | 92,0            | 30,0           | 7,6   | 98,4  | 0,7043  |
| DFR vágóérték: 0,2 | 80,0            | 46,0           | 30,4  | 88,5  | 0,7239  |
| DFR vágóérték: 0,5 | 73,3            | 60,0           | 35,5  | 88,2  |         |

PE pozitív (n=78), PE kontroll csoport (n=1242)



11. ábra: Tüdőembóliában bizonyítottan szenvedő betegek D-dimer ROC görbéje.

Forrás: saját szerkesztés.

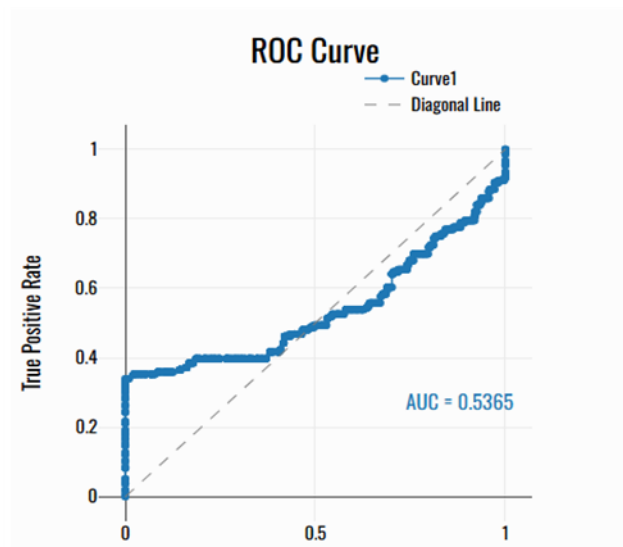


12. ábra: Tüdőembóliában bizonyítottan szenvedő betegek DFR ROC görbéje.

Forrás: saját szerkesztés.

#### 4.2.2 D-dimer/hsCRP hányados

A D-dimer/fibrinogén metodika mentén, kiszámoltuk a tüdőembóliában bizonyítottan szenvedő betegek (n=78) D-dimer és hsCRP szint laboratóriumi eredményeiből ugyanezen biostatistikai változókat.



13. ábra: Tüdőembóliában bizonyítottan szenvedő betegek D-dimer/hsCRP hányados ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés.

Viszont azt tapasztaltuk, hogy a ROC-görbe alatti terület alig haladja meg az 50%-ot (53,65%), amely azt jelenti, hogy ez a paraméter nem képes a pulmonális embólia pozitív, illetve negatív esetekre vonatkozóan sem pozitív (PPV), sem negatív (NPV) jóslást tenni (13. ábra). Emiatt nem láttuk értelmét ezeknek a paramétereknek a kiszámításait.

### 4.3 Szepszis

A vizsgálatba bevont 92 bizonyítottan szepszisben szenvedő betegből a férfiak (n=52) átlagéletkora 42 év. A legfiatalabb 1, a legidősebb 86 éves. Nőknél (n=40) az átlagéletkor szintén 42 év, ahol a legfiatalabb 1, a legidősebb 89 éves.

#### 4.3.1 D-dimer/fibrinogén hányados

92 bizonyítottan szepszisben szenvedő beteg és 1242 kontroll páciens esetében:

- a szepszises csoport mediánja: 1,05; 25%-os percentilis: 0,62; 75%-os percentilis: 2,34; a kontrollcsoport mediánjához képest  $p < 0,001$  (7. táblázat).
- kontroll csoport eredményeit megvizsgálva a következő eredményeket kaptuk, medián: 0,27; 25%-os percentilis: 0,1; és a 75%-os percentilis 0,79 lett (7. táblázat).

7. táblázat: A szepszises és kontroll csoport DFR leíró statisztikája szepszisben I.

|                   | medián | 25% -os percentilis | 75% -os percentilis |         |
|-------------------|--------|---------------------|---------------------|---------|
| szepszis pozitív  | 1,05   | 0,62                | 2,34                | p<0,001 |
| szepszis kontroll | 0,27   | 0,10                | 0,79                |         |

szepszis pozitív (n=92), szepszis kontroll (n=1242)

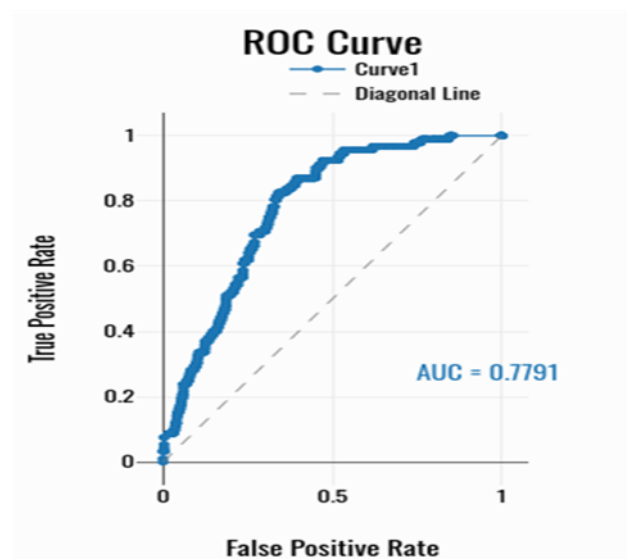
- ha csak a D-dimer szintet vizsgáljuk a ROC-görbe értéke 77,91%, a szenzitivitás 97,8%; specificitás 34,0%; PPV 57,7%; NPV 94,4% (8. táblázat, 14. ábra).
- ha elosztjuk a D-dimert a fibrinogénnel, akkor a ROC-görbe alatti terület 77,51%; így az optimális vágóértéket a 0,6-nál találtuk, ahol a szenzitivitás 80,4%; a specificitás 78,5%; a PPV 68,5%; NPV 80,4% (8. táblázat, 15. ábra).
- A két görbe alatti terület különbségének értéke  $p=0,41$ , vagyis nem szignifikáns.

Az adatok normalitásának ellenőrzése során azt láttuk, hogy egyetlen adatsor sem felelt meg a normális eloszlásnak, beleértve a kontrollt is.

8. táblázat: A D-dimer eredmények és a DFR leíró statisztikája szepszisben II.

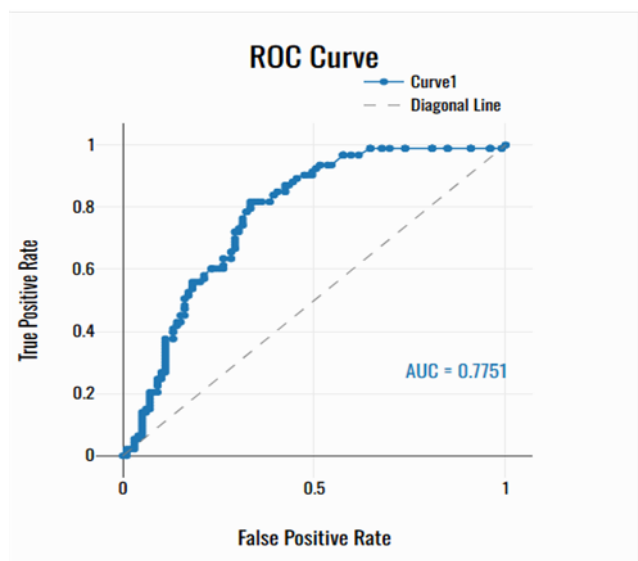
|                    | szenzitivitás % | specifitás % | PPV % | NPV % | ROC AUC |
|--------------------|-----------------|--------------|-------|-------|---------|
| D-dimer            | 97,8            | 34,0         | 57,7  | 94,4  | 0,7791  |
| DFR vágóérték: 0,6 | 80,4            | 78,5         | 68,5  | 80,4  | 0,7751  |

szepszis pozitív (n=92), szepszis kontroll csoport (n=1242)



14. ábra: Szepszisben bizonyítottan szenvedő betegek D-dimer ROC görbéje.

Forrás: saját szerkesztés.



15. ábra: Szepsziszben bizonyítottan szenvedő betegek DFR ROC görbéje.

Forrás: saját szerkesztés.

#### 4.3.2 D-dimer/hsCRP hányados

92 bizonyítottan szepsziszben szenvedő beteg és 1242 kontroll páciens esetében:

- a szeptikus betegek (n=92) eredményeit figyelembe véve, ha elosztjuk a D-dimer-t a hsCRP-vel, a hányados medián 0,021; 25%-os percentilis 0,01; 75%-os percentilis 0,05 (9. táblázat).
- a kontroll csoportnál (n=1242) ugyanez a D-dimer/hsCRP hányados medián 0,065; 25%-os percentilis 0,02; 75%-os percentilis 0,14 (9. táblázat).

9. táblázat: A D-dimer/hsCRP eredményeinek leíró statisztikája szepsziszben I.

| DDI/hsCRP          | medián | 25% -os percentilis | 75% -os percentilis |
|--------------------|--------|---------------------|---------------------|
| szepszisz pozitív  | 0,021  | 0,01                | 0,05                |
| szepszisz kontroll | 0,065  | 0,02                | 0,14                |

szepszisz pozitív (n=92), szepszisz kontroll (n=1242)

- ha csak a D-dimer-t vizsgáljuk a ROC-görbe értéke 77,91%; a szenzitivitás 97,8%; specificitás 34,0%; PPV 57,7%; NPV 94,4% (10. táblázat).

- a D-dimer/hsCRP hányados elemzésekor 0,01-es vágóérték mellett a ROC-görbe értéke 63,78%; a szenzitivitás 85,7%-ra csökkent; a specificitás 10,0%; PPV 19,0%; NPV 74,0% (10. táblázat).

10. táblázat: A D-dimer/hsCRP eredmények leíró statisztikája szepszisben II.

|                            | szenzitivitás % | specificitás % | PPV % | NPV % | ROC AUC |
|----------------------------|-----------------|----------------|-------|-------|---------|
| D-dimer                    | 97,8            | 34,0           | 57,7  | 94,4  | 0,7791  |
| DDI/hsCRP, vágóérték: 0,01 | 85,7            | 10,0           | 19,0  | 74,0  | 0,6378  |

Szepszis pozitív (n=92), szepszis kontroll csoport (n=1242)

Ez azt jelenti, hogy a D-dimer/hsCRP hányados diagnosztikus értéke véletlenszerű, ami logikusan következik abból, hogy a hsCRP emelkedés jóval meghaladja a D-dimer emelkedés mértékét, így ebben a csoportban a hányados használata (beleértve a szenzitivitást, PPV-t, NPV-t) klinikailag nem alkalmazható.

#### 4.4 D-dimer/fibrinogén hányados diagnosztikus teljesítőképessége 65 év feletti és 65 év alatti korcsoportban

Az összes (n=192) trombotikus beteg életkor mediánja 61 év volt; 25%-os percentilis 54; 75%-os percentilis 73. Ha ezt két csoportra osztjuk és elvágjuk 65 évnél, akkor a következő eredményeket kapjuk:

- A 65 év alatti trombozisos (nem kontroll!) betegeknél a DFR medián 0,69; 25%-os percentilis 0,19; 75%-os percentilis 1,07.
- Ugyanakkor a 65 év fölötti trombotikus betegeknél a medián 2,27; 25%-os percentilis 0,4; 75%-os percentilis 5,39.
- Mann-Whitney teszt  $p=0,011$ , tehát szignifikáns (11. táblázat).

Az összesített (PE+Szepszis+DVT) trombotikus események és a DFR összefüggését binomiális regressziós módszerrel vizsgáltuk.

A DFR koefficiense 1,412; Standard Error 0,327;  $p < 0,001$ ; Konstans tag -2,07; Odds Ratio 4,1040 (95% C.I. = 2,2676 – 7,4277).

Ugyanakkor, az általánosan elfogadott tétellel szemben a mi anyagunkban a növekvő életkor hatását a bármilyen lokalizációjú trombózis esélyhányadosára, nem sikerült igazolni. Odds Ratio= 1,0157 (95% C.I.=1,0037–1,0278) (11. táblázat).

*11. táblázat: A DFR diagnosztikus teljesítménye 65 év feletti és 65 év alatti korcsoportban.*

| <b>Analízis</b>                        | <b>Eredmények</b>                       |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|
| DFR medián, <65                        | 0.69 (25-75%-os percentilis: 0.19-1.07) |
| DFR medián, >=65                       | 2.27 (25-75%-os percentilis: 0.40-5.39) |
| Mann-Whitney p érték                   | 0.011                                   |
| DFR koefficiens logisztikus regresszió | 1.412                                   |
| Standard error                         | 0.327                                   |
| Odds ratio                             | 4.1040                                  |
| 95% konfidencia intervallum            | 2.2676-7.4277                           |
| p érték                                | 0.001                                   |

## 5. Megbeszélés

Munkánk retrospektív jellege inherent módon magában hordoz bizonyos korlátokat, amelyeket a következtetések levonásakor figyelembe kellett vennünk. A retrospektív adatbázisok elemzése során a kutató nem befolyásolhatja az adatgyűjtés körülményeit, viszont a mintavétel időpontja, a vérvétel technikája, a minta tárolása és feldolgozási ideje a rutin klinikai gyakorlat szerint történt. Bár mindkét intézményben szigorú belső minőségellenőrzési protokollok érvényesülnek, a rutin körülmények között előforduló preanalitikai variabilitás potenciálisan befolyásolhatja a viszkoelasztikus és koagulációs paramétereket, különösen a fibrinogén érzékeny Clauss módszerrel történő meghatározást.

### *5.1. A D-dimer/fibrinogén és a D-dimer/hsCRP hányados szerepe mélyvénás trombózisban*

A D-dimer/fibrinogén hányados prediktív értékével kapcsolatban, mélyvénás trombózis kórképben két értékelhető tanulmányra bukkantunk. Wullemijn és munkatársai 2004-ben közöltek egy prospektív obszervációs elrendezésű tanulmányt. A szerzők célkitűzése nem a PPV javítása, hanem olyan vágóérték keresése, ahol a specificitás a legjobb. Érdekes módon, azokat a betegeket nem vették be, akik akár LMWH preventív kezeléssel voltak [40]. Számunkra a terápiás adatok nem álltak rendelkezésre, tehát nekünk ez nem volt szempont. Így elképzelhető, hogy a mi beteganyagunkban, a terápiás gyógyszerárnyék (már amennyiben volt) a hányados paramétereit, elsősorban az érzékenységet rontotta.

A betegszámuk szintén szerény volt (n=46), viszont kontrollként (n=44) a trombózis gyanújával beküldött, de duplex szonográfiával nem igazolt betegek szolgáltak. Így a trombózis prevalencia kiemelkedően jó adatot szolgáltatott, és nem véletlen, hogy a PPV 100%-nak bizonyult. A közlemény értéke, hogy háromféle D-dimer tesztet, illetve gyártót hasonlított össze (Bio-Mérieux, Diagnostica Stago, Dade-Behring). Mind a D-dimer, mind a fibrinogénnel képezett hányadosok paraméterei különböztek, beleértve a ROC görbe alatti területeket. Úgy tűnik kevésnek tartották a mintaszámot, ezért a paraméterek különbségeire hipotézis (szignifikancia) tesztet nem végeztek [40].

Viszonylag hosszú idő után, olasz szerzők tették fel a kérdést, hogy a D-dimer/fibrinogén hányados egyáltalán használható-e a mélyvénás trombózisban [25]. Az ő

törekvésük megint más volt, nem a PPV-t akarták javítani, nem is a specificitást önmagában, hanem a D-dimerhez képest szerettek volna egy még biztosabb támponthoz jutni a kizárást illetően. Az eljárás itt is retrospektív, viszont az összes többi munkához képest jelentős előrelépés, hogy a preteszt valószínűségeket figyelembe véve két csoportra osztják a betegeket, csökkent és emelkedett kockázatú DVT csoportokra. Pozitív az is, hogy hangsúlyozzák az eddigi munkájuk korlátait, ugyanis nem vették figyelembe a D-dimer szint vágóérték életkor függését. Egy 70 feletti beteg vágóértéke semmiképp nem lehet 0,5  $\mu\text{g/mL}$  FEU, hanem 1,00  $\mu\text{g/mL}$  FEU. A szerzők célja a specificitás növelése volt a szenzitivitás megtartása mellett. Ugyanakkor e két paraméter között inverz kapcsolat áll fenn, így egyidejű optimalizálásuk általában nem érhető el, hanem a választott vágóértéktől függő kompromisszumot igényel. Az összesen 246 bizonyítottan DVT beteg D-dimer/fibrinogén vágóértéke a legjobb kizárási kritériumokat teljesítve 2,65 volt, ami a mi adatainkhoz képest rendkívül magas. Ennek lehetséges oka, hogy az ő kontroll csoportjuk 44, a DVT-re utaló tünetekkel, de képalkotóval negatív betegek voltak, akiknél feltételezhetően sok esetben volt gyulladás, akut fázis reakció, ami a paramétereket torzította [25].

A mélyvénás trombózisos betegcsoportunk alacsony elemszáma ( $n=22$ ) miatt az eredmények értelmezése korlátozott, és messzemenő következtetések levonása nem indokolt. Mindazonáltal feltételezhető, hogy a vizsgált hányados gyengébb diagnosztikai teljesítménye részben azzal magyarázható, hogy a hsCRP és fibrinogén közötti regressziós kapcsolat alapján mélyvénás trombózis esetén a fibrinogénszint emelkedése gyakori lehet, ami befolyásolhatja a hányados értelmezhetőségét (más irodalmi közlésekkel szemben). Ezek alapján feltételezzük, hogy mélyvénás trombózisnál normál fibrinogén szinttel számolni illúzió, és ez szembe megy a két, e témában idézett közleménnyel [25, 40].

Vizsgálatunkban a D-dimer és a hsCRP hányados paraméter az elvárásainkat nem teljesítette. Nyilvánvaló, hogy a fibrinogén (mint a D-dimer indirekt prekursora) és a D-dimer között van a genezisben összefüggés, ilyen összefüggés a hsCRP-vel nincs [4, 6]. Valószínű, hogy a hsCRP ténylegesen az akut fázis reakciót tükrözi, míg a fibrinogén azt, hogy az akut fázis reakció milyen mértékben képes aktiválni az alvadást. Míg a D-dimer/fibrinogén hányados tükrözheti a prokoaguláns irányba eltolódás és a fibrinolízis egyensúlyát, addig a hsCRP-nek ilyen informatív értéke nincs. Az nem kizárt, hogy a jövőben, sikerül a hsCRP-nek valamilyen járulékos, moderáló szerepet találni a

trombotikus folyamatban, de jelen pillanatban nem csak nekünk, hanem az irodalmak alapján ez másnak sem sikerült [38].

## 5.2. *A D-dimer/fibrinogén és a D-dimer/hsCRP hányados szerepe tüdőembóliában*

Munkánk kiindulópontja Kucher és munkatársai (JTH 2003) közlése volt, mely elsőként egy prospektív tanulmányban közölt arról adatokat, hogy a D-dimer/fibrinogén hányados mennyiben lenne képes javítani a tüdőembólia diagnosztikáját. Ezt a munkát tekintjük referenciapontnak, annak ellenére, hogy utána néhányan még közöltek adatokat e tárgykörben [8].

Kucher és munkatársai 85, képalkotó diagnosztikával bizonyítottan tüdőembóliában szenvedő beteget válogattak be (átlag életkor 61 év). Ezzel szemben a mi PE csoportunk 78 betegből állt (átlag életkor férfiak: 63 év, nők: 58 év). Az ő közlésükben a legjobb szenzitivitási vágóérték 0,15 volt. Ekkor az általuk számolt szenzitivitás 100%, specificitás 54%. Amennyiben a legjobb specificitási értékhez tartozó vágóértéket választották, akkor ez az érték 1,04 volt, és így volt a szenzitivitás 29% és a specificitás 100%, a NPV 100% és a PPV 63% voltak. ROC analízis eredménye a görbe alatti terület mérőszáma 93% volt, az idézett munkában [8]. Összehasonlították a D-dimer diagnosztikus teljesítőképességét a fenti adatokkal, szemben a konvencionális megközelítéssel (ahol a vágóérték 0,5 µg/mL FEU) két eltérő vágóérték mentén jellemezték a D-dimer teszt teljesítőképességét. Választottak egy a legjobb szenzitivitást adó vágóértéket, és ennél a szenzitivitást 100%-nak a specificitást 52%-nak találták. Meghatároztak még egy másik vágóértéket is, ahol a szenzitivitás 29%-os és a specificitás 100%-os volt [8].

Ezzel szemben a mi megközelítésünk több szempontból ettől eltérő volt. Míg Kucher és munkatársai idézett munkájában a negatív kontrollok száma 100 volt, mi jóval magasabb számú negatív kontrollal (n=1242) dolgoztunk. A kiindulópont ehhez az volt, hogy egy teszt teljesítőképessége elsődlegesen függ a betegség prevalenciájától a populációban. 100 negatív kontroll statisztikailag nem tekinthető reprezentatívnak. A másik eltérés az, hogy amikor a D-dimer/fibrinogén hányados teljesítőképességét a referensnek számító D-dimer-hez hasonlítottuk, a D-dimer esetén mindenképp ragaszkodtunk a konvencionális 0,5 µg/mL FEU vágóértékhez. A D-dimer/fibrinogén hányados esetén is egységes vágóértéket alkalmaztunk, mert úgy gondoltuk, hogy két egymástól eltérő szempontú (a legjobb szenzitivitáshoz, illetve a legjobb specificitáshoz

illesztett vágóérték) a klinikai gyakorlatban nehezen kivitelezhető, sőt konfúzióhoz vezet. A D-dimer/fibrinogén hányadoshoz a vágóértéket a szenzitivitás és specificitás közötti egyensúlyt legjobban tükröző, azaz görbéik metszéspontjához közeli értéként határoztuk meg. Az így számolt vágóérték 0,5, a D-dimer/fibrinogén szenzitivitás 73,3%, a specificitás 60,0%, a pozitív prediktív érték 35,5%, a negatív prediktív érték 88,2%, a ROC görbe alatti terület 72,39% (6. táblázat).

A D-dimer, mint referens teszt ugyanezen beteg/kontroll populációban a következő teljesítmény paramétereket adta: szenzitivitás 92,0%; specificitás 30,0%; PPV 7,6%; NPV 98,4 %; és a ROC görbe alatti terület 70,43% (6. táblázat). Ez a D-dimer/fibrinogén hányados ROC görbájától (72,39%) nem tért el szignifikánsan.

Annak ellenére, hogy a matematikai, statisztikai megközelítés a vágóértékek kiszámolását illetően eltért Kucher és munkatársai megközelítésétől, az eredeti szerzők fő üzenetét, miszerint a lényeg a pozitív prediktív érték megnövelése, mint cél, nekünk is sikerült alátámasztani. (D-dimer PPV 7,6% vs. D-dimer/fibrinogén hányados PPV 35,5%-val. Ugyanezen értékek az eredeti szerző munkájában, a D-dimer esetén 60,8%, míg a hányados esetén 100%.)

Az a tény, hogy a mi munkánkban olyan mértékű javulást, mint Kucher-nek nem sikerült elérni, több okkal is magyarázható. A svájci szerzők a D-dimer meghatározást Bio-Mérieux Vidas teszttel végezték, szemben a Diagon Dia-D-dimer reagenssel. A leolvasáshoz alkalmazott hullámhossz is eltérő, valamint a két teszt monoklonális antitestjei más specificitásúak és szenzitivitásúak [41]. Ennek okaira a bevezetőben utaltunk.

Valószínűleg kiemeltebb szerepet tölt be, hogy sem a svájci szerzők, sem mi nem rendelkezünk a tüdőembóliás betegek ún. preteszt valószínűségi score számaival (pld. Wells score). Így eleve a két betegpopuláció, patológiai szempontból heterogén lehet (embólus kiterjedése, lokalizációja, a fibrinháló szerkezete és a fibrinolízissel szembeni rezisztenciája). Említésre méltó, hogy az eredeti szerzők kisszámú negatív kontrollja felveti a prevalencia jelentősen megnőtt számát, amely az összes vizsgált/számított paramétert kedvező irányba mozgathatja.

Az első közlést követően, több más szerző igyekezett megismételni ezeket az eredményeket. Az első volt Calvo-Romero, nem tudta megismételni Kucher kedvező eredményeit, aminek két oka volt. Egyrészt az ő betegeinek átlagéletkora magasabb volt, mint a svájci szerzőé, így a betegek fibrinogén szint mediánja olyan nagyfokú lett, hogy

még az emelkedett D-dimer szint ellenére sem mutattak a hányadosok szignifikánsan emelkedettebb értéket a kontroll csoportnál. Másrészt a metodikák is jelentősen eltértek az első szerzőétől. Szemben azzal, hogy Kucher Bio-Mérieux Vidas automatával, Calvo-Romero pedig szemikvantitatív latex D-dimerrel dolgozott (Dade D-dimer test). A fibrinogén meghatározásnál sem az első szerzőnek megfelelő hígítási Clauss metodikát használta, hanem klinikai-kémiai analizátoron immunológiai módszerrel mérte a fibrinogént. A különbségekből adódóan érthető, hogy a két szerző eredményei összehasonlíthatatlanok voltak [42].

Tirangolo és munkatársai egycentrumú, retrospektív kohorsz tanulmányban nézték a D-dimer/fibrinogén hányados prognosztikai szerepét tüdőembóliás betegek egyes hemodinamikai paramétereire társultan. Azt találták, hogy az emelkedett D-dimer/fibrinogén hányados korrelált a jobb kamrai terheléssel, illetve a CT-n látható vena cava inferiorban megfigyelhető kontrasztanyag refluxszal ( $p < 0,001$ ). Ebben az esetben az optimális vágóérték 1,0 volt, ami mellett 75,7%-os szenzitivitást és 54,7%-os specificitást tudtak számítani. Logisztikus regressziós modellben a D-dimer/fibrinogén hányados független kockázati tényezőként azonosították (OR = 1,4312, 95% C.I.: 1,012 – 2,024) [9].

Másik tanulmány, szülés utáni PE gyanújával vizsgált nőknél kimutatta, hogy a DFR diagnosztikai teljesítménye meghaladta a D-dimerét (AUC = 0,606). A DFR neutrofil–limfocita, illetve trombocita–limfocita arányokkal kombinálva tovább növelte a diagnosztikus hatékonyságot [43].

Egy traumás gerincvelő-sérüléssel beteget vizsgáló tanulmányban azt tapasztalták, hogy az emelkedett értékű DFR függetlenül összefüggésbe hozható a megnövekedett mélyvénás trombózis kockázatával, 0,758 AUC értékkel [44].

Újabb tanulmányok arra utalnak, hogy a fibrinogén és a D-dimer kombinált vizsgálatának diagnosztikai és prognosztikai jelentősége túlmutathat a vénás tromboembólián [45, 46]. Hasonló megfigyelésekről számoltak be traumás agysérülésben is, ahol az emelkedett D-dimer/fibrinogén hányados összefüggést mutatott a progresszív vérzéses károsodással [47], valamint akut aorta patológiában, ahol javította a kockázatbecslést [48].

Vizsgálatunk során a D-dimer és hsCRP hányadosának elemzésekor azt tapasztaltuk, hogy a ROC görbe alatti terület alig haladta meg az 50%-ot (0,5), ami azt jelzi, hogy ez a paraméter nem képes a pulmonális embólia diagnosztizálására sem pozitív,

sem negatív irányban, vagyis véletlenszerű. Ez azt támasztja alá, hogy az általános gyulladásos marker (hsCRP) nem alkalmas a D-dimer „zajának” szűrésére ebben a kórképben, mivel a hsCRP és a trombotikus folyamat között nincs szoros patofiziológiai kötődés [38, 39].

### 5.3. *A D-dimer/fibrinogén és a D-dimer/hsCRP hányados szepszisben*

A D-dimer/fibrinogén hányados szepsziszre vonatkozó leíró statisztikája a 6-os táblázatban található, amely alapján elmondhatjuk, hogy a D-dimer szint diagnosztikus teljesítményéhez képest az összes paraméter gyengébb, kivéve a pozitív jósló érték (D-dimer PPV 57,7% vs. DFR PPV 68,5%). Ezek az adatok közel állnak Kucher eredeti célkitűzéséhez, azaz a pozitív jósló érték jobb használhatósága a D-dimmerrel szemben [8]. Vizsgálatunk fontos megállapítása, hogy a D-dimer/fibrinogén arány – bár elméletileg ígéretes marker – nem mutatott szignifikáns javulást a diagnosztikai teljesítményben, ebben a kórképben. Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a statisztikailag nem szignifikáns különbségek is fontos információt hordoznak, mivel segítenek elkerülni olyan diagnosztikai paraméterek klinikai bevezetését, amelyek nem nyújtanak valós hozzáadott értéket.

A D-dimer/fibrinogén hányados szepszisben hasznosíthatóságára vonatkozóan viszonylag kevés irodalmi hivatkozást találtunk. Török szerzők 130 beteget vizsgáltak retrospektív, obszervációs elrendezésben. A beválogatás a SOFA és APACHE score alapján történt. A szerzők kimutatták, hogy a D-dimer/fibrinogén hányados független prediktora a mortalitásnak a SOFA és APACHE score-októl függetlenül (bináris logisztikus regresszió,  $p < 0,001$ ), amelyet a ROC analízis is alátámasztott. Az összefüggés a demográfiai jellemzőktől is függetlennek bizonyult [10].

Természetesen a mi munkánkban a hányadosnak a mortalitással összefüggő kockázatát nem vizsgáltuk, mert erre a keresztmetszeti elrendezés nem is alkalmas. A török szerzők kizártak a munkájukból minden olyan beteget, akinek a szepszise tumoros eredetű volt, utalással annak igen eltérő patomechanizmusára a „klasszikus” szepszissel szemben. Figyelemre méltó, hogy szerintük az 1,12 illetve ennél nagyobb D-dimer/fibrinogén hányados igazolhatóan nagyobb elhalálozási kockázattal jár [10].

Azt is fontos hangsúlyozni, hogy a mi munkánkban a vágóérték meghatározás más elven nyugszik. Mi arra törekedtünk, hogy a szenzitivitás és a specificitás értékei a lehető

legközelebb essenek egymáshoz (elvben a vágóértéktől függő görbék metszéspontja), mert szerintünk korlátozott mértékű prevalencia esetén (ami inkább tipikus, egy átlagos kórház figyelembe véve) ez egy használhatóbb megközelítés.

Ha nem is kifejezetten ezt, de a hányados értékével összefüggő fibrinogén szinteket hasonlították össze japán szerzők (Mori et al.) egy retrospektív kohorsz tanulmányban.

A vizsgálatba 60, a DIC kritériumait teljesítő szepszises beteget vontak be. A betegség progressziójának 3 egymás utáni napjának fibrinogén mediánjait hasonlították össze, és arra a következtetésre jutottak, hogy a három nap alatt 1 g/l-rel süllyedt a betegek fibrinogén szintje ( $p < 0,01$ ). A D-dimer szint értékei ingadozást mutattak, de változásának  $p$  értéke 0,515 volt [33]. A mi adatainkban követéses obszerváció nem volt. Azonban több szerzővel ellentétben, mi a fibrinogén szint csökkenését nem tudtuk megfigyelni.

Jelen munkánkban a szeptikus betegek eredményeit tekintve a D-dimer/hsCRP hányados diagnosztikus teljesítménye gyenge volt (AUC ~63,8%), alacsony specificitással, és bizonyos esetekben a véletlenszerű klasszifikáció tartományába esett, ami korlátozza klinikai alkalmazhatóságát. A jelenség hátterében valószínűleg az áll, hogy szepszisben a hsCRP emelkedése meghaladja a D-dimer növekedésének mértékét, ami a hányados torzulásához vezet. A D-dimer szinthez képest a teljesítménye szignifikánsan rosszabb volt ( $p < 0,001$ ), így ez a hányados nem bizonyult megfelelő markernek ebben a kórképben. Vizsgálatunk rámutat arra, hogy a biomarkerek kombinálása nem minden esetben eredményez jobb diagnosztikai teljesítményt, sőt bizonyos esetekben a klinikai értelmezhetőség romlásához vezethet [49].

Az eredmények megerősítik, hogy a fibrinogén a D-dimerrel való kombinációban sokkal relevánsabb információt hordoz a koagulációs státuszról, mint a hsCRP. Megfigyeléseink alapján a szepszishez társuló laboratóriumi vizsgálatok alkalmazása a hazai klinikai gyakorlatban nem egységes. Ennek megfelelően a D-dimer és fibrinogén meghatározással rendelkező betegek köre csak korlátozott átfedést mutatott a D-dimer és hsCRP vizsgálattal rendelkező populációval ( $n = 92$ ).

#### *5.4. A DFR jósló értéke a trombózis esélyhányadosára*

A viszonylag kevés számú beteg miatt összevontuk a három betegcsoportot ( $n=192$ ). Binomiális logisztikus regresszióval azt sikerült igazolni, hogy a DFR növekedése a

trombózis esélyhányadosát növeli: OR: 4,1040. Azt természetesen tudjuk, hogy ez nem egy oki összefüggés, de a hányados diagnosztikus hasznosíthatóságát tovább erősíti.

#### 5.5. *Az életkor és a DFR összefüggése*

A 65 év alatti trombózisos (nem kontroll!) betegeknél a DFR mediánja 0,69. Ugyanakkor a 65 év fölötti trombotikus betegeknél a medián 2,27. Az adatok alapján szignifikáns eltérést találtunk a két csoport közt, vagyis a DFR prediktív szerepe tovább erősödött a trombotikus események bekövetkezését illetően az idős populációban.

Az adatok elemzése során korlátot jelentett a kórelőzményi adatok hiányos volta. Bár a diagnózisok elérhetőek voltak, az egyes betegek pontos anamnéziséből, például korábbi tromboembóliás események, örökletes trombophilia jelenléte, pontos gyógyszereszedési szokások, különösen a közvetlen hatású orális antikoagulánsok szedése vonatkozásában csak korlátozott információval rendelkezünk. A DOAC-k például jelentős interferenciát okozhatnak egyes D-dimer és fibrinogén tesztekben, a vizsgált időszakban azonban a készítmény típusának és adagjának pontos dokumentációja nem volt minden esetben elérhető. Ezért a retrospektív elemzésben a gyógyszerhatás, mint potenciális zavaró faktor nem volt teljesen kiküszöbölhető, azonban ezt a zavaró tényezőt az eredmények értelmezésekor figyelembe vettünk. Egyéb véralvadási vizsgálatokat (pl. protrombin) sem néztünk a kutatásunk során, mivel kiderült szakirodalmi adatok alapján, hogy ennek diagnosztikus értéke az általunk vizsgált témában nincs [53].

Eredményeink alapján a D-dimer/fibrinogén hányados önmagában nem helyettesíti a jelenleg alkalmazott diagnosztikai algoritmusokat és képalkotó vizsgálatokat, amely összhangban áll a nemzetközi irányelvekkel és metaanalízisekkel, melyek a klinikai valószínűség és a D-dimer alapú stratégiák alkalmazását javasolják a pulmonális embólia diagnosztikájában [26, 27, 28]. Ugyanakkor kiegészítő információt nyújthat olyan klinikai helyzetekben, ahol a D-dimer specificitása korlátozott, különösen idősebb vagy gyulladásos alapbetegségben szenvedő populációkban. A hányados alkalmazása elsősorban a diagnosztikai bizonytalanság csökkentésében, illetve a betegek kutatásba történő beválasztás finomításában lehet hasznos, nem pedig önálló döntési eszközként. Eredményeink alapján a módszer potenciálisan hozzájárulhat a további diagnosztikai lépések racionalizálásához, azonban klinikai implementációja további, prospektív vizsgálatokat igényel.

Különösen fontos hangsúlyozni, hogy a biomarker kombinációk célja nem a klinikai döntéshozatal helyettesítése, hanem annak támogatása.

## 6. Összefoglalás

Jelen értekezés fő célkitűzése annak vizsgálata, hogy a D-dimer önmagában ismert korlátai - elsősorban az alacsony specificitás - mennyiben javíthatók a fibrinogénnel képzett hányados alkalmazásával, illetve a DFR klinikai hasznosíthatóságának elemzése mélyvénás trombózisban, tüdőembóliában és szepszisben. A vizsgálatok kiindulópontját Kucher és munkatársai közlése jelentette, akik prospektív elrendezésben a hányados PPV javulását igazolták tüdőembóliában.

Mélyvénás trombózis vizsgálata során a rendelkezésre álló irodalmi adatok és saját tapasztalataink alapján elmondhatjuk, hogy a D-dimer/fibrinogén hányados alkalmazhatósága továbbra is bizonytalan. A kis esetszámú, emelkedett prevalenciájú vizsgálatok torzíthatják a PPV-eket, amelyek nem tükrözik a mindennapi klinikai gyakorlatot.

Mélyvénás trombózisban vizsgált DDI/hsCRP hányados elemzése nem igazolta a paraméter klinikai relevanciáját, vizsgálatunk szerint a hsCRP nem ad új információt a koagulációs folyamathoz. Ez alátámasztja, hogy a fibrinogén patofiziológiailag szorosabban kapcsolódik a trombotikus folyamatokhoz, mint az általános gyulladásos marker.

A tüdőembólia vizsgálata során az eredmények egyértelműen azt mutatják, hogy a DFR alkalmazásával és a 0,5 vágóérték használatával a specificitás és a PPV lényegesen javítható a D-dimerhez képest, miközben a szenzitivitás elfogadható szinten marad. A PPV növekedése (7,6%→35,5%) különösen jelentős, mivel ez az a marker, amely a klinikai gyakorlatban leginkább hiányzó elem a D-dimer tesztből. Eredményeink összhangban voltak a szakirodalommal. A nagy elemszámú negatív kontrollcsoport alkalmazása realisabb prevalencia-viszonyokat tükrözött. Klinikai szempontból ez arra utal, hogy a DFR jobb lehet a diagnózis megerősítésében, míg a D-dimer továbbra is kizáró tesztként használható. Az eredmények nemcsak statisztikailag szignifikánsak, hanem klinikailag is jelentős. A disszertáció módszertani sajátossága volt a klinikai gyakorlat szempontjából jobban értelmezhető, egységes konszenzus vágóérték alkalmazása. Nem törekedtünk arra, hogy külön vágóértéket számoljunk a legjobb specificitás, illetve a legjobb PPV érték érdekében, mert az statisztikailag kedvezőbb paramétereket adhat, illetve félreértelmezhetőséghez vezethet.

A tüdőembóliában vizsgált D-dimer/hsCRP hányados elemzése során

következtetésképpen elmondhatjuk, hogy a hsCRP nem alkalmas a D-dimer „zajának” szűrésére ebben a kórképben. Vagyis a hsCRP és a trombotikus folyamatok között nincs szoros patofiziológiai kötődés.

Szepszisben a DFR diagnosztikus teljesítménye összességében nem haladta meg a DDI-ét, azonban a specificitás és a PPV növekedése itt is szignifikáns volt. Ez arra utal, hogy a hányados alkalmas lehet a betegség súlyosságának megítélésére és a koagulációs érintettség jelzésére, bár az eredmények általánosíthatóságát a populáció heterogenitása korlátozta. Emiatt a DFR nem mutatott egységes, jobb diagnosztikus teljesítményt. A keresztmetszeti vizsgálati elrendezés nem tette lehetővé a mortalitási kockázat vagy a betegségprogresszió elemzését. Nagyon valószínű, hogy érdemes a szeptikus DIC-es betegeket alcsoportként kezelni, hiszen ott számíthatunk mind a fibrinogén szint csökkenésére, mind a D-dimer szint emelkedésére. Általában a megfelelő beteg alcsoportok képzése javíthatja az értékelhetőséget a DFR használata során.

A szepszisben vizsgált D-dimer/hsCRP hányados vizsgálatánál arra a következtetésre jutottunk, hogy a hsCRP-vel képzett arány klinikailag nem értelmezhető.

A 65 év alatti és 65 év feletti trombózisos betegcsoportok közt szignifikáns eltérést találtunk, vagyis a DFR prediktív szerepe tovább erősödött a trombotikus események bekövetkezését illetően ebben a korosztályban.

Jelen vizsgálat célja annak meghatározása volt, hogy a D-dimer/fibrinogén hányados (DFR) milyen diagnosztikus értékkel rendelkezik különböző trombotikus és gyulladásos kórképekben, valamint hogy teljesítménye hogyan viszonyul az önmagában alkalmazott D-dimer meghatározáshoz.

A mélyvénás trombózisban szenvedő betegek vizsgálata során megállapítottuk, hogy a DFR alkalmazása bizonyos esetekben javította a diagnosztikus teljesítményt, azonban az eredmények nem minden esetben voltak egyértelműek, ami részben a vizsgált betegcsoport heterogenitásával és az alacsony esetszámmal magyarázható.

Pulmonális embólia esetében a DFR alkalmazása kedvezőbb diagnosztikus paramétereket mutatott, különösen a pozitív prediktív érték és a specificitás tekintetében. Eredményeink alapján a DFR hozzájárulhat a valódi pozitív esetek arányának növeléséhez ebben a betegcsoportban.

A szepszisben végzett vizsgálatok során a DFR értéke a betegség súlyosságával összefüggést mutatott, különösen a disszeminált intravaszkuláris koaguláció (DIC) kialakulásának irányába mutató eltérések esetén. A DFR dinamikája alkalmas lehet a

kórfolyamat előrehaladásának követésére, ugyanakkor diagnosztikus szerepe ebben a kórképben korlátozottabbnak bizonyult.

A D-dimer/hsCRP hányados vizsgálata nem igazolta egyértelműen a paraméter klinikai relevanciáját, és nem mutatott egyértelmű előnyt a DFR-el szemben a vizsgált betegcsoportokban.

Az életkor szerinti összehasonlítás során szignifikáns különbségek mutatkoztak a 65 év alatti és 65 év feletti betegcsoportok között, ami arra utal, hogy a DFR diagnosztikus teljesítménye időskorban eltérő lehet, és alkalmazása ebben a populációban különös körülményt igényel.

Összességében megállapítható, hogy a DFR alkalmazása ígéretes lehet bizonyos klinikai helyzetekben, azonban eredményeink alapján rutinszerű alkalmazása további vizsgálatokat igényel.

## 7. Következtetés

Tüdőembóliában a D-dimer szint értelmezését segíti, ha az eredményt a fibrinogén szintre korrigáljuk; a DFR hányados bevezetése és 0,5 µg/mL FEU vágóérték használata pulmonális embóliában növeli a PPV értéket. A D-dimer diagnosztikus korlátai miatt indokolt olyan matematikai megközelítések alkalmazása, amelyek javíthatják annak teljesítményét. A fibrinogénnel képzett hányados ilyen alternatív megoldást jelenthet, amely pulmonális embóliában ígéretes eredményeket mutatott.

Munkánk elsősorban arra mutat rá, hogy milyen akadályai vannak a D-dimer/fibrinogén hányados általános hasznosíthatóságának úgy, mint:

- A D-dimer teszt standardizátlansága, nehéz összehasonlíthatósága.
- Az életkor specifikus vágóérték alkalmazásának hiánya, amely úgy tűnik, nagyon lassan terjed.
- A betegcsoportok statisztikai szempontú megközelítése szintén nem standardizáltak. A különböző tanulmányok eltérő definíciójú és összetételű negatív kontrollcsoportokat alkalmaznak, amelyekben a betegség prevalenciája nem elhanyagolható. A kontrollcsoportok elemszáma szintén változó, ami tovább nehezíti az eredmények összehasonlíthatóságát. Így az egyes, fontos jelzőszámok, mint a PPV, NPV, AUC korlátozottan összehasonlíthatók. Indokolt lenne annak egységes meghatározása, hogy a diagnosztikai tesztek fejlesztése és értékelése során a kizárási vagy a megerősítési képesség élvezzen prioritást. Ennek tisztázása elősegíthetné a diagnosztikai tesztek fejlesztésének és validációjának standardizálását.
- A képalkotó eljárások – beleértve az ultrahangot és a CT-t – diagnosztikai teljesítményét gyakran implicit módon közel tökéletesnek tekintik, azonban valós körülmények között szenzitivitásuk és specifitásuk nem éri el a 100%-ot. A különböző technikai paraméterek (pl. CT-technológia, rétegszám, detektortípus) és metodikai eltérések befolyásolhatják a diagnosztikai pontosságot. Mivel a legtöbb vizsgálatban a képalkotó diagnosztika szolgál referenciaként, e heterogenitás korlátozhatja a különböző tanulmányok eredményeinek összehasonlíthatóságát.

- A szepszist illetőleg nem volt információnk, hogy mely esetekben volt DIC. Nagyon valószínű, hogy érdemes a szeptikus DIC-es betegeket alcsoportként kezelni, hiszen ott számíthatunk mind a fibrinogén szint csökkenésére, mind a D-dimer szint emelkedésére. Általában a megfelelő beteg alcsoportok képzése javíthatja az értékelhetőséget a DFR használata során. Az a tény, hogy mi többnyire nem láttuk a fibrinogén szint csökkenését, szemben más szerzőkkel, sőt inkább emelkedését, arra utal, hogy a mi populációnk jelentősen heterogén volt.
- Végül fontos megemlíteni, hogy a D-dimer/hsCRP hányados szeptikus betegek eredményeiben nem mutatott megfelelő diagnosztikai teljesítményt, alacsony specificitással és a véletlenszerű klasszifikációhoz közeli AUC értékekkel. Eredményeink alapján a mutató klinikai alkalmazása nem támasztható alá, ami felhívja a figyelmet arra, hogy a biomarker-kombinációk nem minden esetben javítják, hanem akár ronthatják is a diagnosztikus hatékonyságot.

A szakirodalommal való összevetés rámutatott a D-dimer meghatározások jelentős standardizálatlanságára, amely alapvetően korlátozza a különböző tanulmányok eredményeinek összehasonlíthatóságát. A különböző tesztek eltérő analitikai érzékenysége, antitest-specificitása és kalibrációja a hányados diagnosztikus teljesítményét is jelentősen befolyásolja. További lényeges korlátozó tényező az életkorfüggő vágóértékek ritka alkalmazása, amely különösen idős populációkban csökkenti a specificitást [22]. Jelenleg nincs olyan folyamatban lévő vagy nemrégiben lezárult multicentrikus, prospektív vizsgálat, amely kifejezetten a D-dimer/fibrinogén arány diagnosztikai teljesítményét és klinikai kimenetелеkre gyakorolt hatását értékelné vénás tromboembólia (VTE) és tüdőembólia (PE) esetén. A rendelkezésre álló irodalom egy egycentrumos prospektív vizsgálatra és retrospektív elemzésekre korlátozódik, azonban hiányzik a multicentrikus, prospektív validáció valós klinikai diagnosztikai környezetben [8, 25]. A közelmúltbeli áttekintő közlemények és metaanalízisek, valamint a nemzetközi irányelvek összehasonlításai következetesen a validált D-dimer stratégiákra összpontosítanak – például az életkorhoz igazított és a preteszt valószínűséghez igazított küszöbértékekre –, amelyeket olyan szakmai szervezetek támogatnak, mint a NICE, ESC/ERS, ACEP, ASH és ACP. Ezek az irányelvek nem említik a D-dimer/fibrinogén arány alkalmazását a VTE vagy a PE diagnosztikájában, és jelenleg nem áll rendelkezésre olyan új, multicentrikus

prospektív bizonyíték, amely a közeljövőben befolyásolná az irányelvi ajánlásokat [26, 28, 48, 50, 51, 52].

A jelen vizsgálat eredményei alapján megállapítható, hogy a D-dimer/fibrinogén hányados (DFR) alkalmazása bizonyos klinikai helyzetekben javíthatja a diagnosztikus teljesítményt a hagyományosan alkalmazott D-dimer meghatározáshoz képest. Eredményeink arra utalnak, hogy a DFR különösen a pulmonális embólia esetében növelheti a pozitív prediktív értéket és a specificitást, miközben a diagnosztikus értékelhetőség bizonyos betegcsoportokban kedvezőbbé válik.

A kapott eredmények alapján a DFR nem tekinthető a jelenlegi diagnosztikai algoritmusok önálló alternatívájának, azonban kiegészítő paraméterként hozzájárulhat a klinikai döntéshozatal finomításához. Ez különösen releváns lehet olyan esetekben, ahol a D-dimer szint önmagában korlátozott specificitással bír, például időskorú betegekben, illetve gyulladásos vagy infekciós állapotok fennállása esetén.

Vizsgálatunk korlátai közé tartozik a retrospektív vizsgálati elrendezés, a viszonylag alacsony esetszám, valamint a kontroll csoportok heterogenitása vagy hiánya, amelyek befolyásolhatják az eredmények általánosíthatóságát. Ezen tényezők figyelembevételével az eredmények értelmezése körültekintést igényel.

A jövőbeni kutatások szempontjából elengedhetetlenek a nagyobb esetszámú, prospektív vizsgálatok, valamint az egységesített analitikai módszerek és standardizált statisztikai megközelítések alkalmazása. Csak ezen feltételek teljesülése mellett lehet megbízhatóan megítélni a DFR helyét a trombotikus kórképek diagnosztikájában, valamint a klinikai gyakorlatban betöltött szerepét. A DFR alkalmazása a jövőben hozzájárulhat a diagnosztikai bizonytalanság csökkentéséhez és a célzottabb betegellátáshoz, azonban rutinszerű alkalmazása további validációt igényel.

## 8. Irodalomjegyzék

1. Beckman, M. G., Hooper, W. C., Critchley, S. E., & Ortel, T. L. (2010). Venous thromboembolism: A public health concern. *American Journal of Preventive Medicine*, 38(4 Suppl), S495–S501. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.12.017>
2. Semmelweis University. (n.d.). *Deep vein thrombosis*. Retrieved March 17, 2026, from <https://semmelweis.hu/ersebeszet/deep-vein-thrombosis>
3. Kvolik, S., Jukic, M., Matijevic, M., Marjanovic, K., & Glavas-Obrovac, L. (2010). An overview of coagulation disorders in cancer patients. *Surgical Oncology*, 19, 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2009.11.002>
4. Mosesson, M. W. (2005). Fibrinogen and fibrin structure and functions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3, 1894–1904. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01365.x>
5. Crawford, F., Alina, A., Welch, K., Sheares, K., Keeling, D., & Chappell, FM. (2016). D-dimer test for excluding the diagnosis of pulmonary embolism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), Article CD010864. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010864.pub2>
6. Tripodi, A. (2011). D-dimer testing in laboratory practice. *Clinical Chemistry*, 57(9), 1256–1262. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.166249>
7. Righini, M., Van Es, J., Den Exter, P., Roy, P.-M., Verschuren, F., Ghuysen, A., Rutschmann, O. T., Sanchez, O., Jaffrelot, M., Trinh-Duc, A., Le Gall, C., Moustafa, F., Principe, A., Van Houten, A. A., Ten Wolde, M., Douma, R. A., Hazelaar, G., Erkens, P. M. G., Van Kralingen, K. W., & Le Gal, G. (2014). Age-adjusted D-dimer cutoff levels to rule out pulmonary embolism. *JAMA*, 311(11), 1117–1124. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.2135>
8. Kucher, N., Kohler, H.-P., Dornhöfer, T., Wallmann, D., & Lämmle, B. (2003). Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: A prospective diagnostic study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 1(4), 708–713. <https://doi.org/10.1046/j.1538-7836.2003.00145.x>
9. Tiralongo, F., Musmeci, L., Tamburrini, S., Sica, G., Scaglione, M., Tiralongo, M., Comune, R., Ini', C., Castiglione, D. G., & David, E. (2025). D-dimer/fibrinogen ratio and radiological severity scores in acute pulmonary embolism: Is there room

- for a new thrombus-burden marker? *Diagnostics*, 15, 2875. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15222875>
10. Yortanlı, B. Ç., & Kollu, K. (2025). The prognostic role of the D-dimer/fibrinogen ratio in predicting in-hospital mortality among sepsis patients. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*, 4, 630–636. <https://doi.org/10.18663/tjcl.1789502>
  11. Mann, K. G. (1999). Biochemistry and physiology of blood coagulation. *Thrombosis and Haemostasis*, 82(2), 165–174. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615780>
  12. Deme, D., & Telekes, A. (2017). A keresztkötött fibrin degradációs termékek (D-dimer) prognosztikai jelentősége az onkológiában. *Magyar Onkológia*, 61, 319–326. <https://repo.lib.semmelweis.hu/handle/123456789/5132>
  13. Jákó, J. (2017). A D-dimer laboratóriumi eredményeinek és klinikai értékelésének elemzése. *Orvosi Hetilap*, 158(50), 1971–1976. <https://doi.org/10.1556/650.2017.30909>
  14. Meijer, P., Haverkate, F., Kluft, C., de Moerloose, P., Verbruggen, B., & Spannagl, M. (2006). A model for the harmonisation of test results of different quantitative D-dimer methods. *Thrombosis and Haemostasis*, 95(3), 567–572. <https://doi.org/10.1160/TH05-01-0042>
  15. Palareti, G., Legnani, C., Cosmi, B., Valdré, L., Lunghi B., Bernardi, F., & Coccheri, S. (2003). 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*, 108, 313–318. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000079162.69615.2E>
  16. Pinczés, I., & Speer, G. (2009). A D-dimer-szint meghatározásának jelentősége a klinikai gyakorlatban. *LAM Tudomány*, 19(12), 761–767.
  17. Soheir, S. A. (2008). D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood*, 112(10), 4358-4367. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-06-165845>
  18. Haase, C., Joergensen, M., Ellervik, C., Joergensen, M. K., & Bathum, L. (2013). Age- and sex-dependent reference intervals for D-dimer: Evidence for a marked increase by age. *Thrombosis Research*, 132(6), 676–680. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2013.09.033>
  19. Lippi, G., Tripodi, A., Simundic, A.-M., Favaloro, E. J., & International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Working Group on D-

- dimer. (2015). International survey on D-dimer test reporting: A call for standardization. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 41(3), 287–293. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546827>
20. Vossen, A. J., Albrektson, J., Sensarma, A., Smith, M., & Wiener, R. S. (2012). Clinical usefulness of adjusted D-dimer cut-off values to exclude pulmonary embolism in a community hospital emergency department patient population. *Acta Radiologica*, 53(7), 765–768. <https://doi.org/10.1258/ar.2012.120105>
  21. Strandberg, K. (2017, June). The clinical use of a D-dimer assay. *Acute Care Testing*. <https://acutecaretesting.org/en/articles/the-clinical-use-of-a-d-dimer-assay>
  22. Nagy, Zs., Vásárhelyi, B., & Vajda, Z. (2020). Az életkorral arányos D-dimer-emelkedés és a SARS-CoV-2-fertőzött betegek eseti halálozása. *Orvosi Hetilap*, 161(41), 1739–1743. <https://doi.org/10.1556/650.2020.31998>
  23. Clinical and Laboratory Standards Institute. (2001). *Procedure for the determination of fibrinogen in plasma: Approved guideline* (2nd ed.; CLSI document H30-A2). Clinical and Laboratory Standards Institute.
  24. Kloveraite, J., Nordestgaard, B. G., Tybjaerg-Hansen, A., Benn, M. (2013). Elevated fibrinogen levels are associated with risk of pulmonary embolism, but not with deep venous thrombosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 187(3), 286–293. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1669OC>
  25. Marcianò, T., & Franchini, S. (2022). Could a D-dimer/fibrinogen ratio have a role in ruling-out venous thromboembolism? *Emergency Medicine Journal*, 39(12), 941-944. <https://doi.org/10.1136/emered-2020-210688>
  26. Falster, C., Hellfritsch, M., Gaist, D., Rasmussen, L. H., & Pottegård, A. (2023). Comparison of international guideline recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *The Lancet Haematology*, 10(11), e922–e935. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00181-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00181-3)
  27. Stals, M. A. M., Takada, T., Kraaijpoel, N., van der Hulle, T., van Es, J., den Exter, P. L., Mos, I. C. M., & Huisman, M. V. (2022). Safety and efficiency of diagnostic strategies for ruling out pulmonary embolism in clinically relevant patient subgroups: A systematic review and individual-patient data meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 175(2), 244–255. <https://doi.org/10.7326/M21-2625>
  28. Fan, B. E., Lippi, G., & Favaloro, E. J. (2024). D-dimer levels for the exclusion of pulmonary embolism: Making sense of international guideline recommendations.

- Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 22(3), 604–608.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtha.2023.12.015>
29. Bai, Y., Zheng, Y., Tang, J., Li, Y., Luo, Q., & Wang, H. (2020). D-dimer to fibrinogen ratio as a novel prognostic marker in ischemic stroke and pulmonary embolism. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 29(8), 104851.  
<https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104851>
  30. Konstantinides, S. V., Meyer, G., Becattini, C., Bueno, H., Geersing, G.-J., Harjola, V.-P., Huisman, M. V., Humbert, M., Jennings, C. S., Jiménez, D., Kucher, N., Lang, I. M., Lankeit, M., Lorusso, R., Mazzolai, L., Meneveau, N., Ni, A., Prandoni, P., Pruszczyk, P., & Zamorano, J. L. (2019). ESC guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society. *European Heart Journal*, 41(4), 543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
  31. Ludwig, E. (2021). *Infektológia*. Medicina Kiadó.
  32. Curtiaud, A., Iba, T., Anglés-Cano, E., Levi, M., & Thachil, J. (2017). Biomarkers of sepsis-induced coagulopathy: Diagnostic insights and potential therapeutic implications. *Annals of Intensive Care*, 7, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0331-2>
  33. Mori, K., Tsujita, Y., Yamane, T., & Eguchi, Y. (2022). Decreasing plasma fibrinogen levels in the intensive care unit are associated with high mortality rates in patients with sepsis-induced coagulopathy. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 28, 1–8. <https://doi.org/10.1177/10760296221101386>
  34. Scarlatescu, F., Scarlatescu, E., Thachil, J., Tomescu, D. R., & Bartos, D. (2025). The fibrinolytic system in bacterial sepsis: A comprehensive review of current assessment methods. *Journal of Clinical Medicine*, 14, 6055.  
<https://doi.org/10.3390/jcm14176055>
  35. Tsantes, A. G., Parastatidou, S., Tsantes, E. A., Bonovas, S., Tsantes, A. E., & Kopterides, P. (2023). Sepsis-induced coagulopathy: An update on pathophysiology, biomarkers, and current guidelines. *Life*, 13(2), 350.  
<https://doi.org/10.3390/life13020350>
  36. Angstwurm, M. W. A. (2009). *D-dimer testing in the treatment and monitoring of septic patients*. Acute Care Testing. <https://acutecaretesting.org/en/articles/d-dimer-testing-in-the-treatment-and-monitoring-of-septic-patients>

37. Sharma, A., Sikka, M., Gomber, S., & Sharma, S. (2018). Plasma fibrinogen and D-dimer in children with sepsis: A single-center experience. *Iranian Journal of Pathology*, 13(2), 272–275. <https://doi.org/10.30699/ijp.13.2.272>
38. Setiawan, B., Rosalina, R., Pangarsa, E. A., Santosa, D., & Suharti, C. (2020). Clinical evaluation for the role of high-sensitivity C-reactive protein in combination with D-dimer and Wells score probability test to predict the incidence of deep vein thrombosis among cancer patients. *Journal of Blood Medicine*, 11, 587–594. <https://doi.org/10.2147/JBM.S265785>
39. Bucek, R. A., Reiter, M., Quehenberger, P., & Minar, E. (2002). C-reactive protein in the diagnosis of deep vein thrombosis. *British Journal of Haematology*, 119(2), 385–389. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03886.x>
40. Willemin, W. A., Korte, W., Waser, G., & Lämmle, B. (2005). Usefulness of the D-dimer/fibrinogen ratio to predict deep venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 385–387. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01141.x>
41. Jaquen, S., Mingant, F., Lippert, E., Galinat, H., & Brest, C. (2023). Using an age- and fibrinogen-level-adjusted D-dimer cutoff significantly improves the specificity of two equivalent D-dimer assays for excluding pulmonary embolism. *Pathology – Research and Practice*, 71(4), 101188. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2023.101188>
42. Calvo-Romero, J. M. (2004). Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: A prospective diagnostic study—A rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(10), 1862–1863. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00932.x>
43. Zhou, W., Qu, C., Liu, X., & Huang, J. (2024). Diagnostic value of D-dimer to fibrinogen ratio for pulmonary embolism in postpartum women. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 24(1), 482. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06670-1>
44. Wang, C., Yu, X., Wang, T., Ding, M., & Ran, L. (2023). D-dimer/fibrinogen ratio for the prediction of deep venous thrombosis after traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*, 61(8), 447–452. <https://doi.org/10.1038/s41393-023-00905-2>
45. Abebe, E. C., Dejenie, T. A., Anley, D. T., Mengstie, M. A., Gebeyehud, N. A., Adella, G. A., Kassie, G. A., Tesfa, N. A., Gesese, M. M., Feleke, S. F., Zemene, M. A., Dessie, A. M., Bayih, W. A., Kebede, Y. S., Bant, B., Seid, M. A., Enyew, E. F., Dessie, G., Adugna, D. G., & Admasu, F. T. (2024). Diagnostic performance

- of plasma D-dimer, fibrinogen, and D-dimer to fibrinogen ratio as potential biomarkers to predict hypertension-associated acute ischemic stroke. *Heliyon*, 10(3), e27192. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27192>
46. Ragia, G., Voulgaridou, G., Tsirozis, V., Exiara, T., & Manolopoulos, V. G. (2025). Elevated troponin, D-dimers, and D-dimers/fibrinogen ratio increase mortality risk in remdesivir-treated COVID-19 patients. *Journal of Personalized Medicine*, 15, 519. <https://doi.org/10.3390/jpm15110519>
  47. Patidar, A., Chaudhary, A., Sharma, V., & Gupta, A. (2025). Predicting progressive hemorrhagic injury following traumatic brain injury by the evaluation of D-dimer/fibrinogen ratio. *Indian Journal of Neurotrauma*, 22, 69–74. <https://doi.org/10.1055/s-0044-1780494>
  48. Teurneau-Hermansson, K., Norén, E., Ede, J., Larsson, M., Björkelund, A., & Sjögren, J. (2026). Could the combination of fibrinogen and D-dimer improve risk assessment for acute type A aortic dissection in the emergency department? *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/00365513.2026.2630321>
  49. Aydın, N. N., & Aydın, M. (2025). Prognostic significance of CRP/albumin, D-dimer/albumin, D-dimer/fibrinogen ratios and triglyceride-glucose index in Crimean–Congo hemorrhagic fever: A prospective observational study. *Tropical Medicine and Infectious Disease*, 10, 287. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed10100287>
  50. Freund, Y., Cohen-Aubart, F., & Bloom, B. (2022). Acute pulmonary embolism: A review. *JAMA*, 328(13), 1336–1345. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.16815>
  51. Khan, F., Tritschler, T., Kahn, S. R., & Rodger, M. A. (2021). Venous thromboembolism. *The Lancet*, 398(10294), 64–77. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32658-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32658-1)
  52. Righini, M., Robert-Ebadi, H., & Le Gal, G. (2024). Age-adjusted and clinical probability adapted D-dimer cut-offs to rule out pulmonary embolism: A narrative review of clinical trials. *Journal of Clinical Medicine*, 13(12), 3441. <https://doi.org/10.3390/jcm13123441>
  53. Vincze, I., Czermann, R., Nagy, Zs., Kovács, M., Michael N. Neely, Farkas, R., Kocsis, I., Karvaly, G. B., & Kopitkó, Cs. (2022). *Assessment of antibiotic pharmacokinetics, molecular biomarkers and clinical status in critically ill adults*

*diagnosed with community-acquired pneumonia and receiving intravenous piperacillin/tazobactam and hydrocortisone over the first five days of intensive care: An observational study (STROBE compliant). Journal of Clinical Medicine, 11(14), Article 4140. <https://doi.org/10.3390/jcm11144140>*

## 9. Ábrajegyzék

|                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. ábra: A D-dimer képződésének folyamata. Forrás: Pinczés és Speer (2009, 763. o.).....                                                                                                                  | 6  |
| 2. ábra: A fibrinogén szerkezetének sematikus ábrája, fibrinné alakulása, valamint a natív XIII-as faktor trombin által közvetített XIIIa-vá történő átalakulása. Forrás: Mosesson (2005, 1896. o.). .... | 8  |
| 3. ábra: A fibrin összeszerelődésének, elágazásának, laterális fibrilláris asszociációjának és $\gamma$ -lánc keresztkötésének sematikus rajza. Forrás: Mosesson (2005, 1898. o.). ....                   | 9  |
| 4. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek D-dimer eredményeinek leíró statisztikája. Forrás: saját szerkesztés.....                                                                                  | 21 |
| 5. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek fibrinogén mérési eredményeinek leíró statisztikája. Forrás: saját szerkesztés.....                                                                        | 22 |
| 6. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek DFR eredményeinek leíró statisztikája. Forrás: saját szerkesztés.....                                                                                      | 23 |
| 7. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek D-dimer ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés. ....                                                                                                       | 24 |
| 8. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek DFR ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés .....                                                                                                           | 24 |
| 9. ábra: Igazolt mélyvénás trombózisos betegek D-dimer leíró statisztikája. Forrás: saját szerkesztés. ....                                                                                               | 25 |
| 10. ábra: Ig hsCRP, Ig fibrinogén lineáris regresszió, igazolt mélyvénás trombózisos betegeknél. Forrás: saját szerkesztés. ....                                                                          | 25 |
| 11. ábra: Tüdőembóliában bizonyítottan szenvedő betegek D-dimer ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés.....                                                                                               | 27 |
| 12. ábra: Tüdőembóliában bizonyítottan szenvedő betegek DFR ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés. ....                                                                                                  | 28 |
| 13. ábra: Tüdőembóliában bizonyítottan szenvedő betegek D-dimer/hsCRP hányados ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés.....                                                                                | 28 |
| 14. ábra: Szepszisben bizonyítottan szenvedő betegek D-dimer ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés. ....                                                                                                 | 30 |
| 15. ábra: Szepszisben bizonyítottan szenvedő betegek DFR ROC görbéje. Forrás: saját szerkesztés. ....                                                                                                     | 31 |

## 10. Saját publikációk jegyzéke

1.

**Nagy, Zs.** ✉; Vásárhelyi, B.; Vajda, Z. (2020). Az életkorral arányos D-dimer-emelkedés és a SARS-CoV-2-fertőzött betegek eseti halálozása, ORVOSI HETILAP 161: 41 pp. 1739-1743. DOI: [10.1556/650.2020.31998](https://doi.org/10.1556/650.2020.31998)

Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos [31666737] PMID: 33040043

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q4

**IF: 0,54**

2.

Vincze, I. ✉; Czermann, R.; **Nagy, Zs.**; Kovács, M.; Neely, M. N.; Farkas, R.; Kocsis, I.; Karvaly, G. B.; & Kopitkó, Cs. (2022). Assessment of Antibiotic Pharmacokinetics, Molecular Biomarkers and Clinical Status in Critically Ill Adults Diagnosed with Community-Acquired Pneumonia and Receiving Intravenous Piperacillin/Tazobactam and Hydrocortisone over the First Five Days of Intensive Care: An Observational Study (STROBE Compliant), JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE (2077-0383): 11 14 Paper: 4140. 16 p. DOI: [10.3390/jcm11144140](https://doi.org/10.3390/jcm11144140)

Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos [32991513] PMID: 35887904

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q1

**IF: 3,9**

3.

Karvaly, G. B. ✉; Vincze, I.; Neely, M. N.; Zátroch, I.; **Nagy, Zs.**; Kocsis, I.; & Kopitkó, Cs. (2024). Modelling Pharmacokinetics in Individual Patients Using Therapeutic Drug Monitoring and Artificial Population Quasi-Models: A Study with Piperacillin PHARMACEUTICS (1999-4923): 16 3 Paper 358. 19 p.

DOI: [10.3390/pharmaceutics16030358](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16030358)

Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos [34719320] PMID: 38543252

Scopus - Pharmaceutical Science SJR indikátor: D1

**IF: 5,5**

## **11. Köszönetnyilvánítás**

A szerző köszönetét fejezi ki témavezetőjének, szerzőtársainak, a Budapesti Uzsoki Utcai Kórház laboratóriumi dolgozóinak, az adatbányászatban szerepet vállalt Kontrolling Osztály munkatársainak, illetve a Semmelweis Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet dolgozóinak, informatikus munkatársnak. Végül, de nem utolsósorban hálával tartozom Dr. Vajda Zoltánnak, akinek szakmai hozzáértése és lelkiismeretes munkája nagyban hozzájárult, hogy ez az értekezés elkészüljön.

Reményeink szerint, egy lépéssel közelebb kerülhettünk a hazánkban is oly nagy számban megbetegedést okozó mélyvénás trombózis, tüdőembólia és szepszis minden szempontból hatékonyabb diagnosztizálásához, illetve terápiájához.