

به نام خدا

موضوع کنفرانس: مروری بر تست FDP و D-Dimer

تهیه کننده: حسین یاری پور

#### مقدمه

موضوعی که امروز در مورد آن بحث خواهیم کرد در مورد FDPها و به طور خاص D-Dimers می باشد، البته قبل از وارد شدن به اصل موضوع نیاز است که مقدمه ای در مورد سیستم انعقاد خون و نحوه ی فعالیت آن در بدن داشته باشیم چرا که فهم و درک اصل موضوع را برایمان راحتتر خواهد کرد .

سیستم انعقاد خون یا Coagulation در بدن، شامل زنجیره ای از واکنش های پیچیده است که به عوامل و فاکتورهای مختلفی وابسته است. این سیستم باعث لخته شدن خون در موارد آسیب بافتی و پارگی عروق می شود این وظیفه را از دو مسیر داخلی و خارجی و یک مسیر مشترک که تلفیقی از این دو مسیر می باشد، در نهایت باعث تبدیل فیبرینوژن محلول به رشته های فیبرین می شود

مکانیسم عمومی انعقاد به این صورت است که در سه مرحله انجام می شود:

1- مجموعه واکنش های شیمیایی پی در پی که در واکنش به پارگی عروق یا آسیب بافتی، در نهایت باعث فعال شدن فعال کننده ی پروترومبین می شود.

2- ماده ی فعال کننده ی پروترومبین باعث تبدیل پروترومبین به ترومبین می شود( در حضور یون  $Ca^{2+}$  )

3- ترومبین به عنوان یک آنزیم عمل کرده و فیبرینوژن را به فیبرین تبدیل می کند که این رشته های فیبرینی پلاکت ها، گویچه های قرمز و پلاسما را درون خود به دام انداخته و تشکیل لخته می دهد.

نکته ی حایز اهمیت و سوالی ممکن است در ذهن شما پیش آید این است که، اگر پروتئین های مسئول انعقاد خون مانند پروترومبین همواره در پلاسمای خون حضور دارند، پس چرا خون حالت سیال خود را حفظ کرده و به طور طبیعی در حال گردش است و منعقد نمی شود؟

این صحیح است که این پروتئین ها به همراه پلاکت ها در خون حضور دارند، اما در حالت غیرفعال خود هستند و تا زمانی که سیستم انعقاد خون که به عنوان عامل محرک می باشد شروع به فعالیت نکند در حالت غیرفعال خود باقی می ماند.

این خلاصه از نظرتان گذشت تا بدانیم لخته چگونه تشکیل می شود؛ اما اصل بحث امروز ما در مورد این است که لخته ای که در بدن برای جلوگیری از خونریزی تشکیل شده مسلماً باید بعد از مدتی از بین برود اما چگونه؟

از وظایف مهم سیستم انعقادی میتوان به هموستاز اشاره نمود. در واقع این سیستم در هنگام جراحت با فعال کردن ابشار انعقادی باعث تشکیل لخته شده و از طرفی با فعال کردن فاکتورهای ضد انعقاد مانند آنتی ترومبین و پروتئین C, S مانع از تشکیل بی رویه لخته میشود. ماحصل فعالیت سیستم انعقادی در اثر فعال کردن ابشار انعقادی تشکیل فیبرین و شبکه فیبرینی در محل جراحت میباشد که این شبکه بعد از بهبود محل آسیب دیده توسط پروتئین پلاسمین شکسته شده و از بدن حذف میگردد. حاصل عمل پلاسمین روی لخته فیبرین تولید قطعات کوچکی تحت عنوان کلی FDP یا محصولات تولید شده از تخریب فیبرین میباشد که از جمله این محصولات میتوان به D-Dimer اشاره نمود. پلاسمین یک آنزیم فیبرینولیتیک بوده که روی فیبرین اثر گذاشته و با عمل فیبرینولیزی خود باعث شکست پیوند بین واحدهای E و D فیبرین شده و ایجاد D-Dimer و سایر FDP را میکند.

به طور خلاصه، فیبرینولیز با واسطه پلاسمین صورت می گیرد، که لخته های فیبرین را به D-Dimer و محصولات تخریب فیبرین (FDP) تجزیه می کند. پلاسمین همچنین قادر است تا فیبرینوژن دست نخورده را تخریب و محصولات تخریب فیبرینوژن را به وجود آورد که این ها نیز در کاوش FDP ردیابی می شوند.

### ساختمان و متابولیسم

عمل پروتئولیتیک پلاسمین بروی فیبرین یا فیبرینوژن منجر به تشکیل گروهی از اجزای پپتیدی می شود که Fibrin Degradation Product ( FDP ) نامیده می شود. انهدام فیبرین مراحل پیاپی بوده و اندازه مولکول تشکیل شده بسته به مدت عمل پلاسمین متفاوت خواهد بود.

FDP در جریان خون توسط مکانیسم کلیرانس در کبد و کلیه و RE خارج می شود، قابل ذکر است که FDP و کمپلکس های مربوط به آن عموماً مهارکننده انعقاد می باشند، بنابراین افزایش آن در خون سبب اختلال هموستاز و بطور قطع عامل مهم خونریزی در انعقاد خون داخل عروقی و فیبرینولیز خواهد بود.

D-Dimer و FDP، هر دوی این ها مولکول های حاوی فیبرین هستند که می توان آنها را در خون اندازه گیری کرد اما بین آنها یک تفاوت اساسی و مهم وجود دارد که از نظرتان خواهد گذشت.

زمانیکه لخته ی موجود در خون در حال تخریب می باشد، ماده ای بنام پلاسمین به پلاگ فیبرینی حمله می کند و به مولکول های کوچک بنام FDP تبدیل می کند که در خون قابل ردیابی و اندازه گیری است. اگر شما می خواهید بدانید یک فرد ترومبوز دارد

یا خیر با اندازه گیری این ماده در خون و در صورت بالا بودن آن احتمالاً به این نتیجه خواهید رسید که بیمار در جایی از بدن خود ترومبوز کرده است.

اما این تست ( FDP ) دو مشکل اساسی دارد:

اول آنکه این تست بسیار بسیار حساس است که حتی لخته های کوچک و نرمال هم باعث می شود این تست مثبت شود و مشکل دوم این تست این است که FDPها از فیبرینوژن محلول در خون هم ممکن است ساخته شود ( نه فقط از لخته) بنابراین با وجود FDP در بدن قاطعانه نمی توان گفت که جایی از بدن ترومبوز کرده است.

D-Dimer ها هم از تخریب فیبرین ها بوجود می آیند اما تفاوتی که با FDP ها دارند در این است که، D-Dimer ها دارای پیوستگی عرضی کوچکی هستند. زمانیکه فیبرین توسط فاکتور سبزه در حال ساخت لخته می باشد پیوستگی های عرضی بین مولکول های فیبرین به وجود می آید. در صورتیکه پلاسمین روی رشته های فیبرینی اثر کند بعضی از FDPها شامل آن پیوستگی های عرضی می باشند که این مولکول ها شامل یک E و دو D هستند که بنام D-Dimer مشهورند.

### شرح آزمایش

قطعه D-dimer فعالیت ترومبین و پلاسمین را ارزیابی می کند، بنابراین این آزمون روشی ساده برای تشخیص وقوع DIC می باشد. نتایج مثبت این تست با نتیجه مثبت FDP هماهنگی دارد. اندازه گیری D-dimer اختصاصی تر از FDP است اما از حساسیت کمتری برخوردار می باشد. تست D-Dimer بر خلاف تست FDP که لیز فیبرین و فیبرینوژن را تشخیص میدهد فقط قادر به کشف لخته فیبرینی می باشد.

بنابراین این تست برای اجزای حاصل از تخریب فیبرین اختصاصی است، اما برای فیبرینوژن کاربردی ندارد. لازم به ذکر است که مقادیر D-dimer در پلاسمای طبیعی قابل اندازه گیری نمی باشد.

D-Dimer در حالت طبیعی در بدن غیر قابل ردیابی میباشد، ولی در مواردی، اندازه گیری D-Dimer افزایش در مقدار این محصول را نشان داده، و از نظر بالینی مهم محسوب میشود. از این رو تست اندازه گیری D-Dimer به عنوان یکی از تستهای مهم آزمایشگاهی در آمده است. همانطور که ذکر شد این تست در واقع ماده ای را اندازه گیری می کند که هنگام تخریب لخته ی خونی آزاد می شود. این تست به تنهایی نمی تواند انعقاد داخل عروقی را تایید کند و به همراه سایر تست ها به پزشک کمک می کند تا مشکلات حاصل از انعقاد بی رویه خون را تشخیص داده تا درمان مناسبی را اتخاذ کند.

## موارد درخواست تست D-Dimer

### 1- ترومبوز در سیاهرگهای عمیق بدن ( Deep Vein Thrombosis )

در این حالت لخته های کوچکی بدون جراحی خاصی به عروق، در سیاهرگهای نواحی عمیق بدن مثل پا تشکیل شده و باعث بروز علائمی مانند درد و تورم در پا و آسیب به بافتهای مجاور میگردد. از طرفی گاهی این لخته ها حرکت کرده و به قسمتهای مختلف بدن وارد میشوند و علائم خاص محل را ایجاد میکنند از جمله در ریه ها ایجاد امبولی ریوی، در قلب باعث گرفتاری ماهیچه های قلب و در مغز باعث عوارض مغزی مانند سکته مغزی میکند.

### 2- آمبولی ریوی (Pulmonary Embolism)

در این حالت همانطور که قبلا ذکر شد لخته به ریه ها آمده و ایجاد مشکلات تنفسی و درد در قفسه سینه میکند. آمبولی ریه انسداد ناگهانی در عروق ریه است علت آن معمولا یک لخته خون در پا به نام ترومبوز ورید عمقی است که این لخته می شکند و از طریق جریان خون به ریه ها سفر می کند آمبولی ریه یک بیماری جدی است که می تواند سبب آسیب دائمی به ریه شود، سطوح پایین اکسیژن در خون و آسیب به ارگان های دیگر بدن در اثر نرسیدن اکسیژن کافی به آن علت خطرناک بودن این بیماری می باشد. در اغلب موارد، لخته های خون کوچک هستند و مرگبار نیستند اما آنها می توانند به ریه ها آسیب برسانند.

### 3- انعقاد منتشره داخل عروقی یا DIC (Disseminated Intravascular Coagulation)

این حالت به دنبال جراحی ها، عفونتهای سپتیک، سوختگی و یا در زنان باردار بعد از زایمان اتفاق می افتد که در این بیماری فاکتورهای انعقادی مرتب مصرف شده و باعث ایجاد لخته های ریز در کل بدن میشود و از طرفی عمل سیستم فیبرینولیتیک نیز فعال شده و باعث لیز لخته میشود که این افراد شدیداً مستعد خونریزی میباشند. در این افراد به دنبال بروز علائمی مانند تهوع، تشنج، خونریزی، درد شدید شکمی و ماهیچه ها و الیگوری تست D-Dimer همراه با تست PT, PTT و اندازه گیری میزان فیبرینوژن و شمارش پلاکتی درخواست میشود.

به طور کلی میتوان گفت که D-Dimer در نارسائی کبد، کلیه و قلب، آسیب های مازور و جراحی، درمان با عوامل ترومبولیتیک و عفونت های نظیر پنومونی افزایش می یابد. در مشکلات ترومبولیتیک همانند ترومبوز ورید عمقی، امبولی ریوی، کم خونی داسی شکل و.....افزایش می یابد.

D-dimers و FDP بخشی از پانل تست های درخواستی برای تشخیص DIC هستند. در DIC هم ترومبین و هم پلاسمین تولید می شوند که سبب بالارفتن D-dimers و FDP خواهند شد. در صورتی که از یک روش خیلی حساس استفاده شود، D-dimers به تشخیص ترومبوز ورید عمقی (DVT) و آمبولی ریوی (PE) کمک خواهد کرد. در صورتی که تست در یک بیمار مشکوک به DVT یا آمبولی ریه مثبت شود پزشک معالج اقدام به انجام تست های تشخیصی بیشتری برای DVT یا PE می کند

ولی در صورتی که منفی شود بر اساس وضعیت بالینی و حساسیت کاوش **D-dimers** احتمال **DVT** یا **PE** کمتر مطرح می شود و ممکن است تست های تشخیصی بیشتری درخواست نشود. ویژگی **D-dimers** در بیماران بستری نسبت به بیماران سرپایی کمتر است. از سطوح **D-dimers** برای ارزیابی خطر عود ترومبو آمبولی وریدی استفاده می شود. مونیتورینگ درمان ترومبولیتیک به طور معمول مورد نیاز می باشد. به هر حال اگر احتیاج به این کار باشد، **D-dimers** و **FDP** یکی از چندین تستی هستند که جهت تایید وقوع ترومبولیز (فیبرینولیز) می توان انجام داد. **D-dimers** و **FDP** باید به دنبال درمان ترومبولیتیک افزایش پیدا کنند.

هرگاه که سیستم های انعقاد و فیبرینولیتیک فعال باشند، **D-dimers** و **FDP** می توانند افزایش یابند. این حالت در شرایط گوناگونی اتفاق می افتد و در نتیجه این تست ها برای هیچ تشخیصی اختصاصی نخواهند بود. **D-dimers** و **FDP** در حاملگی نیز به طور خفیفی افزایش می یابند. حتی با استفاده از روش هایی مانند الایزا هم در بیمار مبتلا به **DVT** یا **PE** ممکن است **D-dimers** منفی شود.

#### متدولوژی

مناسب ترین روش در اندازه گیری **D-Dimer** روش الایزا و آگلوتیناسیون میباشد که در این روش با استفاده از آنتی بادی منوکلونال ضد این ماده به ردیابی آن میپردازند. کاوش های الایزا: کاوش های کمی الایزا برای **D-dimers** و **FDP** یا محصولات تجزیه فیبرینوژن در دسترس هستند. لاتکس آگلوتیناسیون: پلاسماهای بیمار با پارتیکل های لاتکس که با آنتی بادی های منوکلونال **anti-FDP** پوشیده شده اند مخلوط می شود. اگر **FDP** در پلاسماهای بیمار وجود داشته باشد پارتیکل های لاتکس آگلوتینه می شوند چرا که **FDP** به آنتی بادی های روی پارتیکل ها متصل می شود. این کلامپ های آگلوتینه شده بزرگ، به صورت چشمی توسط تکنولوژیست ردیابی می شوند. رقت های مختلف پلاسماهای بیمار را می توان آزمایش کرد تا یک تیتري از **FDP** تخمین زد. سایر روش ها: کاوش نیمه کمی آگلوتیناسیون گلبول قرمز خون جهت **D-dimers** که می توان بر روی خون کامل انجام داد.

نمونه ای که برای آزمایش استفاده میشود خون سیاهرگی با ضدانعقاد سدیم سیترات می باشد. این آزمایش ها معمولاً برای بیماران بستری درخواست می شود و نمونه گیری در بیمارستان انجام شده و برای انجام آزمایش به آزمایشگاه ارسال می گردد.

این تست دارای حساسیت حدود 95٪ و اختصاصیت حدود 50٪ میباشد بنابراین این تست به تنهایی ملاک تشخیص ناهنجاری های سیستم انعقادی نمیشود و همراه با سایر تستها و علائم بالینی میتوان به تشخیص رسید.

موارد مثبت کاذب

در جراحی، بارداری، تروما، عفونتها و التهابات شدید، ارتريت روماتوئيد شديد، بدخيمي، افزايش تومور ماركر CA125 در كانسر تخمدان و بيماري هاي كبدي مقادير اين تست بدون ارتباط با وجود ترومبوز افزايش دارد.

#### موارد منفي كاذب

در صورتيكه بر حسب اتفاق نمونه گيري در فاصله بسيار كمي بعد از تشكيل لخته در بدن انجام شده باشد اين تست منفي ميباشد. تاخير زياد در انجام تست نيز باعث بروز منفي كاذب ميگردد.

#### اطلاعات تكميلي

D-dimers يك FDP اختصاصي است كه فقط از يك تخريب فيبرين توسط پلاسمين تشكيل مي شود و تخريب فيبرينوژن دست نخورده توسط پلاسمين آن را به وجود نمي آورد. بنابر اين وجود D-dimers علامت اين است كه فيبرين تشكيل و بعد تخريب شده است. در مقايسه با آن، يك كاوش مثبت FDP نشان دهنده اين است كه فيبرين و يا فيبرينوژن توسط پلاسمين تخريب شده اند چرا كه كاوش FDP محصولات تخريب فيبرين از جمله D-dimers و محصولات تخريب فيبرينوژن را رد يابي مي نمايد.

پايان

1395/آذر/24