تأثیر متغیرهای پیش از آنالیز-آنالیز و پس از آنالیز در اندازه گیری دی دایمر

● **دکتر شهروز همتی**

دکترای علوم آزمایشگاهی، رییس انجمن دکترای علوم آزمایشگاهی تشخیص طبی ایران، موسس و مسئول فنی آزمایشگاه تشخیص طبی

drhemmatilab@yahoo.com

● **دکتر مهناز آل یاسین**

دکترای علوم آزمایشگاهی، موسس و مسئول فنی آزمایشگاه تشخیص طبی

parsianmedlab@yahoo.com

❑ چکیده

دی دایمر محصول تجزیه فیبرین محلول است که از تخریب فیبرین با واسطه پلاسمین به دست می‌آید. از این‌رو دی دایمر را می‌توان به عنوان نشانگر زیستی (بیومارکر) فعال‌سازی انعقاد و فیبرینولیز در نظر گرفت و به طور معمول برای رد ترومبو آمبولی (VTE) وریدی استفاده می‌شود. دی دایمر به طور فزاینده‌ای برای ارزیابی خطر عود و کمک به تعیین مدت زمان مطلوب درمان ضد انعقاد در بیماران مبتلا به ترومبو آمبولی وریدی، برای تشخیص ترومبو آمبولی وریدی، انعقاد داخل عروقی منتشر و برای غربالگری بیماران پزشکی در معرض خطر ترومبو آمبولی وریدی استفاده می‌شود. هدف این بررسی (۱) بازنگری در تعریف دی دایمر (۲) بحث در مورد متغیرهای پیش از آنالیز مؤثر بر اندازه گیری دی دایمر (۳) بررسی و مقایسه عملکرد سنجش و برخی از متغیرهای پس از آنالیز (مانند واحدهای مختلف و کات آف های تنظیم شده با سن) و (۴) بحث در مورد استفاده از اندازه گیری دی‌دایمر در سایر بیماری‌ها است.

کلمات کلیدی: دی دایمر، ترومبوآمبولی وریدی، متغیرهای پیش از آنالیز، آنالیز، پس از آنالیز، واحد دی دایمر، واحد معادل فیبرینوژن، استاندارد سازی، هماهنگ سازی

❑ مقدمه

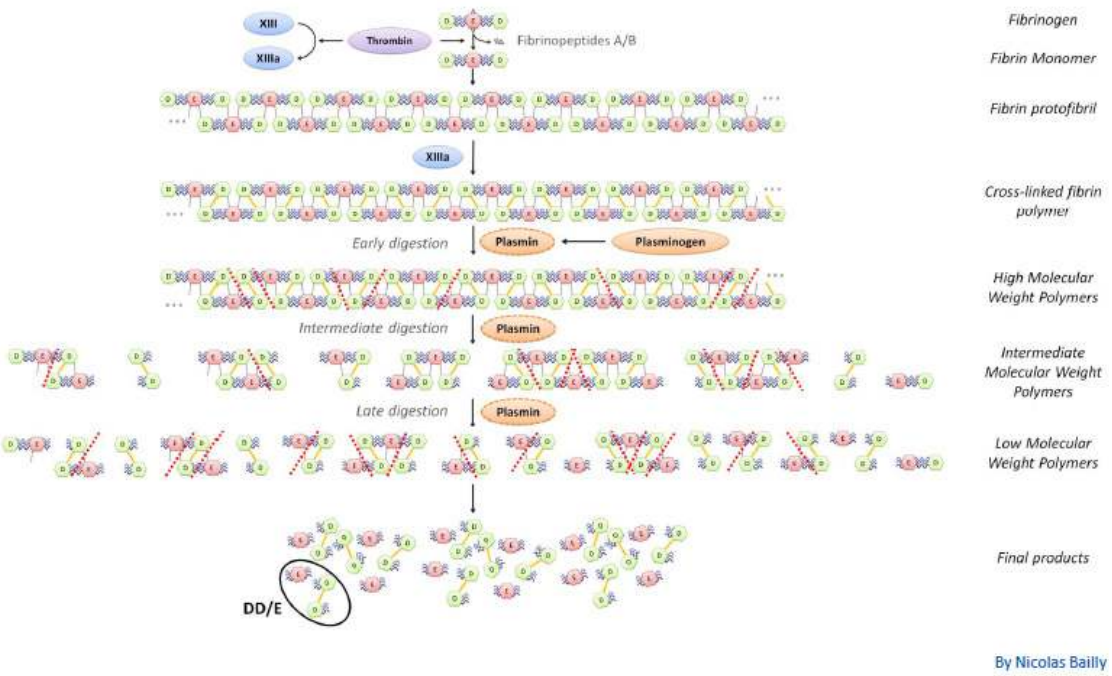
دی دایمر چیست؟

دی دایمر (D-dimer) یک اصطلاح عمومی است که به قطعات پپتیدی متعدد ناشی از تخریب فیبرین با اتصالات عرضی به واسطه پلاسمین اشاره دارد. حضور دی دایمر در خون نشان دهنده فعال شدن همزمان سیستم انعقادی و فیبرینولیز است.

اولین مرحله در تشکیل دی دایمر، تبدیل فیبرینوژن به مونومرهای فیبرین توسط ترومبین است (شکل ۱). فیبرینوژن انسانی گلیکوپروتئین محلول در پلاسما است که از سه جفت مختلف زنجیره پلی پپتیدی تشکیل شده است (Aα-,Bβ-,γ-)، که دو حوزه D خارجی را به حوزه E مرکزی متصل می‌کند. ترومبین به صورت آنزیمی دو محل پلیمریزاسیون واقع در حوزه E را شکافته و منجر به تولید مونومرهای فیبرین بسیار چسبنده و فیبرینوپپتیدهای A و B می‌شود. سپس مونومرهای فیبرین به یکدیگر متصل می‌شوند و شبکه‌ای محلول را تشکیل می‌دهند. همزمان، مجموعه بین پلیمرهای محلول فیبرین، ترومبین و فاکتور XIII پلاسما باعث شکل گیری فاکتور XIIIa می‌شود که اتصال متقابل کووالانسی پلیمر فیبرین را از طریق پیوندهای بین مولکولی تشکیل شده، بین باقی مانده‌های لیزین و گلوتامین کاتالیز می‌کند، بنابراین منجر به تولید لخته‌های نامحلول و پایدار می‌گردند. سپس، مسیر فیبرینولیتیک شروع به تخریب لخته‌های تثبیت شده از طریق فعال سازی پلاسمین می‌کند. پلاسمین از طریق تأثیر فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) بر روی پلاسمینوژن در سطح فیبرین فعال شده و فیبرین را در مکان‌های مشخص برش می زند. نتیجه این

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

واکنش محصولات تخریب فیبرین هستند که به طور متداول (FDP) تعریف می‌شـــوند و مجموعه‌ای گسترده از وزن‌های مولکولی را دارا هستند. در اولین مراحل فیبرینولیز،FDP ها بزرگ هســـتند. تجزیه مداوم قطعه D-dimer/E کمپلکس (DD/E) را ایجاد می‌کند کـــه دارای دو دامنه D با اتصالات کووالانسی اســـت. به دلیل درجات متغیر پروتئولیز با واسطه پلاسمین، نمونه‌های پلاسما حاوی مخلوطی از کمپلکس‌های فیبرین حاوی یک یا چند شکل دی دایمر بوده و وزن مولکولی آن‌هـــا از ۲۲۸ کیلو دالتون (DD/E) تا چند هزار کیلو دالتون (اولیگومرهای X) متغیر اســـت. ایـــن FDP ها می‌توانند هم از لخته فیبرین نامحلول و هـــم از پلیمرهای محلول فیبرین حاصل شوند.



شکل ۱- مکانیسم تولید دی دایمر

تجزیه فیبرینوژن و فیبرین توســـط پلاسمین توسط تعدیل کننده‌های آنزیمی متعدد (مهار کننده فیبرینولیز فعال شونده توسط ترومبین، آلفا-۲-آنتی پلاسمین و آلفا-۲-ماکروگلبولین)، که عملکرد آن‌ها محدود کردن فیبرینولیز در محل آسیب است، صورت می‌گیرد.

اصطـــلاح «قطعـــه D-dimer» در ابتدا بـــرای توصیف محصـــولات نهایی حاصل از هضم پلاســـمین (مقاوم در برابر تجزیه بیشـــتر پلاســـمین) از فاکتـــور XIIIa-لخته فیبرین متقاطع، که قطعه DD/E اســـت، اســـتفاده شد. با این حال، آنتـــی‌ژن دی دایمر واقعی که می‌تواند با روش‌های ســـنجش ایمنی فعلی تشـــخیص داده شـــود، لزوماً کمپلکس DD/E نیســـت. در حقیقـــت، اصطـــلاح دی دایمر شـــامل مخلوط گســـترده‌ای از محصولات تخریب فیبرین متقاطع با وزن‌های مولکولی متفاوت است که وزن آن‌ها احتمالاً از ۱۹۰ تا بیش از ۱۰،۰۰۰ کیلو دالتون متغیر است. قطعات D-dimer عمدتاً توسط کلیرانس کلیه و کاتابولیسم سیستم رتیکولواندوتلیال از بین می‌روند. نیمه عمر پلاسمایی دی دایمر ۸ ساعت است. در شـــرایط طبیعی فیزیولوژیـــک، حـــدود ۳-۲٪ فیبرینوژن به فیبرین تبدیل می‌شود، که بلافاصله وارد مسیر فیبرینولیتیک می‌گردنـــد. بنابراین، دی دایمر در افراد ســـالم در مقادیر کم

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

نیز قابل اندازه‌گیری اســت و با افزایش سن مقدار آن افزایش می‌یابد.

فیبرینوژنولیز و فیبرینولیز با هم متفاوت هستند. فیبرینوژنولیز منجر به تولید قطعات Y،D، X و E می‌شــود (محصولات تخریب فیبرینــوژن)، در حالــی کــه فیبرینولیز منجر بــه ایجاد قطعات پیچیده‌تری به نام الیگومرهای X می‌شود که در توالی‌های مختلف حاوی قطعات D و E هســتند. فقط پلیمرهای فیبرین که تحت پیوند عرضی عامل XIII قــرار گرفته‌اند قطعات حاوی پیوندهای کووالانســی بین دو حــوزه D مجاور (یعنــی D-dimer) تولید می‌کنند. بنابراین، دی‌دایمر (قطعه DD/E) به عنوان FDP خاص در نظر گرفته شــده و توسط بیشــتر معرف‌های آنتی بادی مورد استفاده در ارزیابی آزمایشگاهی ترومبوز شناسایی می‌گردد. در حال حاضر سنجش‌های ایمنی دی‌دایمر مورد استفاده جهت تشخیص یک اپی توپ بر روی محصولات حاصل از تخریب فاکتور XIIIa-فیبرین متقاطع ساخته می‌شوند. آنتی بادی‌های مونوکلونال به کار گرفته شــده نباید محصولات تخریب فیبرینــوژن (به عنوان مثال X،Y،D، E) را به عنوان FDP غیر متقاطع تشــخیص دهند، اما به طــور قابل پیش بینی باید بتوانند فقط اپی توپ‌های موجود در فاکتور XIIIa-قطعه متقابل دامنه فیبرین را تشخیص دهند.

مشــخص شده که شــاخص‌های آنتی ژنیک سنجش‌های دی‌دایمر بخشی از پلی پپتیدهای موجود در حوزه D است که از نظر ساختاری فقط پس از تأثیر پلاسمین و فاکتور XIIIa، روی پروتئین تغییر یافته، فعال می‌شوند. نکته قابل توجه این است که، هر آنتی بادی مونوکلونال ویژگی خاص خود را نسبت به FDP دارد.

❑ متغیرهای پیش از آنالیز

بر اساس اســتاندارد ایزو 15189: 2012 آزمایشگاه‌های پزشکی-الزامات مربوط به کیفیت و صلاحیت، مرحله پیش از آنالیز شامل فرآیندهایی است که به ترتیب زمانی از درخواست پزشک شامل معاینه، آماده سازی و شناسایی بیمار، جمع‌آوری نمونه (های) اولیه و حمل و نقل به داخل آزمایشگاه شروع شده و با شروع مرحله آنالیتیک به پایان می‌رسد.

❑ مرحله پیش از آنالیز در آزمایشگاه‌های هموستاز

بیشتر خطاهایی که در آزمایشگاه هموستاز مشاهده می‌شود مربوط به فعالیت‌های پیش از آنالیز اســت. خطاهای پیش از آنالیز فرکانســی در حدود ۷۰-۶۰٪ دارند، فرکانسی که بسیار بیشــتر از آن چیزی است که در مرحله آنالیز (به عنوان مثال ۱۵-۱۰٪) و پــس از آنالیــز (به عنوان مثــال ۲۰-۱۵٪) رخ می‌دهد. خطاهای پیش از آنالیز عمدتاً به فعالیت‌های شــدید دستی مربوط می‌شوند.

در یک مطالعه ۲ ســاله، محققین دریافتند که بیشــترین مشــکلات مرحله پیش از آنالیز مربوط به نمونه‌های دریافت نشده توسط آزمایشگاه (۴۹/۳ درصد)، همولیز (۱۹/۵ درصد)، لخته شدن (۱۴/۲ درصد) و حجم ناکافی نمونه (۱۳/۷٪) است. همچنین در این مطالعه مشخص شد که مشکلات مرحله پیش از آنالیز را می‌تــوان در ۵/۵ درصد از تمام نمونه‌های انعقادی شناسایی کرد. در یک مطالعه نشــان داده شد که نمونه‌های لخته شــده (۳۵٪) و حجم ناکافی نمونه (۱۳٪) از عمده‌ترین دلایل رد نمونه هستند. محققین دریافتند که میزان رد نمونه برای آزمایش‌های انعقــادی (۱۳/۳ درصد) از همه آزمایش‌ها بیشــتر اســت (به عنوان مثال ۲/۳ درصد برای آزمایش‌های بیوشــیمی، ۸/۹ درصد برای گازهای خون و ۹/۸ درصد برای آنالیز ادرار).

منشــأ متغیرهای مرحله پیش از آنالیز که کیفیت نمونه را مختل می‌کند را می‌توان به سه دسته اصلی تقسیم نمود:

۱- جمــع آوری نمونه (به عنوان مثال اندازه ســوزن، نوع لوله‌های جمع آوری کننده خون)

۲- تحویل نمونه به آزمایشگاه (به عنوان مثال سیستم لوله پنوماتیک (PTS)، دما)

۳- پــردازش نمونه (به عنــوان مثال ســانتریفیوژ کردن، نمونه‌های همولیز شده). ذخیره ســازی و پایداری نمونه‌ها و همچنین اثر انجماد و ذوب شدن، نیز بخشی از فرآیند مرحله پیش از آنالیز است.

نکته مهم ایــن که هر مرحله از مراحل پیــش از آنالیز در برابر خطاها آســیب پذیر است. بنابراین، پیروی از توصیه‌ها و دســتورالعمل‌های پیش از آنالیز در هر مرحله از فرآیند، برای حفظ یکپارچگی نمونه ضروری اســت. در ادامه مطلب تأثیر هر یــک از متغیرهای مرحله پیش از آنالیــز در اندازه گیری دی دایمر در آزمایشــگاه‌های هموستاز مورد بحث قرار خواهد گرفت.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

برای ارزیابی تغییرات قابل توجه در متغیرهای پیش از آنالیز، اغلب از تجزیه و تحلیل آماری اســتفاده می‌شود. عدم وجود یک ســوگیری (Bias) قابل توجه نشــان می‌دهد که متغیر پیش از آنالیز تأثیر قابل توجهی بر یک آنالیز خاص نداشــته است. بنابراین، معیار بالینی مشخصی برای ارزیابی دقیق تأثیر متغیرهای پیش از آنالیز پیشنهاد می‌شود. در مورد دی دایمر، اغلــب از یک برش یا کات آف (Cut off) ۱۰٪ قابل قبول از نظر بالینی برای ارزیابی تغییر قابل توجه مرحله پیش از آنالیز (بــه ویژه برای ارزیابی اثر مواد تداخل کننده و انجام مطالعات پایداری) استفاده شده است.

❑ متغیرهای پیــش از آنالیز که انــدازه گیری دی‌دایمر را تحت تأثیر قرار می‌دهند

جمع آوری نمونه

وسیله پروانه‌ای و اندازه سوزن (اسکالپ وین)

در حال حاضر توصیه می‌شــود از سوزن‌هایی با قطر ۱۹ تا ۲۲ گیج (G) استفاده کنید. در خونگیری باید مراقب بود تا به رگ آســیب زیادی وارد نشود. برای محدود کردن خطر ایجاد لخته، که مشخص شده است به طور بالقوه بر غلظت دی دایمر تأثیر می‌گذارد، باید از دســتکاری بیش از حد رگ با ســوزن اجتناب شود. استفاده از وسیله پروانه‌ای (سوزن کوچک متصل به بال‌های انعطاف پذیر پلاســتیکی و متصل به یک لوله قابل انعطاف) معمولاً مورد استفاده قرار نمی‌گیرد زیرا عبور خون در طول لوله ممکن است دلیلی برای افزایش تنش بوده و بنابراین به طور بالقوه باعث فعال شدن هموستاز، آسیب به گلبول قرمز (به عنوان مثال همولیز) می‌شوند؛ همچنین این وسیله گران‌تر است.

مطالعات نشــان می‌دهند که استفاده از وسایل پروانه‌ای (با ســوزن G۲۱ و طول لوله ۳۰۰ میلی متر) سو گیری (Bias) قابل توجهی در مقادیر دی دایمر اندازه گیری شده با وایداس در مقایســه با سوزن‌های مســتقیم معمولی با اندازه G ۲۱ وجود نداشــته و فعال شدن احتمالی سیستم هموستاز که در لوله دستگاه پروانه رخ می‌دهد، صرف نظر از ترکیب آن، ممکن است تأثیر ناچیزی در اندازه گیری دی دایمر داشته باشد.

روی هم رفته، اســتفاده از وســیله پروانــه‌ای، حتی با ســوزن‌هایی با اندازه کوچک، به نظر می‌رسد گزینه مناسبی برای ســوزن‌های مســتقیم اســتاندارد اســت. با این حال، خونگیری مســتقیم از طریق سرســوزن به ویژه هنگامی که سایر آزمایش‌های انعقادی نیز ممکن است درخواست شوند، ترجیح داده می‌شوند.

Recommendations	Specific data regarding D-dimer
19 to 22 G	19 to 25 G
Butterfly deviced discouraged	Tolerated*

*A discard tube is mandatory for removing air contained within the tubing, which may be associated with collection of an inadequate volume of blood

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

بنابراین، ممکن است استفاده از دستگاه‌های پروانه در افراد خاص (سالمندان، انکولوژی، اطفال یا در موارد اورژانس) مورد توجه قرار گیرد. هنگامی که خون با استفاده از سیستم جمع‌آوری پروانه‌ای (یا کاتترهای IV) جمع می‌شود، استفاده از یک لوله دور انداختنی (خونگیری دو لوله‌ای) برای از بین بردن هوای موجود در لوله، که ممکن است با جمع آوری حجم ناکافی خون همراه باشد، اجباری است.

❑ مواد موجود در لوله آزمایش

مواد غیر فعال کننده (شیشه با روکش سیلیکونی یا پلاستیک پلی پروپیلن) برای آزمایش هموستاز ترجیح داده می‌شود زیرا این لوله‌ها از شروع شدن انعقاد خون به دلیل فعال شدن ناخواسته هموستاز در لوله جمع آوری خون جلوگیری می‌کند.

چندین مطالعه برای مقایسه استفاده از مواد مختلف موجود در لوله‌های جمع آوری کننده خون، انجام شده است. در این مطالعات مشخص شد که در هنگام استفاده از لوله‌های جمع آوری کننده شیشه‌ای در مقایسه با لوله‌های پلی اتیلن ترفتالات (PET) تفاوت معنی داری در مقادیر اندازه گیری شده دی دایمر با روش الایزا وجود ندارد. همچنین استفاده از لوله‌های Vacutainer و Greiner و لوله‌های شیشه‌ای با سیترات ۳/۲٪ تفاوت چشمگیری در مقادیر دی دایمر ندارند.

بنابراین، به نظر می‌رسد کیفیت اندازه گیری دی دایمر اساساً به نوع لوله جمع آوری کننده وابسته نیست.

❑ ضد انعقاد (یا مواد افزودنی به لوله‌های جمع آوری کننده خون)

استفاده از لوله‌های جمع آوری کننده حاوی ۳/۲٪ (۱۰۹-۱۰۵ میلی مول در لیتر) ضد انعقاد سیترات سدیم بافره اکنون توسط موسسه استاندارد آزمایشگاه بالینی (CLSI) و سازمان بهداشت جهانی (WHO) برای اکثریت قریب به اتفاق آزمایش‌های هموستاز توصیه می‌شود. نسبت خون به ضد انعقاد ۹ به ۱ توصیه می‌شود زیرا ضد انعقاد سیترات سدیم فقط به صورت مایع قابل استفاده است. عدم پر شدن صحیح لوله ضد انعقاد سیترات به طور معمول باعث افزایش مدت زمان لخته شدن (PT، APTT و TT) می‌شود و ممکن است منجر به ارزیابی پایین مقادیر دی‌دایمر و فیبرینوژن گردد. بنابراین، نمونه باید از نظر کیفیت بررسی شود (به عنوان مثال لخته شدن، کم پر شدن یا پر شدن بیش از حد). همچنین خون باید آزادانه به درون لوله جریان یابد و پس از خون گیری سریعاً ظرف ۳۰ ثانیه مخلوط شود (با ۳ تا ۶ وارونگی کامل)، این کار توزیع کامل فعالیت ماده ضد انعقادی را تضمین می‌کند. نمونه‌های سرم و پلاسمای هپارینه/EDTA قابل پذیرش نیستند زیرا این مواد افزودنی به طور چشمگیری در آزمایش‌های مبتنی بر لخته تداخل می‌کنند (به عنوان مثال PT،APTT،FV، FVIII).

با این حال، چندین روش سنجش دی دایمر (از جمله آزمایش‌های POC) اجازه استفاده از پلاسمای سیتراته، هپارینه یا EDTA را می‌دهد، در حالی که سایر روش‌ها فقط خون ضد انعقاد سیترات سدیم را توصیه می‌کنند. شوتگنس و همکاران میانگین غلظت دی دایمر بالاتری را در لوله‌های جمع آوری کننده حاوی هپارین (۲۵۱۰ میکروگرم در لیتر)، در مقایسه با سیترات (۲۰۶۰ میکروگرم در لیتر) مشاهده کردند، اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. غلظت بالاتر دی دایمر در پلاسمای هپارینه احتمالاً ناشی از تأثیر عامل رقت در لوله‌های خون حاوی سیترات است. گر چه ووکوویچ و همکاران گزارش دادند که نمونه‌های هپارینه و سیتراته دارای مقادیر دی دایمر یکسان در نمونه هستند، آن‌ها استفاده از ضریب تصحیح ۰/۸۴ را توصیه می‌کنند تا تأثیر رقت ماده ضد انعقاد سیترات در نظر گرفته شود، فرآیندی که ممکن است در عمل کمی گیج کننده باشد. افزایش سایر ماتریس‌ها باید قبل از استفاده در بالین تأیید شوند، به ویژه هنگامی که تولید کننده توصیه می‌کند فقط از نمونه‌های سیتراته استفاده کنید. لیپی و همکاران یک سوگیری نسبتاً کم در مقادیر دی‌دایمر را (Immulite 2000) بین لوله‌های خون لیتیوم-هپارین و سدیم سیترات مشاهده نمودند.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

Recommendations	Specific data regarding D-dimer
- 105–109 mmol/L sodium citrate, buffered anticoagulant - Serum, heparinized/EDTA plasma samples cannot be accepted	- EDTA or heparinized plasma sample tolerated* - Serum discouraged**
Respect the required ratio of sodium citrate to whole blood (1:9)	Underestimation
Non-activating material (silicone-coated glass or polypropylene plastic)	Glass or plastic

* Dilution factor has to be taken into account

** False positive results were frequently encountered in patients under anticoagulant treatment, whilst false negative values were also seen when FDP were entrapped in the clot

مزیت اصلی اســـتفاده از ســـایر مواد ضد انعقـــاد (به عنوان مثال هپارین) امکان اندازه گیری ســـایر آنالیت ها (به عنوان مثـــال الکترولیت‌ها، تروپونین های قلبی) اســـت. با این حال، عامل رقت مخدوش کننده نتایج بوده و ممکن است به تنظیم الگوریتم‌هـــای خاص برای اصلاح داده‌ها نیاز داشـــته باشـــد. بنابراین، سایر مواد ضد انعقاد باید به صورت محلی تأیید شده یا اســـتفاده از آن‌ها برای شرایط خاص اختصاص یابد. بنابراین سدیم سیترات بافره (۳/۲٪ یا ۱۰۹-۱۰۵ میلی مول در لیتر) همچنان به عنوان ماده ضد انعقادی توصیه شده باقی می‌ماند.

قابل ذکر اســـت که دی دایمر در ابتـــدا با حذف مقدماتی فیبرینوژن در نمونه‌های ســـرمی اندازه گیری شد تا از واکنش متقاطع آن با آنتی بادی‌های پلی کلونال جلوگیری شـــود. با این حال، نتایج مثبت کاذب اغلب در بیماران تحت درمان ضد انعقادی مشاهده می‌شود، در حالی که مقادیر منفی کاذب نیز به دلیل محبوس شدن FDP ها در لخته مشاهده می‌گردد. از دست دادن فیبرینوپپتید A نیز با تخریب FDP غیر متقاطع همراه است.

❑ استفاده از تورنیکت

تورنیکت به طور متداول بـــرای جلوگیری موقت از جریان خون ورید و در نتیجه کمک به خونگیر در شناسایی و دسترسی به ورید استفاده می‌شود. معمولاً توصیه می‌شود که تورنیکت را باید به محض قرار گرفتن ســـوزن در رگ یا هنگام پر شدن اولیـــن لوله خارج کنید و هرگز نباید بیش از ۱ تا ۲ دقیقه در محل خود باقی بماند. مهم‌ترین اشکال در بستن طولانی مدت تورنیکت غلیظ شدن خون و تشکیل لخته است که ممکن است کیفیت آزمایش انعقادی را به خطر بیندازد. مشاهده شد وقتی که نمونه‌های جمع آوری شـــده پس از ۳ دقیقه استاز وریدی اندازه گیری می‌شـــوند مقادیر دی دایمر در روش وایداس به طور قابل توجهی ۱۳/۴٪ افزایش می‌یابد.

❑ تحویل نمونه به آزمایشگاه

نمونه‌هـــا باید در کمترین زمـــان ممکن (معمولاً کمتر از ۱ ســـاعت) پـــس از جمـــع آوری در دمای مناســـب (۲۲-۱۵ درجه ســـانتیگراد) به آزمایشـــگاه تحویل داده شوند. نمونه‌های خون باید به حالت عمودی تحویل داده شـــده و درپوش لوله نباید برداشته شود. انتقال لوله‌های خـــون در حالت عمودی و نه در حالت افقی، میزان تولید ریز ذرات را در شـــرایط آزمایشگاهی محدود می‌کند. اگر چه وجود مراکز خونگیری نزدیک به آزمایشـــگاه بهترین گزینه برای محدود کردن متغیرهای پیش از آنالیز است، اما بســـیاری از بیمارستان‌ها نمونه‌های خون را با سیستم

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

لوله پنوماتیک (PTS) به آزمایشگاه تحویل می‌دهند. از مزیت بـــزرگ PTS کاهش زمان چرخش کاری (TAT) اســـت، اما این سیستم‌ها باید قبل از استفاده تأیید شوند، زیرا کاهش یا افزایش ناگهانی شتاب بیش از حد نیروهای جاذبه شـــعاعی، ارتعاش و تغییرات فشار هوا ممکن است باعث فعال شدن پلاکت‌ها و همولیز شود.

Recommendations	Specific data regarding D-dimer
At ambient temperature (15-22°C)	4°C or less possible
Vertical position	Pneumatic system tube tolerated*
Usually <1 hour, no more than 4 hours	Stable at various conditions

*It is advisable that each laboratory assesses its local PTS, since the systems are rather heterogeneous in terms of length, internal diameter, maximal acceleration force and speed

برخی مطالعات نشـــان داده‌اند که تفـــاوت معنی داری بین مقادیر اندازه گیری شده با دستگاه Tina-quant در نمونه‌های تحویل داده شـــده توسط PTS (با طول ۱۰۰ متر) در مقایسه با نمونه‌های حمل شده توسط دست نشد. همچنین اختلاف معنی داری در مقادیر دی دایمر (سنجش MediRox سوئد) تحویل داده شـــده به آزمایشگاه توســـط PTS (با طول ۵۰۰ متر) در مقایســـه با آنچه در آزمایشگاه جمع آوری شده است، مشاهده نگردید.

❑ پردازش نمونه

قبل از آنالیز، نمونه‌ها باید از نظر وجود ماده افزودنی نامناسب، خطاهای شناسایی، حجم ناکافی (نسبت ۹ به ۱ رعایت نشده) و حتی وجود لخته به دقت بررسی شوند. سپس باید نمونه‌های نامناسب رد شده و نتایج آزمایش برای حفظ ایمنی بیمار اعلام نشود.

❑ سانتریفیوژ کردن

بـــه غیر از روش‌های POCT دی دایمـــر که بر روی خون کامل انجام می‌شـــود، نمونه‌ها بایـــد در دمای اتاق در ۱۵۰۰g برای حداقل ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شوند، تا پلاسما به طور قابل قبولی از اجزای ســـلولی جدا شـــود. در یک بررسی نشان داده شـــد که وقتی نمونه‌هـــا در ۴۵۰۰g به مدت ۲ دقیقه به جای ۱۵۰۰g به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شوند، هیچ تفاوتی در مقادیر دی دایمر (ســـنجش Vidas) مشـــاهده نمی‌شود. اســـتفاده از زمان ســـانتریفیوژ کوتاه‌تر در مواقع اورژانس برای کاهش TAT بسیار مفید خواهد بود. نمونه‌های خون سیتراته سانتریفوژ نشـــده را می‌توان قبل از اندازه گیری دی دایمر در دمای اتاق تا ۸ ســـاعت و در دمای ۴ درجه ســـانتیگراد تا ۲۴ ســـاعت نگهداری نمود. در یک بررسی نمونه‌های خون را در دمای ۴ درجه ســـانتیگراد ســـانتریفیوژ کرده و دی دایمر را با دو روش ســـنجش ایمنی کمی Innovance و AxSYM،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

اندازه‌گیری کرده و دریافتند که شواهدی مبنی بر سانتریفیوژ نمودن نمونه در سرما (توسط سانتریفوژ یخچالدار) برای آزمایش دی دایمر وجود ندارد.

❑ مواد مداخله گر

انواع تداخل‌های رخ داده در مرحله پیش از آنالیز آزمایش‌های انعقادی، به طور معمول به پاراپروتئینمی، زردی، لیپمی و همولیز با بیشترین مطالعه، طبقه بندی می‌شوند.

همولیز در شرایط آزمایشگاهی هنوز هم یکی از مشکلات مرحله پیش از آنالیز در آزمایشگاه‌های بالینی است، شیوع آن بین ۷۰-۳۰٪ کل نمونه‌های نامناسب است. دلایل نمونه‌های همولیز می‌تواند مربوط به بیمار یا بیماری‌ها (به عنوان مثال کم خونی همولیتیک، اختلالات متابولیکی، عوامل عفونی، انتقال خون)، فلبوتومی (به عنوان مثال گیج سوزن G، زمان تورنیکت، خونگیری با آسیب به ورید، عدم مخلوط شدید خون در لوله‌ها)، حمل و نقل نمونه (به عنوان مثال PTS، زمان حمل و نقل، واحدهای اورژانس یا واحد مراقبت‌های ویژه)، پردازش نمونه (به عنوان مثال تأخیر قبل از سانتریفیوژ، سانتریفوژ مجدد نمونه، زمان/دمای حمل و نقل) و ذخیره سازی (به عنوان مثال دما و مدت زمان نگهداری) باشد. همچنین تداخل به روش آنالیز مورد استفاده (فتومتریک، لخته شدن و سنجش ایمنی) نیز بستگی دارد. دستورالعمل CLSI H21-A5، جمع آوری، انتقال و پردازش نمونه‌های خون برای آزمایش سنجش‌های انعقادی مبتنی بر پلاسما و سنجش‌های هموستاز مولکولی، توصیه می‌کند از آزمایش نمونه‌هایی با همولیز واضح به دلیل سو گیری احتمالی در آزمایش‌های انعقادی به دلیل آزاد شدن پیش فاکتورهای انعقادی از سلول‌های آسیب دیده اجتناب شود.

تکنیک‌های مختلفی برای به دست آوردن نمونه‌های همولیز جهت بررسی تداخل استفاده می‌شود (انجماد و ذوب کردن خون کامل حاوی ضد انعقاد، لیز مکانیکی خون کامل حاوی ضد انعقاد توسط آسپیراسیون از طریق یک سوزن نازک یا یک هموژنایزر با تیغه چرخان). نمونه‌هایی با همولیزات یا محلول خالص هموگلوبین نامناسب هستند (لیز لکوسیت ها و پلاکت‌ها نیز در نظر گرفته می‌شود) و همولیز مکانیکی به دست آمده با سرنگ مجهز به یک سوزن ظریف (یعنی تجزیه سلول‌های ناشی از خونگیری آسیب زا) به روش انجماد-ذوب ترجیح داده می‌شود.

رد تمام نمونه‌های همولیز شده توسط CLSI توصیه می‌شود. اکثر نمونه‌های همولیز شده (۹۵٪) در آزمایشگاه‌های بالینی فقط خفیف همولیز دارند (هموگلوبین بدون سلول ۰/۶-۰/۳ گرم در لیتر). بنابراین، وقتی غلظت هموگلوبین فاقد سلول زیر یک حد غیر قابل تداخل باشد (یعنی کمتر از ۳ گرم در لیتر)، مقادیر دی دایمر ممکن است قابل اعتماد بوده و با خیال راحت به پزشکان گزارش شود. اجتناب از رد همه نمونه‌های همولیز شده، نمونه گیری اضافی خون را کاهش می‌دهد و ممکن است روند تصمیم گیری بالینی را کوتاه کند، در نتیجه بر میزان کار پرسنل، راحتی بیمار و هزینه‌های آن تأثیر مثبت می‌گذارد.

Recommendations	Specific data regarding D-dimer
Not analyse if visible hemolysis*,**	Cell-free hemoglobin (i.e., <3 g/L)
Icterius	Less widely discussed in the literature
Lipemia	
Paraproteinemia	

* In vitro hemolysis still represents one of the most frequent causes of preanalytical problems in clinical laboratories, with a prevalence ranging between 30-70% of all unsuitable specimens

** The majority of hemolyzed samples (±95%) from clinical laboratories are only mildly hemolytic (cell-free hemoglobin 0.3-0.6 g/L)

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

تأثیـــر لیپمی، زردی و پاراپروتئینمی در مقالات کمتر مورد بحث قرار گرفته است. به نظر می‌رسد که روش دی دایمر در Sysmex CA-7000 تحت تأثیر بیلی روبین (بیلی روبین آزاد و کونژوگه تا ۱۰۰۰ میلی گرم در لیتر، ۱۷۱۰/۴ میلی مول در لیتر) قرار نمی‌گیرد. با این حال، نتایج اشـــتباهی دی‌دایمر پس از افـــزودن غلظت زیاد بیلی روبیـــن آزاد (از ۸۰۰ میلی گرم در لیتر، ۱۳۶۸/۳ میلی مول در لیتر) در دســـتگاه StA مشاهده شد.

در مورد تداخـــل پاراپروتئینمی، موگلـــر و همکاران یک مـــورد بیمـــار مبتلا به بیماری کاســـتلمن را کـــه با افزایش ســـطح دی‌دایمر همراه است گزارش کرد و مشخص شد که گاموپاتی مونوکلونال مرتبط با بیماری کاستلمن منبع نتیجه مثبـــت کاذب دی دایمر اســـت. غلظت‌های کاذب دی دایمر ناشـــی از آنتی بادی‌های هتروفیلیک نیز در مقالات گزارش شده است. در هر زمان که ناهماهنگی‌های بالینی وجود دارد باید همیشـــه به تداخل‌های احتمالی در آزمایش دی دایمر شک داشته باشید. برای غلبه بر مشکل می‌توان از معرف‌های مسدود کننده هتروفیلی و سایر روش‌ها استفاده کرد. مقایسه با روش دیگر نیز برای نشان دادن تداخل گزینه مناسبی برای بررسی تداخل است.

❑ اثرات پایداری، ذخیره ســـازی و ســـیکل‌های یخ‌زدن و آب کردن

در حال حاضر توصیه می‌شود که نمونه‌ها بیش از ۴ ساعت قبل از آزمایش در دمای اتاق (۲۵-۱۵ درجه سانتیگراد) نگهداری نشوند. با این حال و همانطور که در زیر بحث خواهد شد، چندین مطالعه نشان داده است که دی دایمر ممکن است برای مدت طولانی‌تری پایدار باشد ولی این موضوع نگران کننده است زیرا پزشکان اغلب درخواســـت اضافه کردن آزمایش دی دایمر را به نمونه‌هایی که از بخش اورژانس برای سایر آزمایش‌ها ارسال شده است، را دارند.

اطلاعات دقیق در مورد پایداری دی دایمر در جدول ۱ نشان داده شده است. برای ارزیابی پایداری این آنالیت از نمونه‌های سیتراته شده استفاده شده اســـت. پایداری دی دایمر به طور گســـترده در پلاســـما و خون کامل مورد مطالعه قرار گرفته اســـت. به طور خلاصه، دی دایمر برای حداقل ۲۴ ساعت (در پلاســـما / خون کامل) در دمای اتـــاق (RT) یا در ۸-۲ درجه سانتیگراد با بسیاری از روش‌های مختلف سنجش ایمنی پایدار است. همچنین نمونه‌های منجمد شده ممکن است در مواقعی که به دوره‌های طولانی‌تری برای ذخیره ســـازی (مثلاً ماه‌ها یا سال‌ها) نیاز است، خصوصاً برای اهداف تحقیق مورد استفاده قرار گیرد.

Stability	Conditions	Anticoagulant	Plasma/whole blood	D-dimer assay	Subjects	Stability criteria	Reference
28h	RT	Heparin	Plasma	Tina-quant® (Roche)	17 patients	Student t-test and regression equation	[89]
28h	RT	Citrate	Plasma	Tina-quant® (Roche)	21 patients	Student t-test and regression equation	[89]
6h	RT	Citrate	Plasma	Innovance® (Siemens)	40 persons	10% deviation from baseline, regression equation and discordance at the cutoff level of 0.5 mg/L FEU	[85]
28h	RT	Citrate	Plasma	Innovance® (Siemens)*	80 patients	10% deviation from baseline, analysis of variance, regression equation, and Pearson correlation coefficient	[70]
28h	RT	Citrate	Whole blood	VIDAS® (bioMérieux)	127 patients	Spearman correlation coefficient, regression equation and discordance at the cutoff level of 500 ng/mL FEU	[79]
24h	RT	Citrate	Whole blood	Innovance® (Siemens)	44 persons	10-20% deviation from baseline, Student t-test and regression equation	[76]
28h	RT	Citrate	Whole blood	ACL-TOP® (Werfen)	26 patients	Wilcoxon's paired t-test, regression equation and bias plot	[84]
52h	RT	Citrate	Whole blood	Asserachrom® (Stago)	99 patients	Analysis of variance, 10% deviation from baseline	[75]
8h	RT	Citrate	Whole blood	ACL-TOP® (Werfen)	111 patients	Analysis of variance, Student t-test or Wilcoxon signed rank test, Bland-Altman plot and discordance at the cutoff level of 0.5 ng/mL FEU	[27]
24h	2-8°C	Citrate	Plasma	Innovance® (Siemens)	40 persons	10% deviation from baseline, regression equation and discordance at the cutoff level of 0.5 mg/L FEU	[85]
28h	4°C	Citrate	Plasma	Innovance® (Siemens)*	80 patients	10% deviation from baseline, analysis of variance, regression equation and Pearson correlation coefficient	[70]
28h	4°C	Citrate	Plasma	VIDAS® (bioMérieux)	20 patients	Wilcoxon's paired t-test, 10% deviation from baseline	[77]
24h	4°C	Citrate	Whole blood	ACL-TOP® (Werfen)	26 patients	Wilcoxon's paired t-test, regression equation and bias plot	[48]
24 months	-24 and -75°C	Citrate	Plasma	STA-Liatest® (Stago)	Plasma pool (6 patients)	Statistical change**, 5-10% deviation from baseline	[73]
2 weeks	-20°C	Citrate	Plasma	STA-Liatest® (Stago)	23 HV and 12 patients	Paired t-test, 10% deviation from baseline	[71]
36 months	-60°C (or less)	Citrate	Plasma	Innovance® (Siemens)	80 patients	10% deviation from baseline, regression equation and discordance at the cutoff level of 0.5 mg/L FEU	[85]
9 years	-30°C	Citrate	Plasma	STA-Liatest® (Stago)	40 patients	Wilcoxon's paired t-test	[76]

RT = room temperature, FEU = fibrinogen equivalent units, HV = healthy volunteers, *using the Sysmex® CA 7000 platform, **specific test not mentioned.

Favresse et al. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018, minor revision

جدول ۱-پایداری دی دایمر

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

سیکل‌های انجماد و ذوب به طور معنی داری بر غلظت دی‌دایمر اندازه گیری شده با روش‌های مختلف اندازه گیری دی‌دایمر تأثیر نمی‌گذارد.

در نتیجه در حالی که دی دایمر عمدتاً برای تشخیص اورژانس استفاده می‌شود، ذخیره سازی نمونه‌ها در آزمایشگاه‌های مرکزی در مقاصد تحقیقاتی نیز ممکن است مورد نیاز باشد. جدول ۲ خلاصه‌ای از اطلاعات در مرحله پیش از آنالیز را در مورد آزمایش دی دایمر نشان می‌دهد.

Pre-analytical variables	General recommendations in hemostasis laboratories	Specific data regarding D-dimer
Sample collection		
- Needle bore size	19-22 G	23-25 G also tolerated
- Butterfly devices	Discouraged	Tolerated
- Tube material	Non-activating material (silicone-coated glass or polypropylene plastic)	Glass or plastic
- Anticoagulant sample	Sodium citrate 3,2% (105-109 mmol/L)	Heparin and EDTA tolerated*
- Tourniquet use	Removed as soon as the needle is in the vein (max 1-2 minutes)	Longer tourniquet use (i.e., 3 min) not tolerated
Sample delivery to the laboratory	At RT (15-22°C), in vertical position, usually <1 hours	PTS tolerated
Sample processing		
- Centrifugation	At RT, 1,500 x g for at least 15 min	Faster protocol allowed (at RT, 4,500 x g for 2 min)
- Interfering substances	Do not analyze samples with hemolysis	Cell-free hemoglobin i.e., <3 g/L tolerated
Stability, storage and F/T effects	At RT (15-22°C), no more than 4 hours	At least 24h at RT or at 2-8°C or years at -60 to -80°C No impact of F/T procedure

G = gauge, RT = room temperature, PTS = pneumatic tube system, F/T = freezing/thawing, * correction factor needed (dilution).

جدول ۲- اطلاعات پیش از آنالیز در مورد آزمایش دی‌دایمر

❑ متغیرهای مرحله آنالیتیکال

سنجش‌های مختلف اندازه گیری دی دایمر

اولین نسل از روش‌های سنجش دی دایمر، که در دهه ۱۹۷۰ توسعه یافت، قادر به شناسایی فیبرینوژن و FDP با استفاده از آنتی بادی‌های پلی کلونال بود. این سنجش‌های ایمنی فقط بر روی سرم انجام می‌شدند تا از واکنش متقابل فیبرینوژن موجود در پلاسما در غلظت‌های بالا جلوگیری شود. با این حال، نتایج مثبت کاذب در بیمارانی که از داروهای ضد انعقاد استفاده می‌کنند و نتایج منفی کاذب در نمونه‌هایی که لخته ایجاد کرده و محصولات تجزیه شده در لخته محبوس می‌شوند، مشاهده می‌گردد.

از دست دادن فیبرینوپپتید A در طی آماده سازی سرم، تشخیص FDP غیر متقاطع را مختل می‌کند. اندازه گیری FDP در ابتدا با استفاده از روش‌های بر اساس تثبیت لاتکس و آگلوتیناسیون، مهار هماگلوتینین، جمع شدن استافیلوکوک، ایمونو الکتروفورز و ایمونو دیفیوژن انجام می‌شد.

روش اندازه گیری دی دایمر با معرفی آنتی بادی‌های مونوکلونال با هدف قرار دادن دامنه‌های D در اوایل دهه ۱۹۸۰ به یک دستاورد قابل توجه از ویژگی و حساسیت رسید. روش‌های سنجش ایمنی اپی توپ‌های خاصی را در دی دایمر مورد هدف قرار می‌دهند، که در هر دو بخش FDP و قطعات غیر متقاطع فیبرین وجود ندارد. در این

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

روش استفاده از پلاسما به دلیل به حداقل رساندن واکنش متقابل فیبرینوژن (یا FDP) امکان پذیر بود. از زمانی که اولین آنتی بادی مونوکلونال توسط ریلات و همکاران در سال ۱۹۸۳ (B63) توسعه یافت، بیش از ۲۰ آنتی بادی مونوکلونال بدین منظور تولید و در آزمایشگاه‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. روش‌های نسل اول عمدتاً با استفاده از روش‌های کیفی سنجش ایمنی آگلوتیناسیون لاتکس با استفاده از ریز ذرات لاتکس پوشیده شده با آنتی بادی که امکان مشاهده چشمی آگلوتیناسیون را امکان پذیر می‌ساخت، توسعه یافت.

توسعه سنجش‌های ایمنی آگلوتیناسیون لاتکس نسل دوم به صورت اتوماتیک یا دستگاهی (یا روش سنجش ایمونوتوربیدومتری تشدید شده با لاتکس) امکان اندازه گیری کمی دی دایمر را از طریق میزان تجمع ذرات لاتکس در پاسخ به دی دایمر فراهم می‌کند. پس از افزودن نمونه حاوی دی دایمر، ذرات لاتکس تجمع یافته و بنابراین از عبور نور از محلول جلوگیری می‌کنند. افزایش جذب نوری اندازه گیری شده مستقیماً با غلظت دی دایمر متناسب است. سنجش‌های کمی ایمونو توربیدومتریک تقویت شده با لاتکس سریع بوده و حساسیت قابل مقایسه با سنجش‌های (ELISA) را دارند.

سنجش‌های الایزا قبل از سنجش‌های آگلوتیناسیون لاتکس، عمدتاً برای اهداف تحقیقاتی انجام می‌شد. در این روش‌ها، آنتی بادی گیرنده آنتی ژن دی دایمر را بر روی صفحه متصل می‌کنند. پس از انکوباسیون با نمونه، یک آنتی‌بادی ثانویه دارای نشانگر آنزیمی به چاهک اضافه می‌شود و به آنتی ژن دی دایمر متصل شده و تشکیل ساندویچ را می‌دهند. پس از اضافه شدن ماده رنگزا یک واکنش رنگ سنجی ایجاد می‌شود. اگر چه روش میکروپلیت الایزا برای دی دایمر بسیار حساس هستند و مدت‌هاست که به عنوان روش مرجع در نظر گرفته می‌شوند، علی رغم آن، این روش دستی بوده، به مهارت‌های فنی نیاز داشته، وقت گیر هستند (یعنی حدود ۴-۲ ساعت) و درجه بالایی از عدم دقت آنالیتیکال را دارند.

در اواسط دهه ۱۹۹۰ بیومریو، یک روش مبتنی بر ELISA با نقطه پایانی فلورسانس (روش ایمونوفلورسانس مرتبط با آنزیم (ELFA) را به بازار عرضه کرد. این روش دارای حساسیت و ویژگی مشابه الایزا است، با این مزیت بزرگ که خودکار بوده و در نتیجه در مدت زمان کمتری (۳۰ دقیقه) نتایج دقیق‌تری را ایجاد می‌کند. روش وایداس هنوز به عنوان روش سنجش ایمنی کمی مرجع در نظر گرفته می‌شود و از نظر بالینی معتبرترین روش اندازه گیری دی دایمر است.

اخیراً، سنجش‌های ایمونومتریک کمی لومینسانس که حساسیت مشابهی را با الایزا نشان می‌دهند نیز تولید شده است. در این روش از ذرات مغناطیسی پوشیده شده با آنتی بادی‌های مونوکلونال ضد دی دایمر استفاده می‌شود. انکوباسیون آنتی بادی ضد دی دایمر با ایزولومینول یک واکنش شیمیایی ایجاد می‌کند که نور ایجاد شده مستقیماً با غلظت دی دایمر متناسب است.

دلیل اصلی تمایل به روش‌های POC دی دایمر امکان غربالگری سریع بیماران از نظر بیماری ترومبوآمبولیک است، بنابراین منجر به کاهش ازدحام در مراکز مراقبت‌های اورژانس می‌شود. اکثر آزمایش‌های POC از خون کامل استفاده می‌کنند، همگن هستند، از آنتی بادی‌های مونوکلونال استفاده می‌کنند و زمان چرخه کاری کوتاهی دارند. در روش‌های هماگلوتیناسیون، از آنتی بادی‌های دو ظرفیتی بر علیه سلول‌های قرمز خون و دی دایمر استفاده می‌شود. در صورت وجود دی دایمر در خون، آگلوتیناسیون گلبول‌های قرمز رخ می‌دهد و نتیجه به صورت کیفی قرائت می‌شود. کیت‌های تشخیصی بر اساس روش‌های ایمونوکروماتوگرافی، فلورسانس و کمی لومینسانس نیز وجود دارد. جدول ۳ مشخصات اصلی سنجش‌های دی دایمر را خلاصه می‌کند.

❑ تغییرات بین آزمایشگاهی

تنوع در بین سنجش‌ها

مطالعه مقایسه سنجش فیبرین (FACT) که در سال ۲۰۰۱ منتشر شد، ۲۳ روش کمی سنجش ایمنی تقویت شده با لاتکس، ۶ روش الایزا و ۲ روش سنجش ایمنی مبتنی بر غشا را ارزیابی کرد. نویسندگان دریافتند که میانگین مقادیر به دست آمده در ۳۹ نمونه از ۶۳۰ میکرو گرم در لیتر به ۱۳۳۵۰ میکرو گرم در لیتر (تقریباً ۲۱ برابر) تغییر کرده است، دو روش واکنش متقابل قابل توجهی نسبت به محصولات تخریب فیبرینوژن را از خود نشان می‌دهد. همچنین مشخص شد که الایزا و آزمایش ایمنی تقویت شده با لاتکس به ترتیب نسبت به فیبرین با پیوند

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

عرضی بـــا وزن مولکولی کم و فیبرین بـــا وزن مولکولی بالا واکنش بیشتری نشان می‌دهند. بر این اساس، مطالعه میجر و همکاران، بر اســـاس بررســـی ۳۵۷ آزمایشگاه با استفاده از ۷ ســـنجش دی دایمر که اغلب مورد استفاده قرار می‌گیرد، مشـــخص شـــد که در برخی از روش‌ها غلظت دی دایمر ۲۰ برابر بیشتر از سایر روش‌ها است.

	ELISA	ELFA	Unenhanced Latex agglutination assay	CLIA	Latex-enhanced immunoturbidimetric assay	POC assay
Type	Quantitative	Quantitative	Qualitative/semi-quantitative	Quantitative	Quantitative	Qualitative/quantitative
TAT	2-4h	35-40min	Rapid	25-40min	15min	2-20min
Pros	Considered as the gold standard, Sensitivity, observed independent	Considered as reference method, most validated method, sensitivity, automation, wide linear range (0-1,000 µg/mL), automated, observed independent	Rapid, inexpensive	Sensitivity, rapid, automated, observed independent	Sensitivity, automated, rapid, observed independent	Readily available, fast, higher specificity, whole blood
Cons	Highly manual, technical skills, time-consuming, not optimal linear range, moderate specificity	Moderate specificity	Moderate sensitivity, manual, observer dependent	Lack clinical validation, moderate specificity	Moderate specificity	Sensitivity, not all FDA cleared, observer dependent, manual
Example	Asserachrome® (Stago), Enzygnost® (Dade Behring)	Vidas® (bioMérieux), AxSYM® (Abbott), Stratus CS® (Dade Behring)	Dimertest latex® (IL); Fibrinosticon® (bioMérieux) ; Dade Dimertest® (Siemens)	AcuStar® (Werfen), Immulite® (Siemens)	Tina-quant® (Roche), STA-Liatest® (Stago), HemosIL HS® (Werfen) Innovance® (Dade-Behring)	SimpliRed® (Agen), Clearview Simplify® (Agen)

ELISA = Enzyme-linked immunosorbent assay, ELFA = Enzyme-linked immunofluorescence assays, CLIA = Chemiluminescent enzyme immunometric Assay, POC = Point of care.

Favresse et al. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018, minor revision

جدول ۳- مشخصات سنجش‌های دی دایمر

❑ کالیبراتور

برای به دست آوردن مواد کالیبراسیون عمدتاً از لیز کنترل شده لخته‌های فیبرین استفاده می‌شود. از این رو، تولیدکنندگان برای حفظ تنوع محصولات تخریب، باید اطمینان حاصل کنند کـــه لیز قابلیت باز تولید را داراســـت یا خیر، زیرا حساســـیت سنجش ممکن است متناســـب با مقادیر نسبی فیبرینوژن با وزن مولکولی بالا (HMWF) یا فیبرینوژن با وزن مولکولی کم (LMWF) تغییر کند. ســـنجش‌های دی‌دایمر ممکن است با معادل‌هـــای دی دایمر قطعه فیبرین خالـــص یا با توجه به مقدار فیبرینوژن مورد استفاده برای تهیه کالیبراسیون، کالیبره شوند. بنابراین واحدهای دی دایمر ممکن است با توجه به نوع کالیبراتور استفاده شده، یعنی واحدهای دی دایمر (DDU) یا واحدهای معادل فیبرینوژن (FEU) متفاوت باشد.

❑ استاندارد سازی در مقابل هماهنگ سازی
Standardization vs Harmonization

منبع اصلی ایجاد تغییرات بزرگ بین آزمایشگاهی ناهمگنی قطعات حاصل از هضم پلاســـمین فیبرین با پیوند عرضی (از LMWF تا HMWF)، استفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال نســـبت به اپی توپ‌هـــای مختلـــف دی دایمر، عـــدم وجود کنترل‌های داخلی مجاز بین المللی یا کالیبراتورها و استفاده از واحدهای مختلف و کات آف های بالینی هســـتند، بنابراین استاندارد سازی سنجش دی دایمر اگر غیر ممکن نباشد یک هدف چالش برانگیز است. از آنجا که الزامات استاندارد سازی سنجش دی دایمر برآورده نمی‌شود، روش‌های هماهنگ سازی کمتر ســـخت گیرانه، مبتنی بر اســـتفاده از مدل‌های ریاضی،

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

پیشنهاد شـــده است تا نتایج به دســـت آمده از سنجش‌های مختلف قابل مقایسه باشد.

هماهنگی سنجش‌های اندازه گیری دی دایمر ممکن است برای تشخیص و نظارت بر انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) بســـیار مفید باشد، زیرا تنوع زیاد بین سنجش‌های دی دایمر ممکن اســـت به طور مســـتقیم بر نمره DIC تأثیر گذاشته و منجر به طبقه بندی نادرســـت بیماران شود. هماهنگی نتایج دی دایمر ســـازگاری بهتری ایجاد می‌کند و محاســـبه نمرات DIC را بهبـــود می‌بخشـــد. با این حـــال، ناهمگونی ذاتی و چالش‌های هماهنگ ســـازی، شناسایی یک برش یا کات آف تشخیصی یکسان را دشوارتر و از نظر بالینی زیر سؤال می‌برد، زیرا نتایج منفی کاذب تأثیر نامطلوبی بر مدیریت بیماری دارند.

با این وجـــود، رویکردهای فوق الذکر نشـــان می‌دهند که هماهنگ سازی امکان پذیر است و باید در مقیاس بزرگ‌تری مورد توجه قرار گیرند. اخیراً، فراخوانی جهت هماهنگ سازی توســـط کمیته‌های فرعی استاندارد سازی فیبرینولیز و DIC توسط ISthH مطرح شد. استفاده از تعداد زیادی از نمونه‌های بیماران با شـــرایط مختلف بالینی ممکن است برای تولید یک ماده مرجع لیوفیلیزه حاوی غلظت‌های بالای دی-دایمر مشتق شـــده از LMWF و HMWF مفید باشـــد. برای به دست آوردن خط رگرســـیون مرجع برای روش‌های سنجش ایمنی دی دایمر می‌توان از این ماده مرجع طیف وســـیعی از مقادیر دی دایمر تولید کرد. اســـتفاده از آنتی بادی‌های مونوکلونال که تمایـــل زیادی به گونه‌های FDP بـــا وزن مولکولی کم و متوسط دارند، همراه با آنتی بادی‌های مونوکلونال که فرم‌های با وزن مولکولی بالاتر را هدف قرار می‌دهند نیز ممکن اســـت یک گزینه عملی باشد.

❑ توصیه‌هایـــی در مورد عملکرد ســـنجش‌های دی‌دایمر

به دلیل ناهمگنی ســـنجش‌های ایمنـــی دی دایمر (یعنی فرمت‌ها و آنتی بادی‌ها) و عدم استاندارد سازی/هماهنگ‌سازی، عملکرد آنالیتیکال و کلینیکال روش به کار برده شـــده در هر آزمایشگاه باید همیشه قبل از اجرا در استراتژی‌های مدیریتی برای VTE ارزیابی شود.

مقدار کات آف مورد اســـتفاده بـــرای حذف VTE باید در همان محل تأیید شـــود، همانطور که توسط کمیته استاندارد انگلیس در دســـتورالعمل‌های خون شناســـی پیشنهاد شده است، حداقل ۲۰۰ مقاله و چندین تولید کننده نیز استفاده از کات‌آف محلی را توصیه می‌کنند. با این حال، این روش ممکن است برای همه آزمایشگاه‌ها عملی نباشد. بنابراین می‌توان از کات آف پیشنهاد شده توسط سازنده استفاده کرد، به شرطی که مطالعات اعتبار ســـنجی معتبر در جای دیگری انجام شده باشـــد و هیچ گونه تغییر قابل توجهی از یک دســـته کیت به دسته دیگر پیدا نشده باشد.

بررســـی CAP نشـــان داد که ۴۸۸ آزمایشـــگاه از ۱۵۰۶ آزمایشگاه در ایالات متحده از مقادیر کات آف بالاتر از مقادیر توصیه شده در مقالات یا تولید کننده کیت استفاده می‌کنند. همچنین یک نظرسنجی در اروپا نشان داد که ۲۴٪ و ۵۵٪ از شرکت کنندگان به ترتیب از کات آف کمتر یا بیشتر از مقدار توصیه شده استفاده کرده‌اند.

سند جدید توافق ایتالیا استفاده از روش‌های ایمنی سنجی کمی را برای آزمایش پلاسمای بیماران بخش اورژانس توصیه می‌کند. همچنین توصیه شـــده اســـت که روش‌های سنجش ایمنی دی دایمر بایـــد دارای عدم دقت کمتر از ۱۰٪ نزدیک به کات آف تشـــخیصی داشـــته و دامنه اندازه گیری و خطی بودن کیت ۵۰ تا ۵۰۰۰ میلی گرم FEU در لیتر باشد. نکته مهم این که ســـنجش‌های دی دایمر نباید بـــا فیبرینوژن یا FDP واکنش نشـــان داده و ترجیحاً نباید با قطعات فیبرین و فیبرینوژن آزاد شـــده از پروتئولیز با واسطه آنزیم‌های مختلف واکنش نشان دهند.

پزشکان باید از مشخصات عملکردی روش‌های دی‌دایمری که استفاده می‌کنند آگاه باشند زیرا دی دایمر شامل مخلوطی از محصـــولات تخریب فیبرین متقاطع بـــا وزن‌های مولکولی ناهمگن اســـت. عـــلاوه بر این، آزمایشـــگاه همیشـــه باید از مقادیرکات آف های معتبر بالینی استفاده کند، زیرا این آستانه تشخیصی نقشی اساسی در تصمیم گیری بالینی دارد.

❑ متغیرهای مرحله پس از آنالیز

طبق استاندارد ISO 15189: 2012، مرحله پس از آنالیز به عنوان «فرآیندهای پس از آنالیز شامل بازبینی سیستماتیک و تفســـیر، مجوز صدور جواب، گزارش و انتقال نتایج و ذخیره

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

سازی نمونه‌های آزمایش شده» تعریف شده است.

اگر چه اکنون به وضوح مشخص شده است که بیشتر مشکلات آزمایشگاه هموستاز در مرحله پیش از آزمون (۷۰-۶۰٪) به وجود می‌آیند، مرحله پس از آزمون هنوز هم علت ایجاد درصد زیادی از خطاهای تشخیصی است (۲۰-۱۵٪) که می‌تواند ایمنی بیمار را به خطر بیندازد. در اینجا ما درباره موضوعات مرحله پس از آنالیز که مخصوص اندازه گیری دی‌دایمر هستند بحث می‌کنیم.

❑ واحدهای گزارش دی دایمر

از دیدگاه آزمایشگاهی، آزمایش دی دایمر فاقد یک واحد اندازه گیری استاندارد است. مقادیر دی دایمر به عنوان واحد جرم در حجم گزارش می‌شود. با این حال، برای توصیف جرمی دی‌دایمر نیز از دو واحد مختلف استفاده می‌شود.

(Fibrinogen Equivalent Unit) یا FEU: جرم معادل فیبرینوژن که برای تولید دی دایمر در نمونه مورد نیاز است و کالیبراتورها از تخریب لخته فیبرینوژن خالص شده توسط پلاسمین در حضور فاکتور XIII تهیه می‌شوند.

(D-Dimer Unit) یا DDU: جرم دی دایمر خالص را تعیین می‌کند و کالیبراتورها از دی دایمر خالص تهیه می‌شوند.

وزن مولکولی FEU (۳۴۰ کیلو دالتون) و DDU (۱۹۰ کیلو دالتون) بوده که در صورت ضرب در عدد ۲ ممکن است به طور متغیر مورد استفاده قرار گیرند، زیرا جرم FEU تقریباً دو برابر جرم یک DDU است. بنابراین، ۱ میکرو گرم بر لیتر دی دایمر اندازه گیری شده در DDU تقریباً برابر با ۲ میکرو گرم بر لیتر در FEU است. بسیاری از آزمایشگاه‌ها نیز به وضوح مشخص نمی‌کنند که از کدام واحد جرمی استفاده می‌کنند. بنابراین توصیه می‌گردد که علاوه بر وارد کردن واحد جرم در حجم دی دایمر در گزارش، نوع واحد جرمی نیز به دقت قید گردد. توصیه می‌شود برای هماهنگ سازی آزمایشگاه‌ها واحدها را تبدیل و نتیجه را به یکی از دو صورت زیردر جوابدهی گزارش نمایند:

250 ng DDU/mL

500 ng FEU/mL

مشکل دیگر ناشی از استفاده از حداکثر ۷ واحد اندازه گیری متفاوت برای گزارش نتایج دی دایمر است.

(به عنوان مثال ng / mL، mg / L، µg / L، µg / mL، g / L، g / mL و mg / dL). به علاوه، همین سنجش دی‌دایمر در حال حاضر در واحدهای مختلف گزارش شده است. بنابراین، حداقل ۱۴ ترکیب برای اندازه گیری دی دایمر با هم وجود دارد.

همانطور که اخیراً توسط اولسون و لیپی گزارش شده است، اکثر آزمایشگاه‌های بالینی (به ترتیب ۵۹٪ و ۶۰٪) از FEU برای اندازه گیری دی دایمر استفاده کردند، در حالی که واحد اصلی اندازه گیری mg/L بود و به دنبال آن ng/mL در هر دو نظرسنجی مورد استفاده قرار گرفته بود. واحد اندازه گیری که احتمالاً بیشتر با سیستم بین المللی (IS) مطابقت دارد «µg/L» است که در اصل همان «ng/mL» است و احتمالاً واحدی است که به بهترین وجهی با سیستم SI نزدیک است و همچنین توسط سند اجماع ایتالیا نیز توصیه می‌شود. بعضی از آزمایشگاه‌ها (۸٪ در نظرسنجی CAP) حتی از نوع واحد اندازه گیری اطلاع نداشتند.

استفاده از واحدهای مختلف (FEU یا DDU) و همچنین واحدهای اندازه گیری متفاوت برای پزشکان چالش برانگیز است و باعث سردرگمی آن‌ها شده و به طور بالقوه منجر به طبقه بندی غلط یا تشخیص غلط بیماران می‌شود. این واقعیت که ۳۳ درصد از ۱۵۰۰ آزمایشگاه ایالات متحده واحدهای دی‌دایمر خود را نسبت به موارد توصیه شده توسط سازنده کیت تغییر دادند، وضعیت را بیش از پیش پیچیده کرد. این تغییرات سردرگمی بیشتری را به مشکلات تشخیصی اضافه می‌کند، به ویژه هنگامی که آزمایشگاه‌های همسایه از واحدهای دیگر استفاده می‌کنند. آزمایشگاه‌های بالینی باید هر گونه تغییر در واحدهای اندازه گیری دی دایمر را به موقع با همکاران پزشک در میان بگذارند. حتی مهم‌تر از آن، دستیابی به توافق جهانی در مورد یک واحد اندازه گیری یکنواخت نیاز قانع کننده‌ای برای دستیابی به هماهنگ سازی سنجش‌های ایمنی دی‌دایمر است.

بنابراین همانطور که ملاحظه می‌شود در دو سطح احتمال گزارش نادرست وجود دارد.

در سطح اول استفاده از واحدهای توصیفی جرم است که همانطور که گفته شد FEU دو برابر DDU است.

در سطح دوم استفاده از واحدهای جرمی متفاوت است. مثلاً

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

استفاده از واحدهای µg/L و mg/L که گرچه از نظر مقداری معدل هم هستند ولی از نظر نوشتاری واحد اول ۱۰۰۰ برابر واحد دوم است. بنابراین این اختلاف ۱۰۰۰ برابری در سطح دوم در ترکیب با اختلاف دو برابری در سطح اول موجب ایجاد یک خطای ۲۰۰۰ برابری در مقادیر گزارش شده می‌گردد. بنابراین عدم ثبت واحدهای توصیفی موجب می‌شود که شاهد تفاوت‌های بین آزمایشگاهی در مقادیر دی دایمر باشیم.

مثال زیر شاید روشن کننده مطلب باشد.

500 µg FEU/L=0.25 mg DDU/L

که گر چه مقادیر گزارش شده یکسان هستند ولی از نظر عددی اولی ۲۰۰۰ برابر دومی است.

❑ کات آف ویژه سن

مقادیر دی دایمر معمولاً به موازات افزایش سن افزایش می‌یابد، بنابراین منجر به افزایش نسبت زیادی از بیماران مسن با سطح دی دایمر بالاتر از حد معمول 500 µg FEU/L می‌شود

استفاده از کات آف های متناسب با سن (age- adjusted cutoffs ng FEU/mL=(age in year)x10) اکنون به طور جهانی برای گزارش نتایج آزمایش دی‌دایمر توصیه می‌شود. بدین ترتیب که اگر مقدار کمتر از 500 ng FEU/mL در افراد زیر ۵۰ سال نرمال در نظر گرفته می‌شود، در یک فرد ۷۰ ساله محدوده مرجع بایستی 700 ng FEU/mL در نظر گرفته شود. استفاده از این کات‌آف‌ها باعث افزایش قابل توجه ارزش اخباری مثبت (PPV) می‌شود بدون این که به میزان قابل توجهی به ارزش اخباری منفی (NPV) خدشه وارد کند و در نهایت سودمندی بالینی اندازه گیری دی دایمر را در بیماران مسن (به عنوان مثال ۵۰ سال یا بیشتر) با احتمال بالینی پایین بهبود می‌بخشد. تجزیه و تحلیل جمعیت‌های مختلف با سنجش ایمنی مختلف حداقل تا حدی ممکن است چنین اختلافاتی را توضیح دهد. این مسئله بر این موضوع تاکید می‌کند که نتایج به دست آمده از روش‌های دی دایمر را نمی‌توان از یک آزمایش به آزمایش دیگر تعمیم داد.

با این حال، یک نظر سنجی بین المللی در مورد گزارش نتایج آزمون دی دایمر نشان داد که توصیه‌های منتشر شده در مورد استفاده از کات آف های متناسب با سن به طور گسترده‌ای اجرا نشده است (یعنی کمتر از ۱۰٪ آزمایشگاه‌های بالینی این روش را اجرا کرده‌اند).

همراه با ۱۴ ترکیب واحد دی دایمر، استفاده از برش‌های تنظیم شده برای سن تصمیم گیری بالینی را بیشتر پیچیده می کند. تقریبا ۲۸ احتمال مختلف برای گزارش نتایج آزمون D-dimer وجود دارد. برای یکسان سازی گزارش نتایج آزمون دی دایمر، تلاش‌های جهانی لازم است تا زمینه برای اجرای گسترده از قطع‌های تنظیم شده با سن فراهم شود. قطع‌های ویژه‌ای که برای زنان باردار و کودکان استفاده می‌شود نیز پیشنهاد شده است. با این حال، همان طور که دی‌دایمر از نظر فیزیولوژیکی در طول بارداری افزایش می‌یابد، شناسایی آستانه تشخیص دقیق دی دایمر چالش برانگیز خواهد بود. اخیراً مطالعه نشانگرهای تشخیصی PE در بارداری (DiPEP) نشان داده است که هیچ نشانگر زیستی کارایی تشخیصی برای تشخیص VTE در بارداری یا در دوران پس از بارداری را ندارد.

لازم به ذکر است که در کات آف تنظیم شده با سن به این نکته توجه داشته باشیم که ضریب سن به واحد جرمی و واحد توصیفی جرم بستگی دارد و یک ضریب ثابت نیست مثال:

ng FEU/mLx10
ng DDU/mLx5
mg FEU/Lx0.01

❑ زمان چرخه کاری

زمان چرخه کاری (TAT) جنبه اساسی در گزارش دی‌دایمر است زیرا این تست بیشتر در شرایط بالینی اورژانس مورد استفاده قرار می‌گیرد. سند اجماع ایتالیا اخیراً زمان چرخه کاری کمتر از یک ساعت را توصیه کرده است که برای مدیریت اکثریت قریب به اتفاق درخواست‌های اورژانسی دی‌دایمر مناسب به نظر می‌رسد.

استفاده از روش‌های ایمنی دی دایمر با دامنه خطی گسترده (یعنی حداکثر ۵۰۰۰ میلی گرم در لیتر) بدون ایجاد رقت‌های اضافی همراه با استفاده از فرآیندهای سانتریفوژ سریع‌تر و آزمایش‌های قابل اعتماد بر بالین روش‌های ارزشمندی هستند. روش‌های الایزای دستی زمان چرخه کاری توصیه شده را

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]

برآورده نمی‌کنند، در حالی که روش‌های جدید آزمایشگاهی دی دایمر، بـــا زمان آنالیز بین ۴۰-۱۵ دقیقه، به احتمال زیاد معیار یک ساعت را برآورده می‌کنند (جدول ۳).

قابل ذکر است که به دلیل نیمه عمر ۸-۶ ساعته دی دایمر، تکرار آزمایش در این بازه زمانی اساس بالینی ندارد.

❑ موارد افزایش کاذب دی دایمر:

۱- حضـــور آنتی بـــادی هتروفیـــل، فاکتـــور روماتوئید و پاراپروتئینمی در نمونه

۲- هماتوکریت بیمار بیش از ۵۵٪ باشد. به علت اثر ترقیقی سیترات در حجم پلاسما.

۳- تأثیر نمونه‌های لیپمیک وایکتریک در سیستم‌هایی که بر اساس فتومتری کار می‌کنند.

۴- عدم پرشـــدن لوله‌های جمع آوری کننده خون (عامل رقت)

۵- بستن تورنیکت به مدت بیش از ۳ دقیقه

۶- بیماری‌های کبدی، بدخیمی‌ها، تروما، جراحی، بارداری و افزایش سن.

❑ موارد کاهش کاذب دی دایمر:

۱- نمونه برداری زود هنگام پس از تشکیل ترومبوز

۲- نمونـــه برداری دیـــر هنگام (چند روز پس از تشـــکیل ترومبوز)

۳- بیمارانی که تحت درمان با داروهای ضد انعقاد هستند. ریواروکسابان و ابیگاترون سطح دی دایمر را کاهش می‌دهند.

۴- استاتین ها موجب کاهش ملایم دی دایمر می‌گردند.

نظر به اینکه مقادیرکمتر از 500 µg FEU/L طبیعی در نظر گرفته می‌شود، در این موارد بهتر است به جای استفاده از اصطلاح کاهـــش کاذب (false decrease) دی‌دایمر از اصطلاح نرمال کاذب (False Normal) استفاده شود. زیرا دی دایمر نرمـــال معتبرترین و مطمئن‌ترین آزمایش جهت شناسایی افراد با ریسک پایین ترومبوز محسوب می‌شود.

References:

1- Favresse J, Lippi G, Roy P-M, et al. D-dimer: preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications. Crit Rev Clin Lab Sci. 2018;55:548-577.

2- Linkins L-A, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. Int J Lab Hematol. 2017;39(Suppl 1):98–103. doi:10.1111/ijlh.12665.

[Downloaded from labdiagnosis.ir on 2026-10-17]