خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۷ شماره ۴ زمستان ۹۹ (۳۳۵-۳۲۲)

مقاله مروری

شناسایی، پیشگیری و مدیریت درمان در مقاومت پلاکتی

سعیده میلانی[۱]، فاطمه یاری[۲]

چکیده

سابقه و هدف

مقاومت پلاکتی می‌تواند ناشی از عوامل ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک باشد. در موارد غیر ایمونولوژیک بایستی منشاء بروز مقاومت که معمولاً وجود بیماری می‌باشد برطرف گردد. در مقاومت پلاکتی ناشی از عوامل ایمونولوژیک، آنتی‌بادی‌های تولیدی ضد پلاکت‌های دارای آنتی‌ژن بیگانه نقش ایفا می‌کنند. بررسی راه‌کارهای دخیل در شناسایی و پیشگیری از مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک از اهداف این مطالعه بود.

مواد و روش‌ها

این مقاله به مرور آزمایش‌های مورد استفاده در شناسایی مقاومت پلاکتی، روش‌های انتخاب پلاکت‌های سازگار، هم‌چنین پیشگیری و مدیریت این بیماری پرداخته است. این کار با جستجوی کلید واژه‌های تزریق پلاکت، مقاومت پلاکتی، افزایش تصحیح شده و آلوآنتی‌بادی در بانک‌های اطلاعاتی Science Direct، Medline PubMed، SID، Scopus و Magiran از بین ۱۰۰ مقاله مرتبط انجام شد که در نهایت از ۶۶ عدد از آن‌ها در نوشتن این مقاله استفاده گردید.

یافته‌ها

از آن‌جایی که عمده‌ترین دلیل ایمونولوژیک بروز مقاومت پلاکتی، تولید آلوآنتی‌بادی ضد HLA می‌باشد بررسی آنتی‌بادی تولیدی ضد HLA اهمیت بسیاری دارد. کراس‌مچ و پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی نیز می‌تواند برای این بیماران انجام پذیرد. تعویض پلاسما، تزریق ایمونوگلوبولین وریدی و استفاده از برخی از داروها و ترکیبات، نیز در شرایط اضطراری انجام می‌گردد.

نتیجه گیری

بررسی میزان کارآیی روش‌های شناسایی مقاومت پلاکتی و پلاکت‌های سازگار، به روند پیشگیری، درمان و مدیریت هر چه بهتر این بیماری کمک بسیاری خواهد نمود.

کلمات کلیدی: **تزریق پلاکت، ایمونوگلوبولین، آنتی‌بادی‌ها**

تاریخ دریافت: ۹۸/۱۰/۲۴
تاریخ پذیرش: ۹۹/ ۳/۲۵

۱- مؤلف مسئول: PhD بیوتکنولوژی پزشکی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
۲- PhD ایمونولوژی ـ استاد مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

مقدمه

پلاکت‌ها سلول‌های فاقد هسته‌ای هستند که از مگاکاریوسیت‌های موجود در مغز استخوان منشا می‌گیرند و نقش مهمی در هموستاز، انعقاد خون، ترمیم و ترومبوزیس بر عهده دارند(۱). بیش از چهار دهه است که از پلاکت‌ها جهت مصارف کلینیکی استفاده می‌گردد(۲). با این حال مقاومت پلاکتی عارضه‌ای جدی است که ممکن است در بیماران نیازمند انتقال پلاکت مشاهده گردد(۳). در این حالت تعداد پلاکت‌ها پس از تزریق به میزان استاندارد خود افزایش نمی‌یابد. این بیماری با عوارض جانبی فراوانی مانند افزایش خطر خونریزی، کاهش بقا و افزایش هزینه‌های مراقبت‌های بهداشتی به علت افزایش مدت بستری بیماران همراه است(۴). میزان مؤثر بودن انتقال پلاکت عمدتاً با محاسبه افزایش تصحیح شده(Corrected Count Increment ؛ CCI) تعیین می‌گردد(۵). افزایش تصحیح شده، (CCI) کمتر از 5×10^{9} /L یک ساعت پس از دریافت پلاکت آن هم در دو نوبت متوالی تحت عنوان مقاومت پلاکتی شناخته می‌شود.

دلایل اصلی بروز مقاومت پلاکتی می‌تواند در دو تقسیم‌بندی ایمونولوژیک(یک سوم کل موارد) و غیر ایمونولوژیک(دو سوم کل موارد) قرار گیرد. تفاوت بین مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک به لحاظ چگونگی شکل‌گیری مقاومت، نحوه پاسخ‌دهی بیماران و آزمایش‌های مورد استفاده در شناسایی این دو نوع مقاومت پلاکتی است(۹-۶)(جدول ۱). مقاومت پلاکتی ناشی از تولید آنتی بادی ضد پلاکت های با آنتی ژن ناسازگار، یکی از عمده‌ترین دلایل بروز مقاومت پلاکتی ناشی از دلایل ایمونولوژیک و ایجاد پاسخ آلوایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های HLA می‌باشد. قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژن‌های بیگانه HLA و تولید آلوآنتی‌بادی ضد آن‌ها عمدتاً در فرآیند بارداری، انتقال فرآورده‌های خونی و پیوند عضو اتفاق می‌افتد.

در برخی موارد نیز ایجاد پاسخ ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی(Human Platelet Antigen) و یا تولید آنتی‌بادی ضد HLA و HPA به طور هم‌زمان با درصدهایی بسیار پایین در ایجاد مقاومت پلاکتی مشاهده می‌گردد(۱۰).

آزمایش‌های شناسایی مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک:

تست‌های آزمایشگاهی متفاوتی جهت تشخیص مقاومت پلاکتی با منشاء ایمونولوژیک طراحی گردیده‌اند که در هر کدام از این روش‌ها، سرم بیمار با آنتی‌ژن هدف موجود در فرد دهنده انکوبه گردیده تا حضور آلوآنتی‌بادی‌ها مشخص گردد. با این وجود، تاکنون یک آزمون استاندارد جهت تشخیص مقاومت پلاکتی که اجماع همگانی در مورد آن وجود داشته باشد گزارش نشده است(۱۱).

جدول ۱: تفاوت بین مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک

	مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک	مقاومت پلاکتی غیر ایمونولوژیک
نحوه شکل‌گیری	ناسازگاری ABO ناسازگاری HLA کلاس I (۹۰٪-۸۰٪) ناسازگاری آنتی‌ژن‌های پلاکت انسانی(۲۰٪-۱۰٪)	تب، سپسیس، اسپلنومگالی، DIC ، خونریزی شدید، مصرف برخی داروها مثل آمفوتریسین ب
نحوه پاسخ‌دهی	یک ساعت پس از انتقال پلاکت، پاسخ طبیعی نسبت به افزایش تعداد پلاکت وجود دارد اما غالباً در طی ۲۴ ساعت به میزان پایه اولیه خون باز می‌گردد.	یک ساعت پس از انتقال، یا افزایشی در تعداد پلاکت‌ها اتفاق نمی‌افتد یا این افزایش بسیار ناچیز می‌باشد.
تست‌های شناسایی	آزمایش‌های HLA ، آزمایش‌های آنتی‌بادی‌های پلاکتی و آزمایش‌های آنتی‌بادی پلاکتی مرتبط با دارو	دی- دایمر(di-dimer)، کشت خون یا ادرار و آزمایش‌های عملکرد کبد

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

جدول ۲: آزمایش‌های مورد استفاده در شناسایی مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک

روش	اساس آزمایش	نحوه انجام آزمایش	مزایا	محدودیت‌ها	منبع
الایزا	واکنش‌های رنگ سنجی	بررسی سرم یا پلاسمای بیماران جهت حضور آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های HLA (و آنتی‌ژن‌های پلاکتی)	* یکی از عمده‌ترین روش‌های شناسایی * آسان بودن * سرعت بالا	عدم توانایی در تفکیک آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I	(۱۲)
بیدهای با پایه luminex (Luminex-Based Bead Assays)	فلوسایتومتری و تکنولوژی لومینکس	* انکوباسیون سرم بیمار با بیدهای حاوی آنتی‌ژن‌های HLA * اضافه کردن IgG آنتی‌هیومن کونژوگه با مواد فلوروکروم * بررسی سیگنال‌های حاصل از بیدهای حاوی آنتی‌بادی متصل به فلوروکروم به وسیله دستگاه فلوسایتومتر	* حساسیت بالا * شناسایی آنتی‌بادی HLA ضد آنتی‌ژن‌های کلاس I و II * تعیین خصوصیت آنتی‌بادی	* فعال شدن سیستم کمپلمان توسط آنتی‌بادی دارای تیتر بالا و متصل به بید و منفی کاذب یا واکنش‌های متقاطع * احتمال دناتوره شدن آنتی‌ژن‌های HLA در طی پروسه ساخت بید	(۲۰-۱۳)
CDC (Complement-Dependent Cytotoxicity)	فعال‌سازی کمپلمان	* مجاور نمودن سرم بیمار با سوسپانسیون لنفوسیتی * اضافه کردن سرم فعال کمپلمان انسانی یا خرگوشی * فعال کردن کمپلمان و لیز سلول‌ها در صورت اتصال آنتی‌بادی‌های بیمار به لنفوسیت‌ها * مشاهده سلول‌ها زیر میکروسکوپ معکوس	* روش استاندارد شناسایی آنتی‌بادی ضد HLA	* ناتوانی در شناسایی آنتی‌بادی‌های IgG2 و IgG4 به علت عدم توانایی این آنتی‌بادی‌ها در فعال کردن کمپلمان * عدم توانایی در ردیابی آلوآنتی‌بادی‌های با تیتر پایین	(۲۳-۲۱، ۹)
PCR (Polymerase Chain Reaction)	واکنش‌های زنجیره‌ای پلی‌مراز و تشخیص مولکولی	بررسی پلی‌مورفیسم ژنتیکی مرتبط با آلل‌های مختلف به وسیله: * هیبریداسیون با پرایمرهای تکثیرکننده اختصاصی سکانس(SSP) Sequence Specific * هیبریداسیون با الیگوپروب‌های اختصاصی سکانس (SSO) Sequence-Specific Oligonucleotide * تایپینگ مستقیم وابسته به سکانس (SBT) Sequencing Based Typing HLA	توانایی بهتر در شناسایی برخی از آنتی‌ژن‌های پنهان یا نابه‌جا در مقایسه با روش‌هایی مانند الایزا	وجود خطا در این روش در فرکانس پایین	(۲۶-۲۴)

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

ایمونوفلورسنت چسبندگی پلاکت Platelet – (PAIFT) Adhesion Immunofluorescence Test	واکنش‌های ایمنوفلورسانس	مجاور نمودن سرم بیمار به پلاکت‌های سوار شده بر روی سطوح شیشه‌ای، اضافه کردن آنتی‌بادی IgG انسانی کونژوگه با مواد فلورسنت و مشاهده در زیر میکروسکوپ فلورسنت	* حساسیت بیشتر در مقایسه با روش CDC * ردیابی آنتی بادی‌هایی با ۲-۳ برابر تیتر پایین‌تر در مقایسه با روش CDC * روش مناسب جهت کراس‌مچ پلاکتی	حساسیت آن از روش‌هایی مانند فلوسایتومتری پایین‌تر است	۲۸، ۲۷
تثبیت آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی آنتی‌ژن‌های پلاکتی(MAIPA) Monoclonal Antibody-Specific Immobilisation of Platelet Antigens	واکنش‌های رنگ سنجی	*مجاور نمودن پلاکت با سرم بیمار * اضافه کردن آنتی بادی منوکلونال موشی ضد اپی توپ های مختلف گلیکوپروتئین تحت مطالعه * لیزکردن پلاکت ها و آزاد سازی HLA * انتقال HLA به پلیت های حاوی آنتی بادی ضد IgG موشی * اضافه نمودن آنتی بادی ضد IgG انسانی متصل به آنزیم * اضافه کردن سوبسترا و مشاهده تغییرات رنگی	* روشی بسیار خوب جهت بررسی آنتی‌بادی‌های HLA و کراس‌مچ پلاکتی * دارا بودن حساسیت بالا در مقایسه با روش CDC	* عدم توانایی تست در ارائه نتایج درست در صورت بالا بودن تیتر آنتی‌بادی در سرم * زمان‌بری در حدود ۶ ساعت * نیازمند آماده‌سازی میکروپلیت‌های مختلف	۲۹، ۲۲

عمده‌ترین آزمایش‌های مورد استفاده جهت شناسایی مقاومت پلاکتی شامل الایزا، بیدهای بر مبنای luminex، سمیت وابسته به کمپلمان (CDC)، واکنش‌های زنجیره‌ای پلی‌مراز(PCR)، ایمنوفلورسنت چسبندگی پلاکت(PAIFT) و تثبیت آنتی‌بادی‌های مونوکلونال اختصاصی آنتی‌ژن‌های پلاکتی(MAIPA) می‌باشند(جدول ۲).

مواد و روش‌ها

این مقاله به مرور آزمایش‌های مورد استفاده در شناسایی مقاومت پلاکتی، روش‌های انتخاب پلاکت‌های سازگار، هم‌چنین پیشگیری و مدیریت این بیماری پرداخته است. این کار با جستجوی کلید واژه‌های تزریق پلاکت، مقاومت پلاکتی، افزایش تصحیح شده و آلوآنتی‌بادی در بانک‌های اطلاعاتی SID، Medline PubMed، Science Direct، Scopus و Magiran از بین ۱۰۰ مقاله مرتبط انجام شد که در نهایت از ۶۶ عدد از آن‌ها در نوشتن این مقاله استفاده گردید.

یافته‌ها

مدیریت بیماری:

روش‌های مختلفی جهت شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HLA، وجود دارد که شامل بررسی سازگاری HLA (HLA matching)، کراس‌مچ(Cross matching) و پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی(Antibody Specificity Prediction) می‌باشد.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

سازگاری HLA (HLA Matching):

پلاکت‌ها فقط HLA کلاس I را بیان می‌کنند. HLA کلاس I شامل آنتی‌ژن‌های HLA-A ، HLA-B و HLA-C می‌باشد(۳۱، ۳۰). از آن‌جایی که HLA-C به خوبی روی پلاکت‌ها بیان نمی‌گردد، به عنوان عامل مهمی در بروز مقاومت پلاکتی ناشی از HLA در نظر گرفته نمی‌شود(۸). HLA-D و HLA-DR نیز روی سطح پلاکت‌ها موجود نمی‌باشند، در نتیجه پلاکت‌ها فقط از لحاظ سازگاری برای لوکوس‌های HLA-A و HLA-B مورد بررسی قرار می‌گیرند(۳۲). طبقه‌بندی میزان سازگاری بر مبنای درجات A ، BU ، BX ، C ، D و R انجام می‌پذیرد(۳۳). پلاکت‌هایی با درجات بالای سازگاری دارای بقای بیشتری پس از انتقال می‌باشند(جدول ۳).

جدول ۳: درجات سازگاری در HLA پلاکتی بین فرد گیرنده و دهنده

تعریف	درجه سازگاری
هر ۴ آنتی‌ژن سازگار هستند	A
۳ آنتی‌ژن سازگار هستند چهارمی ناشناخته یا Blank می‌باشد	BIU
۳ آنتی‌ژن سازگار هستند چهارمی مربوط به گروه واکنش متقاطع است	BIX
۲ آنتی‌ژن سازگار هستند. ۱ آنتی‌ژن Blank و آنتی‌ژن آخر واکنش متقاطع می‌دهد	B2UX
۳ آنتی‌ژن سازگار هستند و ۱ آنتی‌ژن ناسازگار(mismatched) است	C
۲ آنتی‌ژن سازگار هستند و ۲ آنتی‌ژن ناسازگار(mismatched) است	D
تصادفی	R

بین درجه سازگاری و CCI پس از تزریق رابطه متناسبی وجود دارد. با این حال سازگاری‌های A یا BU که باعث موفق‌ترین انتقال می‌گردند نیز هنوز با بیش از ۲۰٪ خطا همراه می‌باشند(۳۴).

اپی‌توپ‌های عمومی در تمامی آنتی‌ژن‌های HLA مشترک هستند که به لحاظ سرولوژیکی گروه واکنش متقاطع(Cross-reactive group ؛ CREGs) را تشکیل می‌دهند(۱۷). در اهداکنندگان دارای آنتی‌ژن HLA متعلق به CREGs، نیز افزایش موفقیت‌آمیز تعداد پلاکت پس از تزریق، بیشتر مشاهده می‌گردد. این امر به علت عدم توانایی سیستم ایمنی بیماران در شناسایی CREGs به عنوان پروتئین‌های بیگانه می‌باشد. بدین‌ترتیب، CREGs، باعث افزایش ذخیره اهداکنندگان می‌گردد.

پلاکت‌های سازگار بافتی می‌توانند از اهداکنندگان با HLA تعیین تایپ شده غیر خویشاوند یا از اعضای خانواده فرد جمع‌آوری گردند. با این حال، بایستی به حساس شدن بیماران نسبت به سلول‌های بنیادی خونساز افراد اهداکننده نیز توجه خاصی معطوف گردد(۳۵). بیماری پیوند علیه میزبان (Graft Versus Host Disease ؛ GVHD) یکی از همین مشکلات می‌باشد. در نتیجه تمامی ترکیبات حتی با وجود HLA سازگار بایستی در صورت امکان تحت پرتودهی نیز قرار بگیرند. پلاکت‌های ناسازگار به لحاظ آنتی‌ژن‌های ABO که از اهداکنندگان با HLA سازگار به بیماران دارای آلوآنتی‌بادی تزریق می‌گردند، تنها موجب ۲۳٪ کاهش در تعداد پلاکت‌ها پس از ۲۴ ساعت می‌شوند در نتیجه استفاده از آن‌ها در صورت نبود پلاکت‌های با ABO سازگار، قابل توجیه می‌باشد(۳۶).

از طرف دیگر، تهیه پلاکت‌های با HLA تعیین شده هزینه بر و زمان‌بر و نیازمند روش‌های آزمایشگاهی ویژه می‌باشد. هزینه هر بار تهیه کنسانتره پلاکتی با HLA تعیین شده ، ۵ برابر بیشتر از کنسانتره‌های تصادفی است(۳۷). شناسایی تاریخچه آنتی‌بادی‌هایی با HLA تعیین شده شاید برای دراز مدت کافی نباشد، چرا که بیماران ممکن است آنتی‌بادی‌های جدیدی تولید کنند یا آنتی‌بادی‌های قبلی ناپدید شوند. بسته به فراوانی و دفعات انتقال، آنتی‌بادی‌های ضد HLA می‌توانند برای مدت طولانی باقی بمانند خصوصاً در مادرانی که سابقه چندین بارداری داشته اند. اگر آنتی بادی‌های ضد HLA ناپدید گردند، باز هم دریافت پلاکت‌های با HLA سازگار و آزمایش منظم آنتی‌بادی‌ها هم‌چنان برای این افراد توصیه می‌شود(۸).

در سال‌های اخیر، استراتژی‌های پیچیده‌تر مانند الگوریتم نرم‌افزار HLA Matchmaker ، برای پیش‌بینی

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

جدول ۴: مزایا و محدودیت‌های کراس‌مچ پلاکتی

مزایای روش کراس‌مچ پلاکتی	محدودیت‌های روش کراس‌مچ پلاکتی
شناسایی پلاکت‌های مناسب بدون نیاز به پنل‌های بزرگ اهداکنندگان با HLA تعیین تایپ شده	نیاز به آزمایش کردن واحدهای پلاکتی متعدد در بیماران به شدت حساس شده
امکان شناسایی پلاکت‌های مناسب حتی در صورت عدم تعیین تایپ HLA فرد گیرنده	کم شدن ماندگاری پلاکت‌ها به علت آزمایش‌های پی‌درپی
هزینه کمتر جهت مراقبت و بستری بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی (عدم نیاز به تعیین تایپ HLA یا شناسایی آنتی‌بادی)	نیاز به هر ۷۲ ساعت نمونه‌گیری جدید از دریافت‌کنندگان برای انجام کراس‌مچ‌های بیشتر به علت تغییر در واکنش‌پذیری آلوآنتی‌بادی‌ها
امکان شناسایی آلوآنتی‌بادی(علاوه بر آلوآنتی‌بادی‌های ضد HLA) ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی	نامشخص بودن اثر آن بر میزان مرگ و میر و یا خونریزی
انتخاب سریع و مؤثر پلاکت‌ها و استفاده از آن‌ها ظرف چند ساعت بعد از آزمایش و جمع‌آوری	نیاز به انجام آزمایش به ازای هر بار انتقال پلاکت و افزایش احتمال ایجاد آلوایمنی در بیماران
افزایش ذخیره دهندگان سازگار(استفاده از پلاکت‌های با سازگاری HLA درجه C یا D)	

سازگاری پلاکتی با شناسایی اپی‌توپ‌های ایمونوژن در نواحی از مولکول HLA که آنتی‌بادی به آن دسترسی دارد، ایجاد گردیده است. این نرم‌افزار قادر به پیشگویی سازگاری HLA با تعیین اپی‌توپ‌های ایمونوژن به وسیله آمینواسیدهای ۳ تایی(eplet) در مناطقی از مولکول‌های HLA که در دسترس آنتی‌بادی است می‌باشد(۳۸). در این نرم‌افزار، HLA نوع A، B و C بیمار وارد یک برنامه شده و تعیین می‌شود که بیمار کدام آمینو اسید ۳ تایی(eplet) را در اختیار دارد و بدین ترتیب eplet های ناسازگار مشخص می‌گردند. پلاکت های سازگار منتقل شده در این روش بدون در نظر گرفتن CREGs آن ها منجر به ایجاد CCI مناسب گردیده است(۳۸).

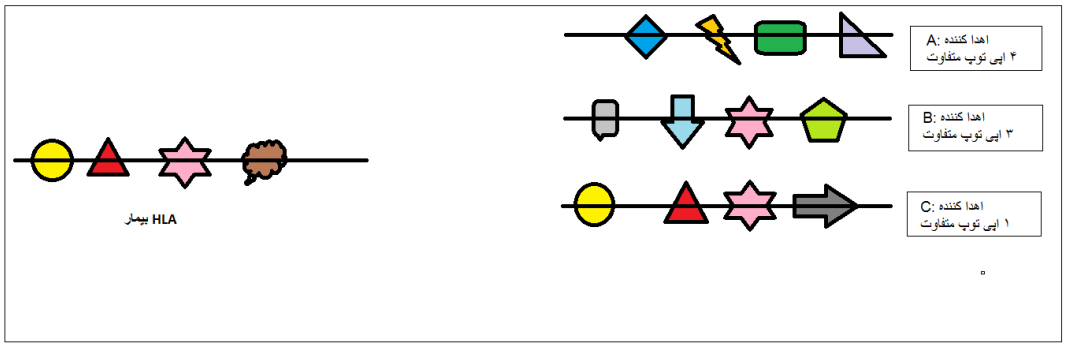
در نهایت اگر بیماران پس از دریافت HLA سازگار باز هم CCI قابل قبولی از خود نشان ندهند، انتقال پلاکت آفرزیس شده از اهداکنندگان تصادفی جهت این افراد مورد استفاده قرار خواهد گرفت.

۲- کراس‌مچ (Cross matching):

در روش کراس‌مچ، از پلاکت‌های سازگار کراس‌مچ شده استفاده می‌گردد. در این روش نیاز به شناسایی نوع HLA بیمار و نوع آنتی‌بادی تولیدی ضد HLA نمی‌باشد. رایج‌ترین روش‌های انجام کراس‌مچ، اتصال سلول‌های قرمز فاز جامد Solid-Phase Red Cell Adherence (SPRCA) ، الایزا(modified antigen capture ELISA) و فلوسایتومتری می‌باشد. در روش SPRCA، که بیشتر از سایر روش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، پلاکت‌های حاصل از واحدهای آفرزیس مختلف که به صورت تصادفی انتخاب شده‌اند به چاهک‌های مربوط به پلیت‌های میکروتیتری متصل می‌گردند. سرم بیماران به چاهک‌ها اضافه گردیده و پس از انکوباسیون و شستشو، به آن‌ها گلبول‌های قرمز پوشیده شده با آنتی‌هیومن اضافه می‌گردد. پلاکت‌های اهداکنندگانی که واکنش با سرم بیمار نشان نمی‌دهند، به عنوان پلاکت‌های سازگار کراس‌مچ شده جهت تزریق مورد استفاده قرار می‌گیرند(۳۹). مزایای کراس‌مچ و محدودیت‌های این روش در مقایسه با انتقال HLA سازگار، در جدول آمده است(۴۰)(جدول ۴).

به طور کلی روش کراس‌مچ به علت آسانی و عدم نیاز به هزینه‌های بالا، در بانک‌های خون بیمارستانی نیز قابل انجام می‌باشد. با این حال این روش بیشتر جهت مقاومت پلاکتی ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد HPA مورد استفاده قرار

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]



شکل ۱: پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی بر مبنای سازگاری اپی‌توپ‌ها. آلل HLA را می‌توان رشته‌ای از اپی‌توپ‌های بالقوه جهت تولید آنتی‌بادی در نظر گرفت. آلل HLA خاص از مجموعه‌ای از اپی‌توپ‌های منحصر به فرد تشکیل شده است. ممکن است اپی‌توپ‌های یک فرد با آلل‌های افراد دیگر مشترک باشد. انتظار می‌رود که عدم تطابق HLA از اهداکننده A (چهار اپی‌توپ متفاوت برای بیمار) ایمنی‌زاتر از اهداکننده C باشد(تنها یک اپی‌توپ متفاوت).

می‌گیرد. هم‌چنین به دلیل نیاز به تعداد زیاد واحدهای پلاکت آفرزیس شده مربوط به گروه خونی مربوطه، انجام این آزمایش با محدودیت‌هایی همراه می‌باشد. از آن‌جایی که سرم بیماران بر علیه ۱۰ واحد پلاکتی آفرزیس مختلف بررسی می‌گردد و به علت طول عمر کوتاه پلاکت‌ها، بیشتر بانک‌های خونی بیمارستانی قادر به کنار گذاشتن تعداد کافی واحدهای آفرزیس پلاکتی با گروه خونی مربوطه جهت انجام آزمایش نمی‌باشند(۴۱).

۳- پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی(*Antibody Specificity Prediction*):

سومین استراتژی جهت مدیریت آلوایمنی، پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی(ASP ؛ Antibody Specificity Prediction) می‌باشد که شبیه روشی است که برای تعیین آلوایمنی ضد گلبول قرمز انجام می‌گیرد(۴۲).

پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی، با مچ کردن بر اساس اپی‌توپ(epitope-based matching) انجام می‌شود(شکل ۱). اپی‌توپ‌ها ساختارهای منظم اسیدهای آمینه هستند که به وسیله آنتی‌بادی‌ها هدف قرار می‌گیرند. اپی‌توپ‌ها می‌تواند اختصاصی بوده و بر روی یک آنتی‌ژن HLA فقط موجود باشند یا عمومی بوده و بر روی ۲ یا تعداد بیشتری آنتی‌ژن‌های HLA وجود داشته باشند. CREGs ها بر اساس اشتراک‌گذاری یک اپی‌توپ عمومی معرفی می‌گردند و می‌توانند با واکنش‌های متقاطع سرولوژیکی طبقه‌بندی گردند. با این حال با مطالعه‌ای که بر روی میزان موفقیت انتقال پلاکت با بررسی CCI یک ساعت پس از انتقال بر روی پلاکت‌هایی کاملاً مچ شده، پلاکت‌های مچ شده CREG و پلاکت‌های مچ شده بر اساس اپی‌توپ انجام گرفت، میزان بالاتر موفقیت در انتقال در روش مچ کردن بر مبنای اپی‌توپ(۸۳/۷٪) در مقایسه با مچ کردن بر مبنای CREG (۶۳/۲٪) مشاهده گردید(۴۳).

از آن جا که آنتی‌بادی‌ها ضد اپی‌توپ‌ها و نه آنتی‌ژن‌های کامل شکل می‌گیرند، مچ کردن بر اساس اپی‌توپ روش دقیق و قابل قبولی به نظر می‌رسد. هر چند این روش نیاز به تعداد زیاد اهداکنندگان با اپی‌توپ‌های از پیش تعیین شده دارد. جهت انجام آزمایش مچ کردن بر اساس اپی‌توپ، ترکیبی از روش سنجش بیدهای تک آنتی‌ژنی، SAB(Single Antigen Bead)، Luminex HLA کلاس I همراه با برنامه HLA Matchmaker مورد استفاده قرار می‌گیرد. این نرم‌افزار دارای برنامه‌ای است که اطلاعات مربوط به آنتی‌بادی‌های ضد HLA بیماران را در خود داشته و بر آن اساس قادر به معرفی اپی‌توپ‌هایی است که ممکن است به وسیله این آنتی‌بادی‌ها مورد شناسایی قرار بگیرند(۴۵، ۴۴).

در واقع این نرم‌افزار قادر به شناسایی اپی‌توپ‌های ایمونوژن در نواحی از آنتی‌ژن‌های HLA که در دسترس آنتی‌بادی است می‌باشد(۳۸). این نرم‌افزار در تعیین تیپ HLA بیماران در سطوح وضوحی بالاتر (resolution

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

Higher) در مقایسه با سطوح سرولوژیکی عمل می‌کند. محدودیت این روش هزینه بالا جهت تعیین تیپ HLA با وضوح بالا هم در بیماران و هم در اهداکنندگان پلاکت می‌باشد. هم‌چنین پیش‌بینی اپی‌توپ دشوار بوده و ممکن است اپی‌توپ‌های مختلفی برای برخی از بیماران موجود باشد.

۱- سایر استراتژی‌ها جهت کنترل و درمان مقاومت پلاکتی برداشتن طحال:

گرچه برداشتن طحال درمان مفیدی برای ترومبوسیتوپنی اتوایمیون پورپورا (AITP) می‌باشد، شواهدی دال بر مؤثر بودن آن در بهبود پاسخ‌دهی به انتقال پلاکت در افراد آلو ایمن وجود ندارد(۴۶).

۲- ایمونوگلوبولین داخل وریدی(IVIg):

در برخی شرایط، تزریق ایمونوگلوبولین داخل وریدی (Intravenous immunoglobulin (IVIg ، به عنوان راه‌کاری جایگزین جهت درمان بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی می‌باشد. با این حال، این روش نیز نمی‌تواند به عنوان درمان اصلی برای بیماران آلوایمن مورد استفاده قرار بگیرد. در یک کارآزمایی تصادفی در مقایسه با گروه کنترل آلوایمن دریافت‌کننده دارو نما، افراد دریافت‌کننده IVIg ، تنها ۱ ساعت(و نه ۲۴ ساعت) پس از تزریق IVIG افزایش معناداری در CCI خود نشان دادند. در نتیجه این درمان نمی‌تواند جایگزین استفاده از پلاکت‌های با HLA سازگار باشد(۳۴).

۳- ستون پروتئین A:

پلاسما فرزیس جذب ایمنی (Immunoadsorption (IA) plasmapheresis) با استفاده از ستون پروتئین A استافیلوکوک‌ها نیز یکی دیگر از روش‌های درمان بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی است. مطالعه‌های مختلفی جهت کاربرد این روش در درمان این بیماران انجام گردیده است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای بر روی ۱۰ بیمار مبتلا به مقاومت پلاکتی، درمان با ستون پروتئین A باعث بهبود پاسخ‌دهی در ۶ بیمار گردیده است(۳۴).

۴- آمینوکاپریوئیک اسید:

ترکیب آنتی‌فیبریونولیتیک، آمینوکاپریوئیک اسید نیز برای درمان خونریزی در بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی با موفقیت انجام شده است. این ترکیب با چسبیدن به مولکول پلاسمینوژن، جلوی تجزیه فیبرین را می‌گیرد. مطالعه‌ها نشان می‌دهند که این ترکیب، قابلیت استفاده به عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی را دارد(۴۹-۴۷).

۵- تزریق پلاکت در مقیاس زیاد:

یکی دیگر از راه‌کارهای درمان مقاومت پلاکتی، تزریق مقادیر بالای پلاکت به این بیماران می‌باشد. در مطالعه‌های حیوانی و هم‌چنین مطالعه بر روی دو بیمار به شدت آلو ایمن، تزریق گسترده پلاکت‌ها جهت جذب آلوآنتی‌بادی‌ها باعث بهبود معناداری در تزریق‌های بعدی پلاکت و علائم خونریزی گردیده است. این استراتژی در شرایط اورژانس و زمانی که پلاکت سازگار موجود نباشد، جهت قطع خونریزی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد(۴۷). تزریق آهسته و مداوم پلاکت‌ها در طی ۲۴ ساعت نیز در بیماران با مقاومت پلاکتی شدید در معرض خطر خونریزی، با این فرض که بخشی از پلاکت‌ها از تخریب وابسته به سیستم ایمنی ممانعت به عمل آورده و محل خونریزی را پر می‌کنند، با موفقیت همراه بوده است.

۶- فاکتور ۷ فعال شده:

استفاده از فاکتور ۷ فعال شده نوترکیب نیز جهت مهار خونریزی در بیماران مقاومت پلاکتی ناشی از آلوآنتی‌بادی، با موفقیت همراه بوده است(۵).

تعویض پلاسما و جایگزینی آن با پلاسمای تازه فریز شده، آخرین راه حل در وضعیت اورژانسی می‌باشد.

در دراز مدت رژیم‌های دارویی مثل درمان با آنتی‌بادی‌های ضد CD20 و کورتیکواستروئیدها باعث کاهش آلوآنتی‌بادی‌ها و اتوآنتی‌بادی‌ها می‌گردد(۵۰).

پیشگیری و مدیریت بیماری:

مدیریت بیماری شامل مکانیسم‌های پیشگیری در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

بالادست در هنگام تهیه فرآورده‌های خونی و مکانیسم‌های پایین دست در سطح بانک‌های خون بیمارستانی می‌باشد. در کنار سطوح پایین دست که در بخش‌های قبلی به اهمیت آن اشاره شد، فاز پیشگیری نیز از اهمیت به سزایی در مدیریت مقاومت پلاکتی برخوردار است. این فاز شامل راه‌کارهای مختلفی است که دو مورد از مهم‌ترین آن‌ها شامل حذف لکوسیت‌ها بلافاصله پس از تهیه خون و قبل از ذخیره‌سازی و دیگری توجه به بحث سازگاری ABO پلاکتی است. هر دوی این موارد می‌توانند بر روی پاسخ‌دهی پلاکتی در طی مکانیسم‌های ایمنولوژیکی تاثیرگذار بوده و در نتیجه بایستی به عنوان عوامل ایمونولوژیک ایجاد کننده مقاومت پلاکتی مد نظر قرار بگیرند.

حذف لکوسیت (Leukoreduction):

یکی از دلایل افزایش ایمنی زایی پلاکتی در دریافت‌کنندگان، حضور لکوسیت‌های اهداکنندگان در واحدهای پلاکتی می‌باشد. از آن جایی که لکوسیت‌ها میزان زیادی از آنتی‌ژن‌های HLA کلاسI را بیان می‌کنند و این آنتی‌ژن‌ها بر روی پلاکت نیز موجود می‌باشند، منجر به ایجاد پاسخ ایمنی ضد آنتی‌ژن‌های HLA می‌گردند. در نتیجه حذف لکوسیت‌ها یکی از راه‌کارهای عمده جهت مدیریت بیماری مقاومت پلاکتی به شمار می‌رود(۵۱).

آگاهی از این که لکوسیت‌ها یکی از عوامل عمده حساسیت به HLA هستند، باعث ایجاد روش‌هایی جهت غیر فعال کردن سلول‌های حاوی HLA با پرتودهی با اشعه UVB یا کاهش و حذف لکوسیت‌ها از کنسانتره‌های گلبول قرمز و پلاکت‌ها گردیده است(۵۴-۵۲). علاوه بر کاهش حساس شدن به HLA ،کاهش لکوسیت در ترکیبات خونی به دلایل دیگری نیز انجام می‌گیرد. لکوسیت‌ها قادر به حمل پاتوژن‌های داخل سلولی مانند سیتومگالوویروس (CMV) و ویروس لنفوتروفیک T انسانی(HTLV) می‌باشند. هم‌چنین قادر به رها کردن سایتوکاین‌ها و ترکیبات ایمونولوژیک فعال به اجزای خون می‌باشند که منجر به واکنش‌های فیبریلی یا آلرژنی ناشی از انتقال می‌گردد(۲۲). سانتریفیوژ افتراقی یکی از روش‌های حذف لکوسیت‌ها می‌باشد که خون کامل را به گلبول قرمز، پلاسما و لایه شبه بافی‌کوت بین این دو بخش‌بندی می‌کند. این لایه شبه بافی‌کوت حاوی بخش عمده لکوسیت‌ها می‌باشد. بعدها با توسعه سانتریفیوژ افتراقی، روشی جهت تولید گلبول‌های قرمز فاقد لکوسیت به دست آمد(۵۴). در سال ۱۹۸۰، فیلترهای چسبنده لکوسیتی به عنوان روشی استاندارد جهت کاهش لکوسیت‌ها مطرح شدند(۵۳). در مطالعه‌ای که روی ۵۰۰ بیمار انجام شد، حساسیت به HLA از حدود ۳۲٪ در زنان بدون سابقه بارداری و مردان که پلاکت‌های غیر فیلتر شده دریافت کرده بودند، به حدود ۹٪ در گروهی که پلاکت فیلتر شده دریافت کرده بودند کاهش یافت(۲۲).

با این وجود بایستی توجه داشت که حذف لکوسیت‌ها منجر به از بین رفتن کامل حساسیت به HLA نمی‌گردد و هنوز ۹٪-۲٪ بیماران بدون سابقه بارداری یا انتقال پس از دریافت سلول‌های خونی یا پلاکت‌هایی که فیلتر شده‌اند، باز به HLA حساس می‌گردند(۵۵). در نتیجه باید از پلاکت‌های سازگار جهت مدیریت بیماری در این افراد استفاده کرد.

سازگاری ABO (ABO compatibility):

پلاکت‌ها آنتی‌ژن‌های ABH را روی سطح خود بیان می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها در نتیجه ساخت اندوژن مولکول‌های ذاتی و جذب آنتی‌ژن‌های محلول ناشی از مولکول‌های خارجی حاصل می‌گردد(۵۶). در گذشته از پلاکت‌های با ABO ناسازگار جهت تزریق استفاده می‌شد اما بعدها معلوم شد که وجود این ناسازگاری منجر به کاهش کارآیی انتقال پلاکت می‌گردد(۵۷). نتایج مطالعه‌های مختلف نشان‌دهنده این واقعیت است که بیماران دریافت‌کننده پلاکت با ABO ناسازگار در مقایسه با دریافت‌کنندگان ABO سازگار، نیاز به تزریق پلاکت در دوره‌های زمانی کوتاه‌تری داشته‌اند(۶۰-۵۸). با وجودی که CCI در افراد دریافت‌کننده ABO ناسازگار ضعیف‌تر بوده و بازیافت پلاکتی نیز کمتر می‌باشد، اما قدرت بقا در پلاکت‌ها قابل قبول بوده است. در نتیجه در هنگام فقدان پلاکت‌های با ABO سازگار، تزریق پلاکت‌های با ABO

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

ناسازگار مجاز می‌باشد(۶۳-۶۱).

نتیجه‌گیری

تمام بیماران دارای آنتی‌بادی ضد HLA یا HPA دچار مقاومت پلاکتی نمی‌گردند(۶۴). با این وجود در صورت مشاهده بیمار مقاوم به تزریق پلاکت، بایستی با انجام آزمایش‌ها و راه‌کارهای مختلف، شناسایی و تزریق واحدهای پلاکتی سازگار به این بیماران انجام پذیرد. با توجه به هدف عمده این مطالعه که بررسی عوامل ایمونولوژیک مؤثر در بروز مقاومت پلاکتی می‌باشد در کنار آزمایش‌های مورد استفاده هم‌چون الایزا، PCR ، Luminex-Based Bead Assays ، CDC، PAIFT و MAIPA جهت شناسایی مقاومت پلاکتی، بایستی با راه‌کارهایی مانند یافتن پلاکت‌های با HLA سازگار، انجام کراس‌مچ و پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی جلوی تزریق پلاکت‌های ناسازگار را گرفت.

در مورد سازگاری HLA ، حتی اگر هیچ آنتی‌بادی ضد HLA تشخیص داده نشود، به علت احتمال حضور آنتی‌بادی‌هایی زیر سطح محدوده تشخیصی، یا احتمال نتایج منفی کاذب، باز هم انتقال پلاکت‌های با HLA سازگار هم‌چنان توصیه می‌شود(۳۸).

راه‌کار دیگر، کراس‌مچ نمودن پلاکت‌ها از پنل اهداکنندگان و انتخاب واحدهای کراس‌مچ منفی می‌باشد. در این روش نیاز به شناختن نوع HLA بیماران و خصوصیات آنتی‌بادی نمی‌باشد. CCI در استفاده از پلاکت‌های کراس‌مچ منفی قابل مقایسه با پلاکت‌های دارای HLA سازگار می‌باشد. با این حال، در این روش یک پنل بزرگ از اهداکنندگان بایستی موجود بوده تا پلاکت‌های سازگار برای بیماران با واکنش‌پذیری بالا تهیه گردد که این امر، بار کاری آزمایشگاه را بسیار زیاد می‌کند(۵۴).

برای بیماران به شدت حساس شده، اهداکنندگان فاقد ناسازگاری HLA-A و HLA-B (به عنوان مثال اهداکنندگان با HLA یکسان یا هموزیگوت برای HLA-A و /یا HLA-B) در اولویت انتخاب هستند. برای برخی از فنوتیپ‌ها، اهداکنندگان سازگار بسیار کم بوده و استراتژی‌هایی برای توسعه ذخیره دهندگان صورت پذیرفته است. بیماران معمولاً آنتی‌بادی ضد HLA هایی که دارای آنتی‌ژن‌های عمومی مشترک(CREGs) با HLA خودشان هستند تولید نمی‌کنند. این امر می‌تواند ذخیره تعداد اهداکنندگان با پلاکت سازگار را افزایش دهد. اگر مصرف پلاکت‌های با HLA سازگار به افزایش مناسب پلاکت‌ها نینجامد، بیماران بایستی برای آنتی‌بادی‌های ضد HPA نیز تحت بررسی قرار بگیرند(۶۶، ۶۵).

در نهایت انتظار می‌رود بررسی‌های بیشتری بر روی مکانیسم سلولی و خونی ایجاد کننده پاسخ‌های آلوایمنی متمرکز گردیده تا راه‌های جدیدتری جهت مدیریت مقاومت پلاکتی در بیمارانی که به رویکردهای درمانی رایج پاسخ نمی‌دهند، ایجاد گردد. هم‌چنین علی رغم پیشرفت‌های بسیار در زمینه مدیریت دلایل ایمونولوژیک ایجاد کننده مقاومت پلاکتی، مدیریت و ارائه راه‌کار در مورد عوامل غیر ایمونولوژیک، هم‌چون داروهای تاثیرگذار بر بقا و عملکرد پلاکت‌ها هم‌چنان حل نشده باقی مانده است که بایستی توجه بیشتری در این زمینه نیز انجام پذیرد.

References:

1- Shiri R, Yari F, Ahmadinejad M, Vaeli S, Tabatabaei MR. The caspase-3 inhibitor (peptide Z-DEVD-FMK) affects the survival and function of platelets in platelet concentrate during storage. Blood Res 2014; 49(1): 49-53.
2- Ahmadzadeh N, Yari F, Amirizadeh N, Khorramizadeh MR. Production and characterization of liquid-stored and lyophilized reconstituted human infusible platelet membranes. Int J Lab Hematol. 2011; 33(6): 586-92.
3- Rebulla P. A mini-review on platelet refractoriness. Haematologica 2005; 90(2): 247-53.
4- Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, van de Watering LM, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A. The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. Transfusion 2008; 48(9): 1959-65.
5- Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. Br J Haematol 2008; 142(3): 348-60.
6- Davis KB, Slichter SJ, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

of posttransfusion platelet response: problems and a solution. Transfusion 1999; 39(6): 586-92.
7- Forest SK, Hod EA. Management of the platelet refractory patient. Hematol Oncol Clin North Am 2016; 30(3): 665-77.
8- Stanworth SJ, Navarrete C, Estcourt L, Marsh J. Platelet refractoriness–practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. Br J Haematol 2015; 171(3): 297-305.
9- Schmidt AE, Refaai MA, Coppage M. HLA-Mediated Platelet Refractoriness: An ACLPS Critical Review. Am J Clin Pathol 2019; 151(4): 353-63.
10- Wiita AP, Nambiar A. Longitudinal management with crossmatch-compatible platelets for refractory patients: alloimmunization, response to transfusion, and clinical outcomes (CME). Transfusion 2012; 52(10): 2146-54.
11- Fontão-Wendel R, Silva LC, Saviolo CB, Primavera B, Wendel S. Incidence of transfusion-induced platelet-reactive antibodies evaluated by specific assays for the detection of human leucocyte antigen and human platelet antigen antibodies. Vox Sang 2007; 93(3): 241-9.
12- Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG. Emerging concepts in immune thrombocytopenia. Front Immunol 2018; 9: 880.
13- Sullivan HC, Gebel HM, Bray RA. Understanding solid-phase HLA antibody assays and the value of MFI. Hum Immunol 2017; 78(7-8): 471-80.
14- Lachmann N, Todorova K, Schulze H, Schönemann C. Luminex® and its applications for solid organ transplantation, hematopoietic stem cell transplantation, and transfusion. Transfus Med Hemother 2013; 40(3): 182-9.
15- Schnaidt M. Luminex single antigen bead testing: adding EDTA to serum abolishes the hook effect. Clin Lab 2011; 57(7-8): S8.
16- Schnaidt M, Weinstock C, Jurisic M, Schmid-Horch B, Ender A, Wernet D. HLA antibody specification using single-antigen beads--a technical solution for the prozone effect. Transplantation 2011; 92(5): 510-5.
17- El-Awar N, Jucaud V, Nguyen A. HLA epitopes: the targets of monoclonal and alloantibodies defined. J Immunol Res 2017; 2017: 3406230.
18- Morales-Buenrostro LE, Terasaki PI, Marino-Vázquez LA, Lee JH, El-Awar N, Alberú J. “Natural” human leukocyte antigen antibodies found in nonalloimmunized healthy males. Transplantation 2008; 86(8): 1111-5.
19- Katalinić N, Starčević A, Mavrinac M, Balen S. Complement-dependent cytotoxicity and Luminex technology for human leucocyte antigen antibody detection in kidney transplant candidates exposed to different sensitizing events. Clin Kidney J 2017; 10(6): 852-8.
20- Chowdhry M, Makroo RN, Thakur Y, Sharma V, Singh M, Kumar M. The good, the bad, and the ugly of luminex donor-specific crossmatch. HLA 2018; 91(6): 501-6.
21- Mostakhdemin Hosseini M, Samiee S, Shaiegan M, Mohammadi S, Jalaiekhoo H, Tabatabiepanah P, *et al*. Evaluation of platelet antigens and antibodies in patients with platelet refractoriness. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2019; 16(2): 91-102. [Article in Farsi]
22- Weinstock C, Schnaidt M. Human Leucocyte Antigen Sensitisation and Its Impact on Transfusion Practice. Transfus Med Hemother 2019; 46(5): 356-69.
23- Altermann WW, Seliger B, Sel S, Wendt D, Schlaf G. Comparison of the established standard complement-dependent cytotoxicity and flow cytometric crossmatch assays with a novel ELISA-based HLA crossmatch procedure. Histol Histopathol 2006; 21(10): 1115-24.
24- Wu YY, Csako G. Rapid and/or high-throughput genotyping for human red blood cell, platelet and leukocyte antigens, and forensic applications. Clin Chim Acta 2006; 363(1-2): 165-76.
25- Abbas MM. DNA yield from buccal swabs and its utilization in HLA typing using luminex SSO bead technology. Human Immunol 2004; 9(65): S81.
26- Chang Y. Is HLA Matching By SBT A Necessity For BMT? Biol Blood Marrow Transplant 2010; 16(2): S219.
27- Skogen B, Husebekk A. A strategy for platelet transfusion in patients with alloantibodies to platelets. Transfus Alt Transfus Med 2006; 8(2): 114-20.
28- Porcelijn L, Huiskes E, de Haas M. Progress and development of platelet antibody detection. Transfus Apher Sci 2020; 59(1): 102705.
29- Metzner K, Bauer J, Ponzi H, Ujcich A, Curtis BR. Detection and identification of platelet antibodies using a sensitive multiplex assay system-platelet antibody bead array. Transfusion 2017; 57(7): 1724-33.
30- Brown CJ, Navarrete CV. Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. Vox Sang 2011; 101(2): 93-105.
31- Yari F, Sobhani M, Vaziri MZ, Bagheri N, Sabaghi F, Talebian A. Association of aplastic anaemia and Fanconi's disease with HLA-DRB1 alleles. Int J Immunogenet 2008; 35(6): 453-6.
32- Novotný VM, Doxiadis II, Brand A. The reduction of HLA class I expression on platelets: a potential approach in the management of HLA-alloimmunized refractory patients. Transfus Med Rev 1999; 13(2): 95-105.
33- Bub CB, Torres MA, Moraes ME, Hamerschlak N, Kutner JM. Determination of an unrelated donor pool size for human leukocyte antigen-matched platelets in Brazil. Rev Bras Hematol Hemoter 2016; 38(1): 1-6.
34- Simon TL, McCullough J, Snyder EL, Solheim BG. Rossi's principles of transfusion medicine. USA: John Wiley & Sons; 2016; 38(1):1-6.
35- Chavan P, Chauhan B, Joshi A, Ojha Sh, Bhat V. Differential diagnosis of thrombocytopenia in hematopoietic stem cell transplant patients. J Hematol Thrombo Dis 2014; 2(6): 1000168.
36- Holland L. Role of ABO and Rh type in platelet transfusion. Lab Med 2006; 37(12): 758-60.
37- Pandey S, Rosenbaum E, Cottler-Fox M, Harville TO. Percent cPRA (Calculated Panel Reactive Antibody) Value Predicts Percent of Positive Platelet

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

Crossmatches. Ann Clin Lab Sci 2017; 47(3): 315-8.
38- Nambiar A, Duquesnoy RJ, Adams S, Zhao Y, Oblitas J, Leitman S, *et al*. HLAMatchmaker-driven analysis of responses to HLA-typed platelet transfusions in alloimmunized thrombocytopenic patients. Blood 2006; 107(4): 1680-7.
39- Salama OS, Aladl DA, El Ghannam DM, Elderiny WE. Evaluation of platelet cross-matching in the management of patients refractory to platelet transfusions. Blood Transfus 2014; 12(2): 187-94.
40- Vassallo RR, Fung M, Rebulla P, Duquesnoy R, Saw CL, Slichter SJ, *et al*. Utility of cross-matched platelet transfusions in patients with hypoproliferative thrombocytopenia: a systematic review. Transfusion 2014; 54(4): 1180-91.
41- Kopko PM, Warner P, Kresie L, Pancoska C. Methods for the selection of platelet products for alloimmune-refractory patients. Transfusion 2015; 55(2): 235-44.
42- Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, *et al*. Selecting donors of platelets for refractory patientson the basis of HLA antibody specificity. Transfusion 2000; 40(12): 1446-56.
43- Pai SC, Lo SC, Lin Tsai SJ, Chang JS, Lin DT, Lin KS, *et al*. Epitope-based matching for HLA-alloimmunized platelet refractoriness in patients with hematologic diseases. Transfusion 2010; 50(11): 2318-27.
44- Duquesnoy RJ. Structural epitope matching for HLA-alloimmunized thrombocytopenic patients: a new strategy to provide more effective platelet transfusion support? Transfusion 2008; 48(2): 221-7.
45- Brooks EG, MacPherson BR, Fung MK. Validation of HLAMatchmaker algorithm in identifying acceptable HLA mismatches for thrombocytopenic patients refractory to platelet transfusions. Transfusion 2008; 48(10): 2159-66.
46- Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, *et al*. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. Blood 2005; 105(10): 4106-14.
47- Kalmadi S, Tiu R, Lowe C, Jin T, Kalaycio M. Epsilon aminocaproic acid reduces transfusion requirements in patients with thrombocytopenic hemorrhage. Cancer 2006; 107(1): 136-40.
48- Antun AG, Gleason S, Arellano M, Langston AA, McLemore ML, Gaddh M, *et al*. Epsilon aminocaproic acid prevents bleeding in severely thrombocytopenic patients with hematological malignancies. Cancer 2013; 119(21): 3784-7.
49- Colman RW, Alexander W, Goldhaber SZ, Marder VJ, George JN. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2007; 104(5): 1317.
50- Garraud O, Cognasse F, Moncharmont P. Immunological Features in the Process of Blood Platelet-Induced Alloimmunisation, with a Focus on Platelet Component Transfusion. Diseases 2019; 7(1): 7.
51- Aloui C, Chakroun T, Prigent A, Jemni-Yacoub S, Cognasse F, Laradi S, *et al*. Leucocyte cytokines dominate platelet cytokines overtime in non-leucoreduced platelet components. Blood Transfus 2018; 16(1): 63-72.
52- Ancy Susan J. Prevalence and Characterisation of Platel*et Al*loantibodies in Hematology Patients Refractory to Platelet Transfusions: Experience from a Tertiary Care Centre in South India. Christian Medical College, Vellore; 2016.
53- Sharma RR, Marwaha N. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. Asian J Transfus Sci 2010; 4(1): 3-8.
54- Revelli N, Villa MA, Olivero B, Bresciani S, Flores M, Marini M, *et al*. A real-life evaluation of two platelet cross-matching programmes for the treatment of patients refractory to platelet transfusions. Vox Sang 2019; 114(1): 73-8.
55- Seftel MD, Growe GH, Petraszko T, Benny WB, Le A, Lee CY, *et al*. Universal prestorage leukoreduction in Canada decreases platel*et al*loimmunization and refractoriness. Blood 2004; 103(1): 333-9.
56- Lehner B, Eichelberger B, Jungbauer C, Panzer S. The Blood Group A Genotype Determines the Level of Expression of the Blood Group A on Platelets But Not the Anti-B Isotiter. Transfus Med Hemother 2015; 42(6): 366-71.
57- Rajadhyaksha BS, Desai DP, Navkudkar AA. Platelet refractoriness. Global Journal of Transfusion Medicine 2019; 4(2): 140-7.
58- Lozano M, Heddle N, Williamson LM, Wang G, AuBuchon JP, Dumont LJ, *et al*. Practices associated with ABO-incompatible platelet transfusions: a BEST Collaborative international survey. Transfusion 2010; 50(8): 1743-8.
59- Shehata N, Tinmouth A, Naglie G, Freedman J, Wilson K. ABO-identical versus nonidentical platelet transfusion: a systematic review. Transfusion 2009; 49(11): 2442-53.
60- Pavenski K, Warkentin TE, Shen H, Liu Y, Heddle NM. Posttransfusion platelet count increments after ABO-compatible versus ABO-incompatible platelet transfusions in noncancer patients: an observational study. Transfusion 2010; 50(7): 1552-60.
61- Julmy F, Ammann RA, Taleghani BM, Fontana S, Hirt A, Leibundgut K. Transfusion efficacy of ABO major-mismatched platelets (PLTs) in children is inferior to that of ABO-identical PLTs. Transfusion 2009; 49(1): 21-33.
62- Kaufman RM. Platelet ABO matters. Transfusion 2009; 49(1): 5-7.
63- Triulzi DJ, Assmann SF, Strauss RG, Ness PM, Hess JR, Kaufman RM, *et al*. The impact of platelet transfusion characteristics on posttransfusion platelet increments and clinical bleeding in patients with hypoproliferative thrombocytopenia. Blood 2012; 119(23): 5553-62.
64- Jackman RP, Deng X, Bolgiano D, Lebedeva M, Heitman JW, Busch MP, *et al*. Low-level HLA antibodies do not predict platelet transfusion failure in TRAP study participants. Blood 2013; 121(16): 3261-6.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

65- Saris A, Tomson B, Brand A, Mulder A, Claas FH, Lorinser J, *et al*. Platelets from donors with consistently low HLA-B8,-B12, or-B35 expression do not undergo antibody-mediated internalization. Blood 2018; 131(1): 144-52.

66- Valsami S, Dimitroulis D, Gialeraki A, Chimonidou M, Politou M. Current trends in platelet transfusions practice: The role of ABO-RhD and human leukocyte antigen incompatibility. Asian J Transfus Sci 2015; 9(2): 117-23.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2020; 17 (4); 322-335

Review Article

Identification, Prevention and management of platelet refractoriness

Milani S.[1], Yari F.[1]

[1]*Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran*

Abstract

Background and Objectives

Platelet refractoriness can be caused by immunological and non-immunological factors. In non-immunological cases, the source which is usually a disease, should be eliminated. In immunological cases antibodies produced against foreign platelet antigens play a significant role. The aim of this review was to investigate the strategies involved in identifying and preventing immunological platelet refractoriness .

Materials and Methods

This article reviews the tests used to identify platelet refractoriness for selection of compatible platelets, as well as prevention and management of the disease. This was done by using keywords; Platelet Transfusion, Platelet Refractory, Corrected Count Increment and Alloantibody and their Persian equivalents through scientific database including Science Direct, PubMed Medline, SID, Scopus and Magiran, and finally among 100 related articles, 66 were selected.

Results

Since the main immunological cause of platelet refractoriness is production of anti-HLA antibodies, screening for these antibodies is very important. Cross-matching and antibody-specificity prediction can also be performed for these patients. In emergencies, plasma replacement, intravenous immunoglobulin injection, and use of certain medications and compounds could be helpful.

Conclusions

Investigating the efficacy of different methods in diagnosis of platelet refractoriness and detection of compatible platelets has a great impact on prevention, treatment and better management of the disease.

Key words: Platelet Transfusion, Immunoglobulin, Antibodies

Received: 14 Jan 2020
Accepted: 14 Jun 2020

Correspondence: Milani S., PhD of Medical Biotechnology. Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88993778; Fax: (+9821) 88993778
E-mail: *s.milani@tmi.ac.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-05-17]