



Ehrlichiosis'li Köpeklerde D-dimer/Fibrinojen Oranı

Hasan ERDOĞAN¹✉, Serdar PAŞA¹, Kerem URAL¹, Mehmet GÜLTEKİN¹, Yasin PARLATIR¹,
Songül TOPLU¹, Canberk BALIKÇI¹

1. Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE.

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
15.03.2017	21.06.2017	25.04.2018

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:
Erdoğan H, Paşa S, Ural K, Gültekin M, Parlatır Y, Toplu S, Balıkçı C: Ehrlichiosis'li Köpeklerde D-dimer/Fibrinojen Oranı. *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 13 (1): 28-33, 2018. DOI: 10.17094/ataunivbd.298252

Öz: Tromboemboliler kanama bozuklukları ile seyreden hastalıklarda mortalite düzeylerini etkileyen önemli sorunlardan biridir. Ehrlichiosis gibi kanama bozukluğuna neden olabilen hastalıklarda derin ven trombozları ve tromboembolilerin şekillendiği bilinmekte ancak tanının konulabilmesi için ileri diyagnostik tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada, Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu köpeklerde D-dimer testi ile D-dimer/Fibrinojen oranlarının belirlenmesi amaçlandı. Bu amaçla yüksek ateş lenfadenopati ve iştahsızlık gibi klinik bulgular gösteren ve hasta başı hızlı ELISA testi Snap 4dx sonuçlarına göre Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu köpekler (n=10) ile klinik ve laboratuvar değerlendirmeleri sonucunda sağlıklı olduğu belirlenen (n=10) köpekler çalışmaya alındı. Çalışma gruplarında bulunan köpeklerden EDTA ve sitratlı kan örnekleri *V.cephalica antebrachi* üzerinden toplamda 5 ml olacak şekilde alınarak D-dimer ve Fibrinojen seviyeleri ticari test kitleri yardımı ile D-dimer/Fibrinojen oranı ise hesaplanarak elde edildi. Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu köpeklerin D-dimer (3059.0±1074.4 ng/ml) ve Fibrinojen (371.0±62.0 mg/dl) seviyelerinin ve D-dimer/Fibrinojen oranlarının (12.2±5.9) sağlıklı köpeklere göre istatistiksel olarak (P=0.011) yüksek bulundu. Sonuç olarak Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu köpeklerde D-dimer/Fibrinojen oranının ileri diyagnostik teknikler ile birleştirilerek Veteriner sahada tromboembolilerin tanınmasında yaklaşımına ışık tutabilecek biyobelirteçler arasına girebileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: D-dimer, D-dimer/Fibrinojen oranı, Ehrlichiosis, Köpek, Tromboemboli.

D-dimer / Fibrinogen Ratio in Dogs with Ehrlichiosis

Abstract: Thromboembolism is one of the important problems affecting mortality levels in diseases with bleeding disorders. It is known that deep venous thrombosis and thromboembolism are formed in diseases such as Ehrlichiosis which may cause hemorrhagic disorder but advanced diagnostic techniques are needed for a precise diagnosis. In this study, the aim was to determine D-dimer / fibrinogen ratios by D-dimer test in monoinfected dogs with Ehrlichiosis. For this purpose, dogs presenting high fever, lymphadenopathy and anorexia to those of mono-infected with Ehrlichiosis as detected by point of care rapid ELISA test Snap 4dx along within healthy ones (n=10) as determined within clinical and laboratory evaluation. Enrolled dogs in the present study were subjected to withdrawal of a total of 5 ml EDTA and citrated blood samples from *V.cephalica antebrachi* in an attempt to calculate D-dimer / Fibrinogen ratio by use of D-dimer and Fibrinogen levels as detected by commercial test kits. D-dimer (3059.0±1074.4 ng/ml) and Fibrinogen (371.0±62.0 mg/dl) levels and D-dimer / Fibrinogen ratios (12.2±5.9) of monoinfected dogs with Ehrlichiosis were found significantly elevated (P=0.011) in contrast to healthy dogs. In conclusion, it was suggested that the ratio of D-dimer/Fibrinogen in dogs with Ehrlichiosis mono-infection even combined with advanced diagnostic techniques, might become a biomarker that can shed light on the diagnostic significance of veterinary field thromboembolisms.

Keywords: D-dimer, D-dimer / Fibrinogen ratio, Ehrlichiosis, Dog, Thromboemboli.

✉Hasan ERDOĞAN

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, TÜRKİYE.
e-posta: hasan.erdogan@adu.edu.tr

*Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (ADÜ-BAP) tarafından VTF- 15049 nolu proje ile desteklenmiştir.

GİRİŞ

Arteriyel ve venöz dolaşım sistemlerinde şekillenen trombüs olguları Beşerî ve Veteriner Hekimlik alanındaki olgularda belirgin düzeyde morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (1). Veteriner sahadaki olgularda, aşırı pıhtı oluşumunun belirlenmesine yönelik olarak erken tanı prosedürlerinin yeteri kadar kullanıma elverişli değildir. Bunun yanı sıra Beşeri Hekimlik alanında kullanılan geleneksel tanı yöntemlerinin (dopler USG, kontrast anjiyografi, nükleer sintigrafi ve koagülasyonun laboratuvar testleri) hastanın klinik durumu, belirsizliği veya tromboemboli (TE) teşhisinde duyarsız kalınmasına neden olabilecek sonuçları beraberinde getirmektedir (2-4).

Akut faz reaksiyon ürünlerinden biri olan fibrinojen konsantrasyonları hemodinamik değişiklikler başta olmak üzere birçok enfeksiyon ve yetmezlik durumlarında artışla seyrederken, pulmoner embolizm gibi durumlarında koagülasyon kaskadı içerisinde azalma eğilimine girmektedir (5,6). Tromboembolilerin erken dönemde tanımlanmasına yönelik olarak insanlarda D-dimer konsantrasyonları klinik önemini ortaya koymuş önemli laboratuvar parametreleri arasında yer almaktadır (7). Benzer şekilde son yıllarda yapılan farklı çalışmalarda köpeklerde de TE' lilerin tanısında D-dimer konsantrasyonlarının önemini ortaya koymuştur (8,9). Yine Beşeri Hekimlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda D-dimer, fibrinojen oranlarının pulmoner embolili hastalarda kullanılabilirliği ile ilişkili çalışmalara da rastlanmaktadır (10)

Köpeklerde kanama bozuklukları ile seyreden hastalıklar arasında Ehrlichiosis önemli bir yere sahiptir. *Köpek Monositik Ehrlichiosis*'i farklı kene aracılıklı vektörler tarafından nakledilen riketsiyal bir hastalıktır (11,12). Karaciğer, böbrek, akciğer ve lenfoid dokular başta olmak üzere birçok organ ve sistemi etkilemesinin yanında hiperglobunemi, trombositopeni, trombositopati, vaskülitis, peteşiyel kanamalar ve epistaksis gibi klinik bulgularla seyir etmektedir (11,13). Özellikle trombositopeni, trombositopati ve kanama bozukluklarının sağaltım

uygulamalarının yanında sürekli takip edilmesi gereken belirteçler birçok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (14-18).

Köpeklerde kanama bozukluklarının ve TE hastalıklarının takibinde yaygın olarak fibrinojen ve D-dimer seviyelerinin ölçümü kullanılabilir belirteçler arasında görülmekte iken (8), trombositopeni, trombositopati ve vaskülitis gibi semptomların bulunduğu köpeklerde D-dimer/fibrinojen oranı ile ilişkili olarak literatür taramalarında herhangi bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmada, köpeklerde emboliler ile seyredebilecek hastalıklardan biri olan Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu köpeklerde D-dimer testi ile birlikte D-dimer/Fibrinojen oranlarının belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOT

Hayvan Materyali ve Çalışma Grupları

Araştırmanın hayvan materyalini Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Küçük Hayvan İç Hastalıkları kliniklerine getirilen Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu (n=10), sağlıklı (n=10) toplam 20 köpek oluşturdu. Sağlıklı kontrol grubunda bulunan köpekler kliniğimize aşı ve genel sağlık kontrollerinin (klinik, hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler) yapılması amacı ile getirilen farklı ırk ve yaşlardaki köpeklerden seçildi. Hasta grubunda bulunan Ehrlichiosis ile enfekte köpekler ise yüksek ateş, iştahsızlık, lenfadenopati gibi belirtilen hastalık yönünden şüpheli klinik bulgulara sahip köpeklerin Snap 4Dx (IDEXX Laboratories, Inc.) test sonuçlarına göre Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu köpeklerden seçildi (Etik kurul karar no: ADU-HADYK 64583101/2014/163).

Numunelerin Toplanması

Sağlıklı ya da Ehrlichiosis yönünden şüpheli klinik bulguları gösteren hayvanlardan tekniğine uygun olarak *V. Cephalyca antebrachi*' den kan örnekleri antikoagülanlı EDTA ve sitrat içeren

tüplere toplamda 5 ml olacak şekilde alındı. Ehrlichiosis' in tanısı, fibrinojen ve D-dimer seviyeleri ise örnekleme işlemlerinin akabinde zaman kaybetmeksizin gerçekleştirildi.

Laboratuvar Analizleri

Alınan EDTA' lı kan örneklerinden Snap 4Dx hızlı kromotografik test yöntemi ile Ehrlichiosis ile mono enfeksiyonlu hayvanlar belirlendi. Fibrinojen seviyeleri ticari test kitleri yardımı ile sitratlı tüplere alınan kan örneklerinden ölçüldü. Bu amaçla Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D' da mevcut Beijing Precil 4 kanallı yarı otomatik koagülometre cihazı kullanıldı. Bununla birlikte D dimer seviyeleri Wondfoo Finecare (Guangzhou, China) cihazı ile ticari test kitlerinin yardımı ile belirlendi.

Tablo 1. D-dimer/Fibrinojen oranları.

Table 1. D-dimer/Fibrinogen ratios.

Grup	D-dimer (ng/ml) ($\bar{X} \pm SE$)	Fibrinojen (mg/dl) ($\bar{X} \pm SE$)	D-dimer/Fibrinojen oranı ($\bar{X} \pm SE$)
Sağlıklı (n=10)	101.0±11.0 (90.0- 200.0)	183.2±28.8 (65.2-374.6)	0.7±0.12 (0.2-1.4)
Erlichiosis (n=10)	3059.0±1074.4 (90.0- 10000.0)	371.0±62.0 (176.10-787.60)	12.2±5.9 (0.3-56.8)
P değeri	0.015	0.000	0.011

\bar{X} : ortalama, SE: standart hata

TARTIŞMA ve SONUÇ

Arteriyel ve venöz trombozisler insanlarda sıklıkla görülen kardiyovasküler hastalıkların komplikasyonu olarak karşımıza çıkmaktadır. Arteriyel trombotik olayların büyük çoğunluğu aterosklerozis ve sekonder embolilerden kaynaklı olarak şekillenmekte iken venöz trombüsler ise distal ekstremite damarlarında veya Pulmoner Tromboembolizm (PE) ya da Derin Ven Trombozu (DVT) olarak karşımıza çıkmaktadır (19). Köpeklerde ise PE ya da DVT hakkında yapılmış bir insidans çalışması henüz bulunmamaktadır. Köpeklerde immun ilişkili hemolitik anemilerde, sepsis durumlarında, neoplazilerde ve protein kayıplarının şekillendiği nefropati durumlarında PE şekillenebileceği bildirilmektedir (20). Bununla

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 22.0 (Chicago, IL) paket programı yardımı ile Mann Whitney U testi kullanılarak gerçekleştirildi ve P<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Sağlıklı kontrol ve hasta gruplara ait ayrı ayrı D-dimer, Fibrinojen seviyeleri ile D-dimer/Fibrinojen oranları Tablo 1'de gösterildi. Ehrlichiosis ile monoenfeksiyonlu grup ile sağlıklı kontrol gruptaki hayvanların D-dimer/Fibrinojen oranının istatistiksel açıdan (P=0.011) farklılık gösterdiği belirlendi.

birlikte kanama bozukluklarına neden olabilen Leishmaniasis ve Ehrlichiosis gibi vektörler ile nakledilen hastalıklarda da DVT ve PE gibi patolojik olaylara neden olabileceği düşünülmektedir (8,18). Veteriner sahada klinik olarak tromboemboli tanısının konmasının altın standart olarak kabul edilen diyagnostik testlerin eksikliğine bağlı olarak güç olduğu görülmektedir. Özellikle Beşerî Hekimlikte hastanın ventilasyon perfüzyon durumunun yakından takip edilmesi gibi imkanların Veteriner Sahada henüz yaygın olarak kullanılmamasına bağlı olarak söz konusu tabloların klinik takibinin yapılması da güçleşmektedir. Bu çalışmada değerlendirilen köpeklerin genel klinik ve laboratuvar analizleri dışında Beşerî Hekimlikte kullanılan anjiyografi yada sintigrafi gibi ileri diyagnostik tanı metotlarından

imkanların elverişli olmaması nedeniyle yararlanılamamıştır.

Veteriner Hekimlikte, köpeklerde görülebilen farklı hastalıklarda D-dimer konsantrasyonlarının değerlendirilmesine yönelik sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada, parvoviral enteritisli 9 köpeğin 4'ünde tromboembolizm bulgularının şekillenmemiş olduğu ve ölçülebilir bir D-dimer seviyesinin de bulunmadığı (21), bir başka çalışmada ise immün ilişkili hemolitik anemisi bulunan köpeklerde D-dimer seviyelerinin yüksek seviyede bulunduğu ve çalışmada şekillenen ölümlerin çoğunun yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (22). D-dimer, pıhtı oluşumu ve fibrinolitik ile arttırılabilen çapraz bağlı bir fibrin yıkılma ürünüdür. Köpeklerde yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu, tromboembolik hastalıklar, iç kanamalar, neoplaziler, renal hastalıklar, karaciğer hastalıkları ve postoperatif dönemlerde D-dimer seviyelerinde artışın görüldüğüne dair yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (8,23).

İnsanlarda PE' in tanısının konulmasında patolojik değerlendirmelerden ziyade pulmoner anjiyografi uygulamalarının yaygın bir şekilde kullanıldığı bilinmektedir. Ancak köpeklerde yapılan çalışmaların daha çok nekropsisi uygulamaları ile gerçekleştirildiği rapor edilmektedir (25). Öncelikle bu çalışmada, intravital diyagnoz geçerli olup gerek çalışma esnasında gerekse sonrasında tüm köpekler yaşamlarına devam etmekte olduğundan tromboembolinin tanısına yönelik nekropsisi uygulamasının yanında pulmoner anjiyografi gibi ileri diyagnostik yöntemler uygulanamamıştır. Pulmoner anjiyografi işleminin henüz Veteriner sahada yaygın şekilde kullanılamaması nedeni ile bu çalışmanın kısıtlayıcı unsurları arasında yer aldığı düşünülmektedir. Benzer şekilde pulmoner embolisi olan insanlarda yapılan çalışmaların çoğunda respiratorik bulguların klinik olarak değerlendirildiği görülmektedir. Deneysel olarak köpeklerde yapılan pulmoner embolizmi çalışmalarda embolizmin şekillenmesinden 48 saat sonrasında D-dimer

konsantrasyonlarının 250 ng/ml seviyesinin altına düştüğü bildirilmektedir (25). Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu bulunan insanlarda akut hastalara göre D-dimer konsantrasyonlarının çok daha az hassasiyetinin bulunduğu (%37) da rapor edilmiştir (26). Bu çalışmada sağaltıma yanıt veren ve herhangi bir mortalite şekillenmemiş köpeklerde D-dimer seviyelerinin *Ehrlichia canis* ile monoenfeksiyonlu olanlarda ortalama 3059.0 ± 1074.4 ng/ml seviyelerinde olduğu belirlendi. D-dimer seviyelerinin bu derece farklı düzeylerde olması ve geniş dağılım göstermesinin çalışmada kullanılan köpeklerin hastalığın hangi döneminde olduğunun bilinmemesi ve enfeksiyonun şiddetine bağlı olarak değişim gösterdiği düşünülmektedir.

İnsanlarda embolizmin şekillendiği alanın D-dimer ölçümlerinin sensitivitesini etkilediği, subsegmental embolilerin geniş arterlerde şekillenen embolilere oranla daha düşük D-dimer seviyeleri ile seyir ettiği bildirilmektedir (27). Beşerî hekimlikte D-dimer fibrinojen oranlarının tromboembolilerin oluşumunun belirlenmesinde kullanılabilirliğinin ya da etkin bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağına dair çalışmalar araştırmacılar tarafından bildirilmektedir (6,10,28). Köpeklerde ve insanlarda yapılan çalışmalarda, düşük D-dimer seviyesine sahip olan hastalarda da tamamen pulmoner embolilerin oluşabileceğine yönelik bilgiler bulunmaktadır. Düşük D-dimer seviyelerine paralel olarak klinik bulgularla birlikte özellikle radyografi sonuçlarının ve kan gazı analizlerinin de birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğu belirtilmektedir (6). Veteriner Hekimlik alanında Beşerî Hekimlikte olduğu gibi diyagnostik uygulamalarının zamanla gelişmesi insanlarda olduğu gibi pulmoner embolilerin ya da tromboembolilerin tanısının konulmasındaki biyobelirteçlerin diyagnostik belirleyiciliklerini arttıracaktır (24,29). Bu çalışmada sağlıklı ve *Ehrlichiosisli* monoenfeksiyonlu köpeklerin D-dimer/fibrinojen oranları arasında da istatistiksel anlamlı değişimlerin bulunduğu belirlendi. *Ehrlichiosisli* monoenfeksiyonlu köpeklerde D-

dimer/fibrinojen oranlarına yönelik olarak elde edilen bu sonuçların bu hastalığa yönelik olarak ilk çalışma olması açısından önem arz ettiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak *Ehrlichiosis* ile monoenfeksiyonlu köpeklerde belirlenen yüksek D-dimer/fibrinojen oranının ileri diyagnostik teknikler (özellikle ekokardiyografi ve doppler USG) ile birleştirilmesi ile Veteriner sahada da tromboembolilerin tanınması anlamında yaklaşımına ışık tutabileceği ve tromboemboli ya da pulmoner embolilere bağlı görünmeyen ya da kayıt dışı kayıplarının minimize edilebileceği düşünülmektedir. Elde edilen bu sonucun köpeklerde tromboemboliye neden olabilecek farklı hastalıkların değerlendirildiği çalışmalara yön gösterebileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Tapson VF., 1997. Pulmonary embolism: New diagnostic approaches. *N Engl J Med*, 336, 1449-1451.
2. The PIOPED Investigators, 1990. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the Prospective Investigators Of Pulmonary Embolism Diagnosis (PIOPED). *JAMA*, 263, 2753-2759.
3. Bounameaux H., 1996. Biological markers of acute venous thrombosis and pulmonary embolism. In "Hypercoagulable States: Fundamental Aspects, Acquired Disorders, and Congenital Thrombophilia", Ed., MJ Seghtchian, MN Samana, SP Hecker, 1st ed., 129-137, CRC Press, New York.
4. Stein PD., Goldhaber SZ., Gottschalk A., Hull RD., 1998. Opinions regarding the diagnosis and management of venous thromboembolic disease: ACCP Consensus Committee on Pulmonary Embolism. *Chest*, 113, 499.
5. Hajsadeghi S., Kerman SR., Khojandi M., Vaferi H., Ramezani R., Jourshari NM., Pouraliakbar H., 2012. Accuracy of D-dimer:fibrinogen ratio to diagnose pulmonary thromboembolism in patients admitted to intensive care units. *Cardiovasc J Afr*, 23, 446-456.
6. Kucher N., Kohler HP., Dornhofer T., Wallmann D., Lammle B., 2003. Accuracy of D-dimer/fibrinogen ratio to predict pulmonary embolism: a prospective diagnostic study. *J Thromb Haemost*, 1, 708-713.
7. Callas DD., 1998. A blood test for the diagnosis of deep venous thrombosis or pulmonary embolism-How good is D-dimer testing? *ClinLab News*, 24, 18-19.
8. Nelson OL., Andreasen C., 2003. The utility of plasma D-dimer to identify thromboembolic disease in dogs. *J Vet Intern Med*, 17, 830-834.
9. Epstei, SE., Hopper K., Mellema MS., Johnson LR., 2013. Diagnostic Utility of D-Dimer Concentrations in Dogs with Pulmonary Embolism. *J Vet Intern Med*, 27, 1646-1649.
10. Kara H., Bayir A., Degirmenci S., Kayis SA., Akinci M., Ak A., Ozturk B., 2014. D-dimer and D-dimer/fibrinogen ratio in predicting pulmonary embolism in patients evaluated in a hospital emergency department. *Acta Clin Belg*, 69, 240-245.
11. Harru, S., Waner T., Bark H., Jongejan F., Cornelissen AW., 1999. Recent advances in determining the pathogenesis of canine monocytic ehrlichiosis. *J Clin Microbiol*, 37, 2745-2749.
12. Waner T., Strenger C., Keysary A., 2000. Comparison of a clinic-based ELISA test kit with the immunofluorescence test for the assay of *Ehrlichia canis* antibodies in dogs *J Vet Diagn Invest*, 12, 240-244.
13. De Castro MB., Machado RZ., de Aquino L., Alessi AC., Costa MT., 2004. Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. *Vet Parasitol*, 119, 73-86.
14. Woody BJ., Hoskins JD., 1991. Ehrlichial diseases of dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 21, 75-98.
15. Kodikra DS., Gunatilaka M., 1996. Occurrence of haematoma in canines affected with *Ehrlichia*

- canis. *SLVJ*, 43, 16.
16. Neer TM., 1998. Canine monocytic and granulocytic ehrlichiosis. In "Infectious Diseases of the Dog and Cat", Ed., CE Greene, 2nd ed., 139-147, Saunders, Philadelphia.
 17. Skotarczak B., 2003. Canine ehrlichiosis. *Ann Agric Environ Med*, 10, 137-141.
 18. Cortese L., Pelagalli A., Piantedosi D., Cestaro A., Di Loria A., Lombardi P., Ciaramella P., 2009. Effects of therapy on haemostasis in dogs infected with *Leishmania infantum*, *Ehrlichia canis*, or both combined. *Vet Rec*, 164, 433.
 19. Marschner CB., Wiinberg B., 2013. Diagnosis of canine thrombosis-a new approach?. In: 12th European Veterinary Emergency and Critical Care Congress, 3, Copenhagen, Denmark.
 20. Johnson LR., Lappin MR., Baker DC., 1999. Pulmonary thromboembolism in 29 dogs: 1985-1995. *J Vet Intern Med*, 13, 338-345.
 21. Otto CM., Rieser TM., Brooks MB., Russell MW., 2000. Evidence of hypercoagulability in dogs with parvoviral enteritis. *J Am Vet Med Assoc*, 217, 1500-1504.
 22. Scott-Moncrieff JC., Treadwell NG., McCullough SM., Brooks MB., 2001. Hemostatic abnormalities in dogs with primary immune-mediated hemolytic anemia. *J Am Anim Hosp Assoc*, 37, 220-227.
 23. Griffin A., Callan MB., Shofer FS., Giger U., 2003. Evaluation of canine D-dimer point-of-care test kit for use in samples obtained from dogs with disseminated intravascular coagulation, thromboembolic disease, and hemorrhage. *Am J Vet Res*, 64, 1562-1569.
 24. Ray P., Le Manach Y., Riou B., Houle TT., 2010. Statistical evaluation of a biomarker. *Anesthesiology*, 112, 1023-1040.
 25. Ben S., Ni S., Shen H., Shi YX., Huang S., Xu J., Huang J., 2007. The dynamic changes of LDH isoenzyme 3 and D-dimer following pulmonary thromboembolism in canine. *Thromb Res*, 120, 575-583.
 26. Arunthari V., Burger CD., 2009. Utility of D-dimer in the diagnosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Open Respir Med J*, 3, 85-89.
 27. De Monye W., Sanson B., MacGillavery MR., Pattynama P., Buller H., Van Den Berg-huysmans A., Huisman MV., 2002. Embolus location affects the sensitivity of a rapid quantitative D-dimer assay in the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 345-348.
 28. Alvarez-Perez FJ., Castelo-Branco M., Alvarez-Sabin J., 2011. Usefulness of measurement of fibrinogen, D-dimer, D-dimer/fibrinogen ratio, C reactive protein and erythrocyte sedimentation rate to assess the pathophysiology and mechanism of ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 986-992.
 29. Abcarian PW., Sweet JD., Watabe JT., Yoon HC., 2004. Role of a quantitative D-dimer assay in determining the need for CT angiography for acute pulmonary embolism. *Am J Roentgenol*, 182, 1377-1381.