

مقاومت پلاکتی و چگونگی ایجاد آن

سعیده میلانی^۱، فاطمه یاری^۲

چکیده

سابقه و هدف

تزریق پلاکت، یکی از درمان‌های اصلی بیماران ترومبوسیتوپنیک، جهت کاهش شدت و فراوانی عواقب ناشی از خونریزی می‌باشد. عدم افزایش متناسب پلاکت‌ها متعاقب تزریق آن‌ها تحت عنوان مقاومت پلاکتی شناخته می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی مکانیسم‌های دخیل در بروز و شکل‌گیری مقاومت پلاکتی بود.

مواد و روش‌ها

این مقاله به مرور فاکتورهای مؤثر در افراد دریافت‌کننده و اهداکننده پلاکت و برخی از خصوصیات خود محصول پلاکتی در بروز مقاومت پلاکتی پرداخته است که از طریق بانک‌های اطلاعاتی Science Direct، Scopus، SID، Medline، PubMed و Magiran و جستجوی کلید واژه‌های مقاومت پلاکتی، آلوآنتی‌بادی، HLA و تزریق پلاکت در بین حدود ۱۳۰ مقاله مرتبط انجام شده و نهایتاً ۹۷ مقاله برای نوشتن استفاده گردید.

یافته‌ها

مقاومت پلاکتی به دو گروه مقاومت ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک قابل تقسیم می‌باشد. نوع ایمونولوژیک عمدتاً با ایجاد آلوایمونیزاسیون ناشی از تماس با آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی -HLA و آنتی‌ژن‌های پلاکت انسانی -HPA ایجاد می‌گردد. در موارد غیر ایمونولوژیک که حدود ۸۰٪ علل بروز مقاومت پلاکتی به شمار می‌آیند، عواملی هم‌چون تب، بزرگی طحال و مصرف برخی داروها منجر به بروز مقاومت پلاکتی می‌گردند.

نتیجه‌گیری

شناسایی عوامل و مکانیسم‌های دخیل در ایجاد مقاومت پلاکتی اعم از عوامل ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک، نقش مهمی در پیشگیری، مدیریت بیماری و جلوگیری از گسترش و تکرار آن بر عهده خواهد داشت.

کلمات کلیدی: پلاکت‌ها، تزریق خون، ترومبوسیتوپنی

تاریخ دریافت: ۹۸/۱۰/۱۱

تاریخ پذیرش: ۹۹/ ۲/۲۲

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

۲- PhD ایمونولوژی - استاد مرکز تحقیقات انتقال خون - مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون - تهران - ایران

مقدمه

کلیاتی راجع به مقاومت پلاکتی:

ترومبوسیتوپنی به شرایطی گفته می‌شود که مقدار پلاکت (ترومبوسیت) های موجود در خون، پایین‌تر از حد طبیعی (۱۵۰۰۰۰ پلاکت در هر میکرولیتر خون) باشد (۱). کم بودن پلاکت در بیماران دریافت‌کننده مداوم این فرآورده، تحت عنوان مقاومت پلاکتی شناخته می‌شود. شاخص‌های رایج جهت محاسبه مقاومت پلاکتی شامل افزایش تعداد تصحیح شده CCI (Corrected Count Increment)، افزایش پلاکت پس از انتقال PPI (Post-transfusion Platelet Increment) و درصد باز یافت پلاکتی PPR (Percentage Platelet Recovery) می‌باشند (جدول ۱). با این حال محاسبه CCI یکی از بهترین پارامترها جهت بررسی وجود مقاومت پلاکتی می‌باشد و $CCI < 75000 / mL$ پس از حداقل دو تزریق پیاپی پلاکت حاوی آنتی‌ژن‌های ABO سازگار یا تقریباً یکسان، به عنوان مقاومت پلاکتی معرفی می‌گردد (۲).

مطالعه‌های مختلف نشان می‌دهند که سیستم ایمنی خصوصاً ایمنی همورال، مسئول ۲۰٪ موارد مقاومت پلاکتی می‌باشد و در این بین نقش آلوآنتی‌بادی‌های تولیدی در حذف پلاکت‌ها از اهمیت بسیاری برخوردار می‌باشد (۷-۳). در حقیقت این آنتی‌بادی‌ها، با تخریب پلاکت‌های حاوی آنتی‌ژن ناسازگار، منجر به بروز مقاومت پلاکتی می‌گردند. در کنار عوامل ایمونولوژیک، عوامل و فاکتورهای غیر ایمونولوژیک نیز می‌توانند منجر به بروز مقاومت پلاکتی گردند (۸) (جدول ۲). بر خلاف عوارض ناشی از تخریب گلبول‌های قرمز، تخریب پلاکت‌ها به

صورت طبیعی، نشانه‌های بالینی از خود نشان نمی‌دهد (۹). با آشکار شدن اهمیت و نقش آنتی‌بادی‌ها در فرد دریافت‌کننده پلاکت بر ضد آنتی‌ژن‌های بیگانه فرد اهداکننده در بروز مقاومت پلاکتی، عمده توجهات روی آنتی‌بادی‌های ضد HLA (Human Leukocyte Antigen) متمرکز گردیده است (۲). در اوایل دهه ۱۹۹۰، شناسایی آنتی‌ژن‌های HLA افراد دهنده و گیرنده و سازگار بودن آن‌ها در طی تزریق پلاکت مورد توجه قرار گرفت که این امر به بهبود مقاومت پلاکتی در زیر گروهی از بیماران منجر گردید. با این حال هم‌چنان گروه بزرگی از بیماران در خطر بروز مقاومت پلاکتی می‌باشند. این امر خصوصاً در مورد بیماران دارای بدخیمی‌های خونی از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد (۱۰).

گزارش‌های مربوط به بروز پاسخ آلوایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های HLA بسیار بیشتر از آنتی‌ژن‌های HPA (Human Platelet Antigen) بوده است و به نظر می‌رسد آلوآنتی‌بادی ضد HLA، عامل اصلی بروز مقاومت‌های پلاکتی باشد. سیستم HLA از کمپلکس عمده سازگاری بافتی (MHC) منشاء می‌گیرد که پروتئین‌های سطحی پلی‌مورفیک مهم جهت عرضه آنتی‌ژن را کد می‌کنند. در واقع MHC یک سیستم چند شکلی و چند ژنی می‌باشد و حاوی لوکوس‌هایی برای کد کردن آلوآنتی‌ژن‌های HLA کلاس I و II است. این ژن‌ها نزدیک به هم و بر روی بازوی کوتاه کروموزوم ۶ قرار دارند. این کمپلکس شامل ۴ میلیون جفت باز DNA می‌باشد و کدکننده آنتی‌ژن‌های HLA-A، B و C (کلاس I) و HLA-DR، DP و DQ (کلاس II) می‌باشد (۱۱، ۱۲).

جدول ۱: شاخص‌های محاسبه مقاومت پلاکتی

شاخص	فرمول
CCI	افزایش پلاکت‌ها به ازای هر میکرولیتر × مساحت سطح بدن در متر مربع تعداد پلاکت‌های انتقال یافته $\times 10^{11}$
PPI	تعداد پلاکت‌ها پس از انتقال - تعداد پلاکت‌ها قبل از انتقال
PPR	$\frac{PPI}{\text{حجم کلی خون} \times 10^6} \times 100\%$ تعداد پلاکت‌های انتقال یافته $\times 10^{11}$

جدول ۲: دلایل بروز مقاومت پلاکتی

مقاومت پلاکتی	
فاکتورهای غیر ایمنی (>۸۰٪)	فاکتورهای ایمنی (<۲۰٪)
سپسیس تب، انعقاد درون عروقی، منتشر، بزرگ شدن طحال، داروها، کیفیت پلاکت، سن پلاکت، خونریزی	آلوانتی بادی ضد HPA (۲۰٪-۱۰٪) آلوانتی بادی ضد HLA کلاس I (۹۰٪-۸۰٪) آلوانتی بادی ضد HLA و HPA (۵٪) اتو ایمنی (ناشناخته)

آلوانتی بادی های ضد HLA می توانند به دنبال تزریق پلاکت، پیوند و در طی بارداری تشکیل گردند (۱۵-۱۳، ۱۰). حذف لکوسیت ها از محصولات پلاکتی به کاهش بیش از ۵۰٪ آلوایمونیزاسیون ضد HLA منجر گردیده است، ولی با این حال در ۲۰٪ تا ۳۰٪ بیماران دریافت کننده پلاکت، هم چنان آلوانتی بادی تشکیل می گردد (۱۷، ۱۶). تیترا بالای آنتی بادی های ضد HLA با مقاومت پلاکتی در این بیماران همراه می باشد (۱۸).

در ۱۲٪ تا ۱۵٪ این بیماران که نیازمند دریافت طولانی مدت پلاکت می باشند، مقاومت پلاکتی رخ داده و افزایش ناکافی در تعداد پلاکت ها به علت حذف سریع پلاکت های انتقالی اتفاق می افتد (۱۸). جهت درمان بیماران دارای آلوانتی بادی ضد HLA، تزریق پلاکت های سازگار با HLA انجام می پذیرد. با این حال پیدا کردن پلاکت های سازگار با HLA در مقیاس زیاد برای این بیماران با مشکل همراه است. در حال حاضر تزریق پلاکت به بیماران دارای آلوانتی بادی بر مبنای تزریق پلاکت های فاقد آنتی ژن های مربوط به آلوانتی بادی های ضد HLA در بدن این افراد استوار است با این وجود بایستی به اثرات آلوانتی بادی های موجود در گردش خون نیز توجه کرد (۱۹).

در مورد سازگاری آنتی ژن های ABO، از آنجایی که این آنتی ژن ها به میزان بسیار کم بر روی پلاکت ها بیان گردیده و کمتر از ۲ میلی لیتر گلبول قرمز در یک واحد پلاکت تزریقی وجود دارد، سازگاری ABO در بروز مقاومت پلاکتی از اهمیت چندانی برخوردار نمی باشد. با این حال در افراد نیازمند تزریق مداوم پلاکت، میزان در معرض قرار گرفتن با گلبول های قرمز و آنتی ژن های ABO

پلاکتی ممکن است در حدی باشد که منجر به تولید آنتی بادی در فرد دریافت کننده و همولیز پلاکتی گردد. از طرف دیگر، هر چند بیان آنتی ژن های ABO بر روی پلاکت بسیار کم بوده و وجود سازگاری ABO در تزریق پلاکت زیاد قابل توجه نمی باشد، در بیمارانی که با وجود تزریق پلاکت های با HLA سازگار، هم چنان کارآیی مؤثری در افزایش تعداد پلاکت مشاهده نمی شود، بایستی به وجود این سازگاری توجه بیشتری گردد (۲۲-۲۰).

ریجکرز و همکارانش نشان دادند که زیر مجموعه ای از آلوانتی بادی های ضد HLA می توانند باعث فعال شدن پلاکت های اهداکنندگان و فاگوسیتوز آن ها توسط ماکروفاژها گردند که در این فرآیند FcγRIIIa نقش مهمی بر عهده دارد (۱۹). مشابه این فرآیند در ترومبوسیتوپنی پورپورا (ITP) و ترانسفوزیون مرتبط با آسیب حاد ریه (TRALI) دیده شده است (۲۴، ۲۳). مطالعه ها هم چنین نشان دهنده این حقیقت است که اثرات آلوانتی بادی بیشتر بر مبنای شناسایی اپی توپ به جای میل اتصال (افینیتی) آن استوار می باشد. هم چنین هندسه اتصال آنتی بادی می تواند روی نحوه فعال شدن کمپلمان اثرگذار باشد (۲۵).

مواد و روش ها

ایمنی شناسی بروز مقاومت پلاکتی:

پلاکت های حاوی آنتی ژن های بیگانه می توانند عمده تاً تحت دو مسیر عمده به بدن عرضه گردند. اولین مسیر در طی بارداری بوده که یا به وسیله خونریزی های کوچک در زمان های مختلف بارداری اتفاق افتاده و یا عمده تاً در طی گردش خون جفتی و دوره پری ناتال پدید می آید.

HLA کلاس I را بیان می‌کنند و این آنتی‌ژن‌ها بر روی پلاکت نیز موجود می‌باشند، منجر به ایجاد پاسخ ایمنی ضد آنتی‌ژن‌های HLA می‌گردند. این امر با حذف لکوسیت‌ها از محصولات خونی قابل پیشگیری می‌باشد. پرتوتابی UV نیز باعث غیر فعال شدن لکوسیت‌ها و کاهش ایمونیزاسیون می‌گردد. با این حال حتی حذف لکوسیت‌ها (حضور در محصولات پلاکتی با مقادیر کمتر از 10^6) نیز هم‌چنان می‌تواند ایمنی‌زا باشند. به طور کلی در بیماران دریافت‌کننده پلاکت که به طور مکرر تزریقات پلاکتی دریافت می‌کنند و همین‌طور دریافت‌کنندگان مکرر سلول‌های قرمز خون، نوعی پان-سیتوپنی مشاهده می‌گردد. این افراد اگر در خطر خونریزی شدید باشند، بایستی پلاسما درمانی نیز دریافت کنند که محصولی خونی و مملو از ایمونوگلوبولین‌های واکنشی می‌باشد. بیمارانی که در نتیجه تزریق پلاکت، سیستم ایمنی آن‌ها تحریک گردد ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی، آنتی‌ژن‌های HLA و آنتی‌ژن‌های ABH، آنتی‌بادی تولید می‌کنند. این افراد می‌توانند ضد آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز هم پاسخ ایمنی از خود نشان دهند. این امر خصوصاً برای برخی از آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز هم‌چون RhD که به شدت ایمونوژن می‌باشند از اهمیت بیشتری برخوردار است. هم‌چنین برخی از بیماران می‌توانند در طی پیوند بافت نیز پاسخ ایمنی بر ضد آنتی‌ژن‌های HLA کلاس I از خود نشان دهند (۳۰). بروز پاسخ ایمنی ضد پلاکت دریافتی، به عوامل مختلفی هم‌چون سلول‌های انتقال یافته، زمینه ژنتیکی افراد دریافت‌کننده پلاکت، بیماری‌های زمینه‌ای و داروهای دریافتی در این افراد (خصوصاً داروهای مهارکننده سیستم ایمنی و داروهای مداخله‌کننده) بستگی دارد. عوامل دیگر هم‌چون محیط و شرایط میکروبی نیز در این امر می‌توانند تاثیرگذار باشند (۳۰).

یافته‌ها

با توجه به اهمیت آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های HLA در بروز مقاومت پلاکتی، مطالعه‌های بسیاری در زمینه دلایل حساس شدن افراد گیرنده پلاکت نسبت به آنتی‌ژن‌های HLA افراد اهداکننده انجام شده است که

آنتی‌ژن‌های سلول‌های جنین به بروز پاسخ ایمنی در مادر منجر می‌گردد که باعث انتقال آنتی‌بادی‌های مادری به جنین و تخریب پلاکت‌های مرتبط با این آلوآنتی‌بادی‌ها می‌شود. این امر منجر به بروز ترومبوسیتوپنی و خونریزی در جنین و نوزاد تازه متولد شده می‌شود. موارد شدیدتر آن منجر به خونریزی داخل مغزی و ناتوانی شدید متعاقب آن می‌گردد.

ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادی - جنینی (FNAIT)؛ Foetal neonatal thrombocytopenia alloimmune)، یکی از همین موارد می‌باشد. بیشترین گزارش‌های مربوط به پاسخ ایمنی بدن بر ضد آنتی‌ژن‌های بیگانه و تولید آلوآنتی‌بادی در دوران بارداری، مربوط به آنتی‌ژن‌های HLA و عمدتاً کلاس I آن می‌باشد (هر چند آنتی‌بادی ضد HLA کلاس II نیز می‌تواند در طی این دوره شناسایی گردد). بر اساس روش‌ها و یافته‌هایی که جهت محاسبه میزان آنتی‌بادی‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، ۱۷٪ از خانم‌ها بعد از یک بارداری، آنتی‌بادی ضد HLA بیان می‌کنند و این میزان در بارداری‌های بعدی نیز افزایش می‌یابد (۲۶).

دومین دلیل بروز پاسخ ایمنی ضد پلاکت‌ها، انتقال خون می‌باشد که برای اولین بار به وسیله روتچر در سال ۱۹۸۱ ارائه گردید (۲۷). ایجاد ایمنی ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی بعد از انتقال خون کامل امکان‌پذیر است که البته این فرآیند در کشورهای توسعه‌یافته بسیار نادر است. یکی از مسائلی که بایستی به آن توجه بسیاری کرد، اهدای پلاکت تازه که از زمان ذخیره آن بیش از ۴۸ ساعت نگذشته است می‌باشد. چرا که در طی ذخیره پلاکت، میزان برخی مارکرها هم‌چون P-selectin بر روی آن افزایش می‌یابد که می‌تواند منجر به واکنش پلاکت با لکوسیت‌های فرد دریافت‌کننده پلاکت گردد (۲۸). هم‌چنین در طی فرآیند ذخیره پلاکت، به علت فعالیت متابولیک پلاکت و لکوسیت‌های باقی‌مانده، مواد غذایی مصرف گردیده و محصولات متابولیکی مضر تولید می‌گردند. فاکتورهای انعقادی فعال شده، بقایای سلولی و آنزیم‌های پروتئولیتیک موجود در پلاسما می‌توانند بر روی پلاکت تاثیر منفی بگذارند (۲۹). از طرف دیگر انتقال سلول‌های قرمز خون به علت وجود لکوسیت‌ها که میزان زیادی آنتی‌ژن‌های

می تواند در شناسایی مکانیسم های دخیل در حساس شدن سیستم ایمنی افراد دریافت کننده پلاکت نسبت به این آنتی ژن ها بسیار کمک کننده باشد.

عمده ترین علل و مکانیسم های حساس شدن به HLA:

۱- حساس شدن به HLA در طی بارداری:

همان گونه که پیشتر گفته شد، حساسیت به HLA نتیجه عرضه آلوآنتی ژن های بیگانه به سیستم ایمنی فرد می باشد. بارداری یکی از مهم ترین دلایل حساس شدن به HLA است چرا که نیمی از ژن های جنین، بیگانه (آلوژن) می باشد و این در حالی است که سیستم ایمنی مادر، جنین در حال رشد را به لحاظ ایمنی در فضای رحم تحمل می کند اما در مقابل آنتی ژن های پدری به عنوان مثال آنتی ژن های HLA، پاسخ ایمنی همورال و سلولار ایجاد می کند. علت وجود چنین تناقضی در پاسخ های ایمنی مادر در دوران بارداری هم چنان ناشناخته باقی مانده است (۳۱). سلول های سایتوتروفوبلاست و سینشیوتروفوبلاست، مرزی بین سلول های بافت مادر و جنین ایجاد می کنند. این سلول ها فاقد HLA-A و HLA-B بوده ولی HLA-G که مولکول تیپیک HLA کلاس I می باشند را ترشح می کنند. این امر جنین را از لیز شدن به وسیله سلول های کشنده طبیعی حفظ می کند (۳۲). این مکانیسم همراه با چند مکانیسم سازگاری دیگر، جنین را از حمله به وسیله سیستم ایمنی مادر مصون نگه می دارد. با این حال در طی رشد جفت، سلول های سینشیوتروفوبلاست به تدریج دچار آپوپتوز گردیده، تجزیه می گردند و محتوای سلولی خود و از جمله DNA جنینی را به جریان خون مادر آزاد می کنند. DNA جنین ۷ هفته پس از بارداری در پلاسمای مادر قابل ردیابی می باشد و غلظت آن جهت ژنوتایپینگ جنین کافی است (۳۳). بقایای این سلول های آزاد شده می توانند باعث بروز پاسخ ایمنی ضد HLA کلاس I گردند. هر چند سلول های دیگری هم در این مسیر هستند که می توانند از رحم به جریان خون مادر وارد شوند.

امروزه شکل گیری آنتی بادی ضد آنتی ژن RhD در مادران فاقد این آنتی ژن که جنین آن ها آنتی ژن RhD را روی گلبول های قرمز خود حمل می کند به اثبات رسیده

است. تیترا بالای آنتی بادی های مادری ضد آنتی ژن RhD جنین می تواند منجر به بروز بیماری همولیتیک جنینی در جنین و همین طور نوزاد تازه متولد شده گردد. به همین ترتیب، لکوسیت های جنینی می توانند سیستم ایمنی مادر را جهت تولید آنتی بادی ضد آنتی ژن های جنینی مانند HLA تحریک کنند. بر خلاف آنتی بادی های مادری ضد آنتی ژن های گلبول های قرمز هم چنین آنتی ژن های گلیکوپروتئینی پلاکت و آنتی ژن های گرانولوسیت ها، آنتی بادی های مادری ضد HLA جنینی، به جنین آسیب نمی رسانند (۳۴). میزان حساس شدن به HLA در مادران باردار بستگی به دفعات بارداری دارد و با افزایش تعداد بارداری ها این میزان افزایش می یابد. هم چنین روشی که برای ردیابی آنتی بادی ها به کار می رود نیز در تعیین میزان حساسیت تاثیر گذار است. فاصله زمانی بررسی آنتی بادی ها در زنان نسبت به زمان آخرین بارداری آن ها نیز مهم می باشد و در زنانی که مدت زمان زیادی از آخرین بارداری آن ها گذشته باشد، تعداد آنتی بادی های کمتری ضد HLA قابل ردیابی خواهد بود (۳۵).

۲- حساس شدن به HLA موجود در کنسانتره های پلاکتی:

محصولات خونی مقادیر زیادی از مولکول های HLA را به دریافت کنندگان این محصولات منتقل می کنند. گلبول های قرمز، پلاکت ها و لکوسیت هایی که ممکن است همراه این محصولات منتقل گردند، حاوی مولکول های HLA در غشای خود می باشند. پلاسما نیز حاوی مولکول های HLA محلول می باشد. گلبول های قرمز منبع اصلی HLA انتقالی نبوده و تنها حدود ۹۰ مولکول HLA بر روی سطح هر گلبول قرمز (محدوده ۵۵۰-۴۰) موجود می باشد (۳۶، ۳۷). در مقابل پلاکت ها حامل تعداد زیادی مولکول HLA هستند (حدود ۱۲۰۰۰-۵۰۰۰۰ مولکول HLA به ازای هر پلاکت)، هر چند که سطح پلاکت ها نسبت به سطح گلبول های قرمز بسیار کوچک تر است (۳۸). پلاکت ها تنها مولکول های کلاس I عمدتاً HLA-A و HLA-B را بیان می کنند (۴۰، ۳۹). برخی یافته ها حاکی از آن هستند که پلاکت ها مولکول های HLA رها شده به وسیله سایر سلول ها به پلاسما را نیز جذب می کنند (۴۱).

در یکی از مطالعه‌های اخیر، HLA-A*0201 که پپتیدهای مختلفی مانند پپتیدهای مشتق شده از گلیکوپروتئین IX را در ناحیه شناسایی آنتی‌ژن ارائه می‌کند، در پلاکت‌ها شناسایی شده است. HLA-A*0201 که به وسیله پلاکت‌ها بیان می‌گردد، در مگاکاریوسیت‌ها یا سلول‌های پیش‌ساز آن‌ها سرهم‌بندی می‌شود (۴۲).

۳- حساس شدن به HLA موجود در پلاسما:

مولکول‌های HLA به میزان زیادی در پلاسما یافت می‌گردند. غلظت پروتئین‌های HLA کلاس I بین ۴/۱-۰/۲۵ میکروگرم در هر میلی‌لیتر پلاسما و با وزن مولکولی ۵۵ کیلو دالتون تخمین زده شده است (۴۳، ۴۴). غلظت مولکول‌های HLA کلاس II، ۱۱ میکروگرم در هر میلی‌لیتر پلاسما گزارش شده است (۳۴). در نتیجه بین $10^{13} \times 4/1 - 10^{13} \times 0/25$ مولکول HLA کلاس I، بیش از $10^{10} \times 9/6$ مولکول آلبومین و بیش از $10^{11} \times 2/09$ مولکول HLA کلاس I/ایمونوگلوبولین در هر میلی‌لیتر از پلاسما تازه فریز شده (Fresh Frozen Plasma)، به بیماران منتقل می‌گردد (۴۵). نقش HLA محلول در ایجاد آلوانتی‌بادی‌ها زیاد مورد مطالعه قرار نگرفته است. در یک مطالعه در بیماران دچار کم کاری کلیه که تنها پلاسما دریافت کرده بودند، HLA محلول منجر به تولید آنتی‌بادی گردید (۴۶). مولکول HLA کلاس I محلول می‌تواند با مولکول LDL ترکیب گردد و پس از فاگوسیت شدن، تجزیه و به وسیله ماکروفاژها و سایر سلول‌های فاگوسیتی عرضه شود (۴۷). لنفوسیت‌های B و T می‌توانند با شناسایی پپتیدهای عرضه شده ضد آن‌ها، پاسخ ایمنی ایجاد کنند. با این حال گزارش‌هایی در مورد خاصیت مهارکنندگی سیستم ایمنی توسط مولکول‌های HLA محلول در موش ارائه شده است. در یک مطالعه، در موش‌هایی که تحت درمان با HLA-B7 نوترکیب محلول قرار گرفته بودند، سیستم ایمنی همورال ضد لکوسیت‌های حامل HLA-B7، کاملاً متوقف گردید (۴۷).

۴- حساس شدن به HLA ناشی از لکوسیت‌ها:

لکوسیت‌هایی که همراه گلبول‌های قرمز و کنسانتره‌های

پلاکتی موجود هستند، عمده‌ترین علت حساس شدن به HLA به شمار می‌روند (۴۹، ۴۸). لنفوسیت‌های خون محیطی حدود ۲۵۰۰۰۰ مولکول HLA کلاس I را بر سطح خود حمل می‌کنند (۳۴). همانند پلاکت‌ها و گلبول‌های قرمز، لکوسیت‌ها هم مولکول‌های HLA کلاس II را حمل می‌کنند. لکوسیت‌ها می‌توانند مولکول‌های HLA را به پلاسماهای بیماران آزاد کنند که باعث برداشت و عرضه آن‌ها به وسیله سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) می‌گردد. مهمتر این که لکوسیت‌ها قادر به حمل پروتئین‌های co-stimulatory می‌باشند. لنفوسیت‌های بیماران با شناسایی مولکول‌های HLA آلورژن، به آن‌ها متصل گردیده و سیستم ایمنی آن‌ها فعال می‌گردد. مولکول‌های co-stimulatory روی لکوسیت افراد اهداکننده، منجر به تحریک و فعال شدن لنفوسیت‌های بیماران می‌گردد. در نتیجه استفاده از پلاکت‌ها و سلول‌های قرمز فاقد لکوسیت، یکی از عمده‌ترین اقدامات جهت کاهش و جلوگیری از حساس شدن به HLA در افراد دریافت‌کننده پلاکت و خون می‌باشد (۵۱، ۵۰).

مقاومت پلاکتی، فرآیندی پیچیده بوده و دارای ابعاد بسیاری می‌باشد. مطالعه‌های گسترده روی FNAIT نشان داده است که مادرانی با ژنوتیپ HLA خاص، مثل DRB4*01:01 و خصوصاً DRB3*01:01 با پپتیدهای مشتق از HPA1 بیشتر واکنش می‌دهند تا افرادی که فاقد این ژنوتیپ هستند. نتایج مشابهی در مورد پاسخ ایمنی ضد آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز و آنتی‌ژن‌های عرضه شده ناشی از پیوند بافت به دست آمده است و ژنوتیپ‌های خاص HLA (و به صورت کمتر برخی از آنتی‌ژن‌های سازگاری MICA و MICB) با پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر به آنتی‌ژن‌های فرد اهداکننده همراه بوده‌اند (۵۳، ۵۲).

مکانیسم عمل آلوانتی‌بادی‌های ضد HLA در بروز مقاومت پلاکتی:

مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که زیر گروهی از آلوانتی‌بادی‌های ضد HLA و سرم بیماران دارای این آنتی‌بادی، باعث فعال شدن پلاکت وابسته به FcγRIIa و افزایش فاگوسیتوز آن‌ها به وسیله ماکروفاژها می‌گردند. اما

و بیماران در طی بارداری یا تزریق پلاکت، در مقابل این آنتی‌ژن‌ها پاسخ‌های آلوایمی ایجاد می‌کنند. شیوع آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد پلاکت‌ها بین ۱۱٪-۲٪ بوده و این در حالی است که حذف یا کاهش لکوسیت‌ها، روی میزان آن‌ها بی‌تأثیر می‌باشد (۶۲). هر چند این آنتی‌بادی‌ها شیوع فراوانی نداشته و به لحاظ آماری باعث کاهش معناداری در CCI نمی‌گردد. بر خلاف ترومبوسیتوپنی آلوایمیون یا پورپورای پس از انتقال، که حضور آنتی‌بادی Anti-HPA-1a در آن غالب می‌باشد، آلوآنتی‌بادی تولیدی در بیماران دریافت‌کننده پلاکت، اختصاصاً آنتی‌ژن‌های HPA-5b و HPA-1b را شناسایی می‌کند (۶۳). جالب این که ۷۰٪ آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکت در دوره‌ای از عفونت در فرد ظاهر شده و ناپایدار می‌باشند. هم‌چنین ۵۰٪ این آنتی‌بادی‌ها مانند اتوآنتی‌بادی‌ها عمل می‌کنند (۶۴).

زیر لایه‌های تنظیمی ایجاد آلوآنتی‌بادی:

مکانیسم‌های دقیق دخیل در ایجاد ایمنی در افراد مبتلا به مقاومت پلاکتی هم‌چنان ناشناخته باقی مانده است چرا که تعداد زیادی از افراد دریافت‌کننده پلاکت و مادران با بارداری‌های متعدد، پاسخ‌های ایمنی ایجاد نمی‌کنند. این امر می‌تواند دلایل مختلفی داشته باشد. پلاکت‌های بیگانه (هم‌چنین سلول‌های قرمز و لکوسیت‌ها) انواعی از آنتی‌ژن‌های کوچک و بزرگ را بر سطح خود ارائه می‌کنند که برخی به عنوان واریانت‌های آنتی‌ژنیک شناخته شده و برخی به عنوان الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن PAMPs به شمار می‌روند.

PAMPs به عنوان، نشانه‌های خطر بیولوژیکی غیر خودی باعث فعال شدن سلول‌های فاگوسیتی، دندریتی و لنفوسیت‌های B حساس شده می‌گردند. این امر باعث فعال شدن پاسخ‌های پیش التهابی ایمنی ذاتی شده که برای عرضه آنتی‌ژن و فعال کردن لنفوسیت‌های T ضروری است. پلاکت‌هایی که در هنگام دریافت سیگنال‌های خطر در تماس با لکوسیت‌ها فعال می‌شوند، مستعد ترشح مقادیر زیادی از مولکول‌های پیش التهابی هستند که در مجموع تحت عنوان Biological Response Modifiers (BRMs) به

این که چه حجم از این فعال شدن منجر به حذف پلاکت‌ها می‌شود، هم‌چنان نامشخص باقی مانده است (۵۴). فعال شدن پلاکت‌ها به آزاد شدن آلفا گرانول‌ها، ظهور P-selectin (CD62P) در سطح پلاکت و شروع شکل‌گیری کمپلمان به وسیله C3b، منجر می‌گردد. C3b مستقیماً به P-selectin موجود بر سطح پلاکت متصل شده و فعال شدن کمپلمان منجر به جایگیری آن روی پلاکت می‌گردد. در این شرایط مسیر آلترناتیو کمپلمان آغاز گردیده که به دنبال آن اتصال IgG و نشست متعاقب C1q صورت می‌گیرد. در مرحله بعد، اتصال C3b فعال شدن کمپلمان را تسهیل نموده که در نهایت منجر به شکل‌گیری کمپلکس MAC (membrane attack complex) که نام دیگر آن کمپلکس C5b-9 است می‌گردد (۵۵). فعال شدن کمپلمان می‌تواند به فعال شدن آن در فاز مایع نیز منجر گردد که در آن کندروتین سولفات آزاد شده از پلاکت‌های فعال شده هدف قرار می‌گیرند (۵۶). از طرف دیگر اتصال C3 به پلاکت‌های فعال باعث القای میانکنش بین لکوسیت و پلاکت می‌گردد (۵۷). تجمع‌ات IgG باعث تجمع پلاکت‌ها می‌گردد که این فرآیند با اضافه شدن C1q تشدید می‌شود (۵۸). اضافه کردن آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد بتا-۲-میکروگلوبولین و Pan HLA در مقادیر زیاد، باعث اتصال C3b و سمیت وابسته به کمپلمان (CDC) در پلاکت می‌گردد (۶۰، ۵۹).

نقش آنتی‌ژن‌های پلاکتی (HPA) در بروز مقاومت پلاکتی:

همان‌طور که پیش‌تر نیز به آن اشاره شد، یکی از دلایل ایجاد مقاومت پلاکتی، تولید آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی می‌باشد. یکی از دلایل ایجاد آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی، وجود پلی‌مورفیسم در این آنتی‌ژن‌ها است. این پلی‌مورفیسم‌ها عمدتاً به علت تغییرات تک آمینو اسیدی در گلیکوپروتئین موجود بر سطح پلاکت‌ها، مانند ایتگرین GPIIb/IIIa و GPIa/IIa، GPIb/V/IX تحت عنوان رسپتور فاکتور ون ویلبرند، GPIV تحت عنوان رسپتور کلاژن و ترومبواسپوندین و گلیکوپروتئین GPI CD109 می‌باشد (۶۱). تفاوت زیادی در پلی‌مورفیسم‌های HPA در جمعیت‌های مختلف وجود دارد

شمار می‌روند (۶۶، ۶۵). برخی از این فاکتورها و فاکتورهای ناشناخته دیگر می‌توانند با سلول‌های دخیل در سیستم ایمنی ذاتی، عرضه آنتی‌ژن و پاسخ‌های ایمنی اکتسابی تداخل نمایند. یکی از این BRM هایی که در مقادیر زیاد به وسیله پلاکت‌ها تولید می‌گردد، CD40L می‌باشد که در حالت محلول sCD40L و متصل به غشاء می‌تواند با سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن دارای CD40 مانند لنفوسیت‌های B متصل گردد (۶۷). در مدلی آزمایشی، کشت هم‌زمان پلاکت‌ها و لنفوسیت‌های B باعث فعال شدن آن‌ها (افزایش بیان P-selectin روی پلاکت و CD86 روی لنفوسیت B) گردید. در حقیقت میانکشی لنفوسیت‌های B و پلاکت‌ها با تغییر در بیان CD40 و CD40L به وسیله لنفوسیت‌های B و پلاکت‌ها شناخته می‌شود. سه روز پس از انکوباسیون لنفوسیت‌ها با پلاکت‌ها، لنفوسیت‌های B تمایز یافته تولید IgG1، IgG2 و IgG3 (اما نه IgG4، IgM و IgA) را افزایش می‌دهند (۶۸). هم‌چنین پاسخ لنفوسیت‌های B فراخوانی شده به دلیل فعال شدن هم‌زمان به وسیله (PRRs؛ Pathogen Recognition Receptors) و رسپتور سلول B برای آنتی‌ژن تسهیل می‌شود. اتصال آنتی‌ژن به وسیله آنتی‌بادی سبب تقویت لنفوسیت‌های B و اکشن‌دهنده به وسیله رسپتورهای FC و رسپتورهای کمپلمان می‌گردد. از طرف دیگر ارائه آنتی‌ژن جهت عرضه آن به لنفوسیت‌های T و اکشن‌دهنده مهم است تا این لنفوسیت‌ها به عنوان عملگرهای کمکی، منجر به تداوم تمایز لنفوسیت‌های B و اکشن‌دهنده گردند. شناسایی آلوانتی‌ژن‌ها می‌تواند به وسیله دو مکانیسم صورت پذیرد: نخست شناسایی مستقیم به وسیله رسپتورهای لنفوسیت‌های T ضد پپتیدهای مشتق از HLA که به وسیله سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن فرد اهداکننده صورت می‌گیرد که این فرآیند در هنگام حذف دقیق لکوسیت‌ها و حذف APC‌های بیگانه تا حدود زیادی قابل جلوگیری می‌باشد. دوم پپتیدهای محلول مشتق از HLA فرد اهداکننده که به APC‌های فرد گیرنده متصل می‌گردد. آزمایش بلوکه کردن تماس APC و لنفوسیت‌های T و اکشن‌دهنده با اتصال متقاطع CTLA4-Ig باعث مهار ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد (۷۰، ۶۹).

ساریس و همکارانش نشان دادند که پلاکت‌های اندوسیتوز شده به وسیله سلول‌های دندریتی، احتمالاً به وسیله مکانیسم آپوپتوز، منجر به تحریک تولید اینترفرون گاما به وسیله لنفوسیت‌های $CD4^+ T$ می‌گردند. این مسأله نشان می‌دهد که نه تنها HLA مربوط به لکوسیت‌های باقی‌مانده در محصولات خونی بلکه HLA کلاس I پلاکت‌های بیگانه هم می‌توانند ایمنی‌زا باشند (۷۱).

مولکول‌های MHC کلاس I پلاکتی:

در گردش خون، پلاکت‌ها بیشترین سهم را از مولکول‌های MHC کلاس I در گردش به خود اختصاص می‌دهند و مطالعه‌ها نشان می‌دهند که حدود دو سوم این مولکول‌های پلاکتی، به وسیله پلاسما جذب می‌شوند (۷۲). این مولکول‌های MHC جذب شده از برش‌های پروتولیتیک غشای سلول‌های سوماتیک حاصل می‌گردند. به نظر می‌رسد بیشتر آنتی‌ژن‌های MHC موجود بر روی پلاکت‌ها، عمدتاً حاوی زنجیره‌های سنگین و بتا-۲-میکروگلوبولین باشند (۷۳). در نتیجه بیشتر مولکول‌های MHC پلاکت از نظر ساختاری تغییر یافته و توانایی جدا شدن از غشای پلاکت به دنبال ذخیره‌سازی پلاکت را دارا هستند. پیشنهاد می‌شود که چون مولکول‌های محلول MHC به محض ذخیره افزایش می‌یابد و ممکن است این مولکول‌های مشتق از پلاکت، مسئول واکنش‌های ایمنی بعدی پس از تزریق پلاکت باشند. هم‌چنین می‌تواند دلیل این باشد که چرا این مولکول‌های MHC محرک ضعیف لنفوسیت‌های $CD8^+ T$ هستند و باعث مهار این لنفوسیت‌ها و افزایش مقاومت در پیوندهای پوستی آلورژن می‌گردند (۴۲). با این وجود گرچه بیشتر MHC‌های پلاکتی تجزیه می‌گردند این مولکول‌ها هنوز دارای توانایی بالقوه در تحریک تولید آلوانتی‌بادی می‌باشند. با تزریق پلاکت‌های آلورژن به گیرنده، میزبان در معرض مقادیر زیادی مولکول‌های تغییر یافته MHC کلاس I فرد اهداکننده قرار می‌گیرد. مولکول‌های MHC فرد اهداکننده، سرانجام در طی مسیر گردش در طحال فاگوسیت می‌شوند (مثلاً کلاس I مرتبط با پلاکت) یا از طریق پینوسیتوز (کلاس I محلول) به وسیله سلول‌های (مثلاً ماکروفاژها)

سیستم رتیکولاندوتلیال گرفته می‌شوند. این مکانیسم جذب اولیه ماکروفاژهای گیرنده طحال و سلول‌های دندریتی، اجازه می‌دهد تا به عنوان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن جهت تحریک سیستم ایمنی اکتسابی و در نهایت تولید آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های فرد اهداکننده عمل کنند (۷۳).

تولید آلوآنتی‌بادی ضد پلاکت‌های فاقد لکوسیت:

جهت تولید آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های پلاکت‌های انتقالی، شناسایی غیر مستقیم آلوآنتی‌ژن‌ها در طحال نقش کلیدی بر عهده دارد (۷۵، ۷۴). APC های گیرنده در طحال ابتدا بایستی پلاکت‌های آلوژن را جذب کرده و آن‌ها را به نواحی اندوزومی پردازش آنتی‌ژن، جهت برش پروتئولیتیک MHC های پلاکتی به پپتیدهای ۱۰-۵ آمینواسیدی منتقل کنند. پپتیدها سپس به شکاف MHC II متصل می‌شوند و از آن‌جا به سطح APC جهت ارائه لنفوسیت‌های $CD4^+$ T منتقل می‌گردند (۷۶). همان‌طور که سلول‌های T از طحال عبور می‌کنند، گیرنده‌های اختصاصی پپتید-MHC آن‌ها، آنتی‌ژن‌های موجود بر سطح APC را بررسی کرده و اگر ریسپتور لنفوسیت T تمایل کافی برای اتصال به MHC - پپتید پلاکتی (سیگنال اول) داشته باشد و شرایط CO-Stimulatory (سیگنال دوم) هم موجود باشد، لنفوسیت‌های T فعال شده و به سلول افکتوری تمایز می‌یابند (۷۶). سایتوکاین‌های ترشح شده از سلول‌های T کمکی فعال شده، با تحریک لنفوسیت‌های B هدف‌گیری شده ضد MHC کلاس I افراد دهنده، باعث تمایز آن‌ها به پلاسما سل‌ها می‌گردد که این امر به ترشح آنتی‌بادی IgG، اتصال بعدی این آنتی‌بادی‌ها به پلاکت فرد اهداکننده و تخریب آن‌ها منجر می‌گردد. مطالعه‌های حیوانی نشان داده‌اند که تزریق پلاکت‌های آلوژن، حالت پیش التهابی را موجب گردیده و سایتوکاین‌های مربوط به لنفوسیت‌های T خصوصاً لنفوسیت‌های T کمکی Th_1 باعث تولید اینترفرون گاما می‌گردد (۷۷).

بروز مقاومت پلاکتی ناشی از عوامل غیر ایمونولوژیک:

برخی شرایط کلینیکی می‌تواند نیاز به پلاکت‌ها را

افزایش داده یا به تخریب آن‌ها منجر گردد. بر اساس مطالعه‌هایی بر روی بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد یا بیمارانی که تحت پیوند سلول‌های بنیادی خونساز قرار گرفته‌اند، شرایطی هم‌چون تب، سپسیس، بیماری پیوند در مقابل میزبان (GVHD)، انعقاد داخل عروقی منتشر، بزرگ شدن طحال و مصرف برخی داروها می‌توانند منجر به مقاومت پلاکتی گردند. تزریق پلاکت در این بیماران ممکن است با افزایش کافی تعداد پلاکت همراه نباشد. مقاومت زمانی آشکار می‌گردد که حداقل پس از ۲ انتقال پیاپی پلاکت‌های تازه (به محض تولید یا نهایتاً ۲ الی ۳ روز پس از تولید) با آنتی‌ژن‌های ABO سازگار، تعداد پلاکت‌ها در بیمار به تعداد قابل قبول نباشد. توافقی بر سر این که تعداد پلاکت‌ها بایستی ۱ ساعت پس از انتقال یا ۲۴-۲۰ ساعت پس از انتقال محاسبه گردد وجود ندارد. هم‌چنین فرمولی برای تصحیح حجم خون بیماران و تعداد دفعات تزریق پلاکت در این شرایط وجود ندارد. با این حال یک راه‌کار کلینیکی ساده جهت شناسایی بروز مقاومت پلاکتی، بررسی افزایش کمتر از $10^9 \times 10^9$ پلاکت در یک لیتر خون در بازه زمانی ۲۴-۲۰ ساعت پس از تزریق پلاکت می‌باشد (۷۸).

سپسیس:

سپسیس به عنوان پاسخ بدن به عوامل تهدیدکننده حیات آن گفته می‌شود که می‌تواند منجر به آسیب بافت، نارسایی در عملکرد اندام‌های بدن و مرگ گردد. ارتباط بین سپسیس و ترومبوسیتوپنی به خوبی آشکار شده است. هر چند علت این ارتباط به خوبی مشخص نمی‌باشد. هماتوفاگوسیتوز که در مغز استخوان بیماران دارای سپسیس و ترومبوسیتوپنی زیاد دیده می‌شود، می‌تواند یکی از فاکتورهای دخیل در بروز مقاومت پلاکتی ناشی از سپسیس باشد (۷۹).

هم‌چنین کاهش تولید پلاکت نیز در برخی بیماران مبتلا به سپسیس می‌تواند دلیل بروز ترومبوسیتوپنی باشد. در نهایت می‌توانند در سطح اندوتلیوم فعال شده متوقف گردند که نقش مهمی در پاسخ میزبان به سپسیس بر عهده دارد. علاوه بر هموستازی، پلاکت‌ها نقش مهمی در ایمنی ذاتی و اکتسابی داشته و پلاکت‌ها می‌توانند با لکوسیت‌ها و

است (۸۳).

تب:

در بیماران مبتلا به بدخیمی‌های خونی، تب عامل عمده ایجاد مقاومت پلاکتی می‌باشند. اگر چه بروز تب با کاهش CCI همراه است. معلوم نیست حضور عوامل ایجاد کننده پیچیدگی مانند عفونت یا داروها در این امر دخیل می‌باشد یا خیر. بررسی بیمارانی که ضد HLA فرد اهداکننده پاسخ ایمنی ایجاد کرده بودند نشان داد که حضور تب در هنگام تزریق پلاکت به اهداکنندگان، باعث کاهش PPR (Percent Platelet Recovery) می‌گردد. با این حال نکته حائز اهمیت این مطلب زمانی آشکار شد که با استفاده از پلاکت‌های سازگار، تب باعث اثر مشخصی روی PPR نگردید (۸۴).

انعقاد درون عروقی منتشر (Disseminated intravascular coagulation):

مصرف فاکتورهای انعقادی و تولید نامنظم و بیش از حد ترومبین، باعث رسوب فیبرین در عروق کوچک می‌شود که به این فرآیند انعقاد درون عروقی منتشر یا DIC (Disseminated Intravascular Coagulation) گویند (۸۵). بیماران مبتلا به لوسمی پرومیلوسیتیک حاد به علت رها شدن فاکتورهای بافتی از گرانول‌های سلول‌های لوسمی که یا به صورت خود به خودی یا در نتیجه شیمی درمانی اتفاق می‌افتد، DIC از خود نشان می‌دهند (۸۵). DIC می‌تواند منجر به غیر فعال شدن و بی حرکت گردیدن پلاکت‌ها شده و یکی از عوامل CCI ضعیف پس از تزریق پلاکت به شمار می‌رود (۸۶).

سن پلاکت:

مطالعه‌ها نشان می‌دهند سن پلاکت به طرز معناداری بر روی CCI اثر گذار است. جالب این جا است که در یک مطالعه انجام شده بر روی بیماران دارای عفونت، انعقاد درون عروقی منتشر و بزرگی طحال، مقاومت نسبت به تزریق پلاکت‌های کهنه در این بیماران ایجاد گردید در حالی که این فرآیند به هنگام تزریق پلاکت‌های تازه در این

سلول‌های اندوتلیومی میانکنش داشته و این میانکنش باعث سوق داده شدن لکوسیت‌ها به سمت بافت ملتهب می‌گردد. میانکنش اولیه پلاکت و لکوسیت‌ها با اتصال P-selectin روی سطح پلاکت با PSGL-1 روی لکوسیت شکل می‌گیرد. مهار فعل و انفعالات بین پلاکت - نوتروفیل می‌تواند آسیب ریوی حاد ناشی از سپسیس را نیز بهبود بخشد (۸۰).

پلاکت‌ها با بیان Toll-like receptor ها که ساختارهای مولکولی روی سطح عامل پاتوژن را شناسایی می‌کنند، باعث ایجاد پاسخ‌های پیش التهابی می‌گردند. این فرآیند می‌تواند منجر به ترومبوسیتوپنی نیز بشود (۸۱). علاوه بر این، محصولات باکتریایی مانند لیپوپلی ساکاریدها می‌توانند در تعامل با آنتی‌بادی‌های پلاکتی باعث افزایش فگوسیتوز گردند (۸۲). این یافته‌ها نشان می‌دهند که چگونه فاکتورهای کلینیکی مانند سپسیس می‌تواند منجر به مقاومت پلاکتی در افراد دریافت‌کننده پلاکت‌های دارای آلوآنتی‌ژن گردد.

بزرگ شدن طحال:

طحال مهم‌ترین عامل مؤثر بر CCI پلاکتی در فرآیند انتقال می‌باشد. در واقع طحال به عنوان یکی از مکان‌های به دام انداختن پلاکت محسوب شده و طحال‌های بزرگتر حاوی ذخایر پلاکتی بیشتری هم هستند. پلاکت بزرگ باعث کاهش فواصل زمانی تزریق پلاکت می‌شود. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که طحال جایگاه عمده تخریب پلاکتی می‌باشد. بیش از ۸۵٪ پلاکت‌ها در طحال بیماران مبتلا به اسپلنومگالی تخریب می‌گردند اما این میزان در گروه کنترل طبیعی ۶۱٪ می‌باشد.

در بیماران فاقد طحال، کبد محل اصلی تخریب پلاکت محسوب می‌گردد که ۸۹٪ تخریب در آن‌جا صورت می‌گیرد. میزان باز یافت پلاکت در گردش اندکی پس از تزریق، ۲۶٪ در بیماران با طحال بزرگ، ۵۹٪ در گروه کنترل و ۹۷/۸٪ در بیماران فاقد طحال گزارش شده است. ۳۰ دقیقه پس از انتقال، ۸۰٪ پلاکت‌ها در طحال بیماران مبتلا به طحال بزرگ مشاهده گردیده است در حالی که این میزان در طحال افراد طبیعی حدود ۴۰٪ بوده

افراد مشاهده نشد. یکی از دلایل این امر می‌تواند فعال شدن پلاکت‌های قدیمی در طی چرخه ذخیره‌سازی باشد. در نتیجه بایستی به سن پلاکت‌ها به عنوان یک فاکتور غیر ایمونولوژیک در بروز مقاومت پلاکتی توجه کرد (۸۷).

داروها:

ترومبوسیتوپنی ناشی از داروها شایع می‌باشد و داروهای مختلفی در این رابطه شناسایی گردیده‌اند که از این میان می‌توان به ونکومايسين، آمفوتریسین ب و هپارین اشاره کرد (۸۸). داروها با مکانیسم ایمنی منجر به ترومبوسیتوپنی می‌گردند (۸۹).

بیماری Venooclusive و پیوند در مقابل میزبان، Graft Versus Host Disease (GVHD):

بحث‌های فراوانی راجع به این که پیوند سلول‌های بنیادی خونساز عامل خطری برای مقاومت پلاکتی محسوب می‌گردد یا خیر وجود دارد. انسداد عروق کوچک کبدی (VOD: Veno Occlusive Disease) کبدی در ۲۲٪ بیمارانی که پیوند سلول‌های بنیادی خونساز دریافت کرده‌اند گزارش شده است. مقاومت پلاکتی می‌تواند یکی از علائم وخامت کلینیکی حال بیمارانی باشد که پیوند سلول‌های بنیادی خونساز دریافت کرده‌اند (۹۰). GVHD نیز فاکتور خطری برای بروز مقاومت پلاکتی در بیمارانی است که پیوند سلول‌های بنیادی خونساز دریافت کرده‌اند. میزان بروز اتوآنتی‌بادی‌های پلاکتی در بیماران با GVHD حاد یا مزمن به طرز معناداری بالاتر از گروه کنترل می‌باشد (۹۱، ۹۲).

التهاب و مقاومت پلاکتی:

پلاکت‌ها قادر به تولید مدیاتورهای التهابی مثل IL-1a، TGFβ، RANTES، IL-8 و همسین‌طور CD154 هستند (۹۳). CD154 های مشتق از پلاکت مستقیماً قادر به تحریک لنفوسیت‌های B جهت تکثیر و تولید آنتی‌بادی می‌باشند. در نتیجه حتی در صورت عدم حضور لنفوسیت‌های CD4⁺ T، پلاکت‌ها می‌توانند در القای تولید آلوآنتی‌بادی نقش کمکی داشته باشند (۹۴).

برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که شرایط التهابی بیمار، زیر گروه‌های APC مصرف‌کننده گلبول‌های قرمز را تغییر داده و منجر به بروز پاسخ ایمنی و تولید آلوآنتی‌بادی می‌گردند. اثر مشابهی ممکن است پس از تزریق پلاکت اتفاق بیفتد. بیماران دریافت‌کننده پلاکت معمولاً دارای آسیب‌های قابل توجه هم‌چون تروما، عفونت یا بیماری می‌باشند. مطالعه بر روی موش‌هایی که به لحاظ ژنتیکی یکسان بودند نشان داد که تفاوت‌های محیطی هر حیوان مانند زمینه التهابی آن می‌تواند روی پاسخ ایمنی آن‌ها مؤثر باشد (۹۵، ۹۶).

سایر عوامل:

برخی از مطالعه‌ها حاکی از پایین بودن مقدار پلاکت تزریقی، پایین بودن کیفیت پلاکت‌های تزریق شده و اندازه (size) بدن بیمار دریافت‌کننده پلاکت در بروز پاسخ ایمنی می‌باشند (۹۷).

نتیجه‌گیری

علی‌رغم اقدامات جدی، مقاومت پلاکتی هم‌چنان یک عارضه مهم در بحث انتقال خون و فرآورده‌های خونی بوده که هر چند در گروه کوچکی از افراد مشاهده می‌گردد، اما پیشگیری از این عارضه در بیمارانی که نیازمند دریافت مداوم پلاکت می‌باشند هم‌چنان امری مهم و حیاتی به نظر می‌رسد. در این راستا شناسایی عوامل ایجاد کننده مقاومت پلاکتی در جلوگیری از بروز آن از اهمیت به سزایی برخوردار می‌باشد. همان گونه که گفته شد، ۸۰٪ موارد مقاومت پلاکتی ناشی از عوامل غیر ایمنی و ۲۰٪ آن ناشی از عوامل ایمنی و در نتیجه تولید آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های موجود بر سطح پلاکت می‌باشد. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده تولید شده ضد آنتی‌ژن‌های ABO موجود بر روی پلاکت، یا آلوآنتی‌بادی‌هایی باشند که ضد آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA) کلاس I در ۸۰٪ موارد، یا آنتی‌ژن‌های پلاکت انسانی (HPA) در ۲۰٪ موارد بوده و منجر به تخریب پلاکت‌های انتقالی گردند. یکی دیگر از راه‌های تولید آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های HLA، پیوند بافت

پلاکت بر عهده دارند. علاوه بر استفاده از پلاکت‌های با HLA یکسان و سازگار به بیمارانی که دچار پاسخ آلو ایمنی گردیده‌اند، حذف لکوسیت‌ها از محصولات خونی، سازگاری آنتی‌ژن‌های ABO و استفاده از پلاکت‌های تازه (ذخیره شده زیر ۴۸ ساعت)، باعث بهبود قابل مشاهده‌ای در میزان پلاکت‌ها پس از انتقال می‌گردند. امروزه با بررسی فاکتورهای ایمنی مؤثر بر مقاومت پلاکتی، اطلاعات بسیاری جهت پیشگیری از بروز آن به دست آمده و اقدامات ضروری بیشتر از قبل جهت کنترل و مدیریت این بیماری انجام می‌پذیرد. با این وجود و علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در مدیریت و پیشگیری از بروز پدیده آلو ایمنی ایجادکننده مقاومت پلاکتی، مدیریت فاکتورهای غیر ایمنی، شرایط نامطلوب بالینی و استفاده از داروهایی که بر روی بقا یا عملکرد پلاکت‌ها تأثیرگذار می‌باشند، همچنان به عنوان مشکلات حل نشده‌ای در مسیر بروز مقاومت پلاکتی وجود دارند و کشورهای مختلف با توجه به امکانات پزشکی خود بایستی تمهیدات ویژه‌ای جهت رفع این معضلات و مدیریت این بیماری ایجاد کنند.

می‌باشد. در بارداری نیز، آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های لکوسیت انسانی (HLA) که بر سطح سلول‌های جنین آن‌ها (به ارث رسیده از پدر) تولید می‌گردد می‌تواند در بارداری‌های بعدی یا تزریق پلاکت در خانم‌های دارای سابقه بارداری ایجاد مشکل کند. پلاکت‌ها هم چنین آنتی‌ژن‌های پلاکتی (HPA) را بیان کرده که واریانت‌هایی از مولکول‌های تجمع یافته و چسبنده می‌باشند و بین مادر و جنین و فرد اهداکننده و دریافت‌کننده متفاوت بوده که منجر به تولید آلوآنتی‌بادی‌ها و مشکلات بعدی آن می‌گردد. تزریق پلاکت با انتقال لکوسیت‌ها نیز همراه است که از طریق بیان کپی‌های فراوان HLA کلاس I (و کلاس II بیان شده بر روی لنفوسیت‌های T فعال شده، لنفوسیت‌های B و سلول‌های دندریتی) به تولید پاسخ ایمنی منجر می‌گردند. هم‌چنین سلول‌های قرمز خونی باقی‌مانده در کنسانتره‌های پلاکتی نیز باعث تولید آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز می‌شود. سرویس‌های ارائه‌دهنده خدمات انتقال خون، نقش مهمی در تضمین پاسخ‌دهی مناسب بیماران به تزریق

References:

- 1- Izak M, Bussell JB. Management of thrombocytopenia. F1000Prime Rep 2014; 6: 45.
- 2- Rajadhyaksha BS, Desai DP, Navkudkar AA. Platelet refractoriness. Glob J Transfus Med 2019; 4(2): 140-7.
- 3- Forest SK, Hod EA. Management of the platelet refractory patient. Hematol Oncol Clin North Am 2016; 30(3): 665-77.
- 4- Ferreira AA, Zulli R, Soares S, Castro Vd, Moraes-Souza H. Identification of platelet refractoriness in oncohematologic patients. Clinics (Sao Paulo) 2011; 66(1): 35-40.
- 5- Peña JR, Saidman SL, Girouard TC, Meister E, Dzik WH, Makar RS. Anti-HLA alloantibodies in surgical patients refractory to platelet transfusion. Am J Hematol 2014; 89(9): E133-7.
- 6- Slichter SJ, Pellham E, Bailey SL, Christoffel T, Gettinger I, Gaur L, et al. Leukofiltration plus pathogen reduction prevents alloimmune platelet refractoriness in a dog transfusion model. Blood 2017; 130(8): 1052-61.
- 7- Waterman HR, Kapp LM, Munday A, Odem-Davis K, Zimring JC. Transfusion-induced alloimmunization and platelet refractoriness in a mouse model: mechanisms and interventions. Transfusion 2016; 56(1): 91-100.
- 8- Mostakhdemin Hosseini M, Samiee S, Shaiegan M, Mohammadi S, Jalaiekhoo H, Tabatabaiepanah 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]
- 9- Sanz C, Freire C, Alcorta I, Ordinas A, Pereira A. Platelet-specific antibodies in HLA-immunized patients receiving chronic platelet support. Transfusion 2001; 41(6): 762-5.
- 10- 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.
- 11- Yari F, Sobhani M, Sabaghi F, Zaman-Vaziri M, Bagheri N, Talebian A. Frequencies of HLA-DRB1 in Iranian normal population and in patients with acute lymphoblastic leukemia. Arch Med Res 2008; 39(2): 205-8.
- 12- Shaiegan M, Abolghasemi H, Yari F, Paridar M, Maghsudlu M, Amini Kafiabad S, et al. Comparison of Human Leukocyte Antigen Frequency in Iranian unrelated Stem cell donors during 2011-2012. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2013; 10(3): 267-81. [Article in Farsi]
- 13- Pavenski K, Freedman J, Semple J. HLA alloimmunization against platelet transfusions:

- pathophysiology, significance, prevention and management. *Tissue Antigens* 2012; 79(4): 237-45.
- 14- Hickey MJ, Valenzuela NM, Reed EF. Alloantibody generation and effector function following sensitization to human leukocyte antigen. *Front Immunol* 2016; 7: 30.
 - 15- De Clippel D, Baeten M, Torfs A, Emonds MP, Feys HB, Compernelle V, *et al.* Screening for HLA antibodies in plateletpheresis donors with a history of transfusion or pregnancy. *Transfusion* 2014; 54(12): 3036-42.
 - 16- Sharma R, Marwaha N. Leukoreduced blood components: Advantages and strategies for its implementation in developing countries. *Asian J Transfus Sci* 2010; 4(1): 3-8.
 - 17- Rebullia P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica* 2005; 90(2): 247-53.
 - 18- 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.
 - 19- Rijkers M, Schmidt D, Lu N, Kramer CS, Heidt S, Mulder A, *et al.* Anti-HLA antibodies with complementary and synergistic interaction geometries promote classical complement activation on platelets. *Haematologica* 2019; 104(2): 403-16.
 - 20- Delaflor-Weiss E, Mintz PD. The evaluation and management of platelet refractoriness and alloimmunization. *Transfus Med Rev* 2000; 14(2): 180-96.
 - 21- Sacher RA, Kickler TS, Schiffer CA, Sherman LA, Bracey AW, Shulman IA. Management of patients refractory to platelet transfusion. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127(4): 409-14.
 - 22- 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.
 - 23- Liu XG, Liu S, Feng Q, Liu XN, Li GS, Sheng Z, *et al.* Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. *Blood* 2016; 128(6): 852-61.
 - 24- Looney MR, Su X, Van Ziffle JA, Lowell CA, Matthay MA. Neutrophils and their Fcγ receptors are essential in a mouse model of transfusion-related acute lung injury. *J Clin Invest* 2006; 116(6): 1615-23.
 - 25- Poston JN, Zimring JC. Refractoriness to platelet transfusion in the presence of anti-HLA antibodies--reassessing the alloantibody hypothesis. *Ann Blood* 2019; 4: 8.
 - 26- Dahl J, Refsum E, Ahlen MT, Egeland T, Jensen T, Viken MK, *et al.* Unraveling the role of maternal anti-HLA class I antibodies in fetal and neonatal thrombocytopenia--Antibody specificity analysis using epitope data. *J Reprod Immunol* 2017; 122: 1-9.
 - 27- Dutcher JP, Schiffer CA, Aisner J, Wiernik PH. Long-term follow-up patients with leukemia receiving platelet transfusions: identification of a large group of patients who do not become alloimmunized. *Blood* 1981; 58(5): 1007-11.
 - 28- Izadpanahi HA, Yari F, Khoramizadeh MR, Maghsudlu M, Vaeli S. PF4 and P-selectin levels in platelet concentrates during storage in two different storage media of plasma and composol. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2012; 9(2): 94-103. [Article in Farsi]
 - 29- 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.
 - 30- Shaiegan M, Amiri F, Derakhti Gonbad M, Aghaeipour M, Maghsudlu M, Tabatabaian A, *et al.* Flowcytometric evaluation of antibodies against histocompatibility antigens and platelet-specific antigens in patients with hematological disorders following the transfusion of platelets. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2005; 1(2): 27-36. [Article in Farsi]
 - 31- Colucci F, Moffett A, Trowsdale J. Medawar and the immunological paradox of pregnancy: 60 years on. *Eur J Immunol* 2014; 44(7): 1883-5.
 - 32- Tripathi P, Naik S, Agrawal S. Role of HLA-G, HLA-E and KIR2DL4 in Pregnancy. *Int J Hum Genet* 2007; 7(3): 219-33.
 - 33- Eryilmaz M, Müller D, Rink G, Klüter H, Bugert P. Introduction of Noninvasive Prenatal Testing for Blood Group and Platelet Antigens from Cell-Free Plasma DNA Using Digital PCR. *Transfus Med Hemother* 2020; 47: 292-301.
 - 34- Weinstock C, Schnaidt M. Human Leucocyte Antigen Sensitisation and Its Impact on Transfusion Practice. *Transfus Med Hemother* 2019; 46(5): 356-69.
 - 35- Triulzi DJ, Kleinman S, Kakaiya RM, Busch MP, Norris PJ, Steele WR, *et al.* The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion* 2009; 49(9): 1825-35.
 - 36- McPherson ME, Anderson AR, Castillejo MI, Hillyer CD, Bray RA, Gebel HM, *et al.* HLA alloimmunization is associated with RBC antibodies in multiply transfused patients with sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54(4): 552-8.
 - 37- Ritz D, Gloger A, Neri D, Fugmann T. Purification of soluble HLA class I complexes from human serum or plasma deliver high quality immuno peptidomes required for biomarker discovery. *Proteomics* 2017; 17(1-2): 10.1002.
 - 38- Weinstock C, Schnaidt M. Human Leucocyte Antigen Sensitisation and Its Impact on Transfusion Practice. *Transfus Med Hemother* 2019; 46(5): 356-69.
 - 39- Datema G, Stein S, Eijssink C, Mulder A, Claas FH, Doxiadis II. HLA-C expression on platelets: studies with an HLA-Cw1-specific human monoclonal antibody. *Vox Sang* 2000; 79(2): 108-11.
 - 40- Saito S, Ota S, Seshimo H, Yamazaki Y, Nomura S, Ito T, *et al.* Platelet transfusion refractoriness caused by a mismatch in HLA-C antigens. *Transfusion* 2002; 42(3): 302-8.
 - 41- Dargahi T, Yari F, Rezaei N. The source of HLA

- molecules on platelets: Does platelets adsorb soluble HLA molecules from their environment? Iran J Pediatr Hematol Oncol 2019; 9(4): 236-43.
- 42- Gouttefangeas C, Diehl M, Keilholz W, Hörnlein RF, Stevanović S, Rammensee HG. Thrombocyte HLA molecules retain nonrenewable endogenous peptides of megakaryocyte lineage and do not stimulate direct allo cytotoxicity *in vitro*. Blood 2000; 95(10): 3168-75.
 - 43- Ritz D, Gloger A, Neri D, Fugmann T. Purification of soluble HLA class I complexes from human serum or plasma deliver high quality immuno peptidomes required for biomarker discovery. Proteomics 2017; 17(1-2): 10.1002/pmic.201600364.
 - 44- Gouttefangeas Cc, Diehl M, Keilholz W, Hörnlein RF, Stevanović S, Rammensee HG. Thrombocyte HLA molecules retain nonrenewable endogenous peptides of megakaryocyte lineage and do not stimulate direct allo cytotoxicity *in vitro*. Blood 2000; 95(10): 3168-75.
 - 45- Santoso S, Kiefel V, Volz H, Mueller-Eckhardt C. Quantitation of soluble HLA class I antigen in human albumin and immunoglobulin preparations for intravenous use by solid-phase immunoassay. Vox Sang 1992; 62(1): 29-33.
 - 46- Tanhehco YC, Berns JS. Red blood cell transfusion risks in patients with end-stage renal disease. Semin Dial 2012; 25(5): 539-44.
 - 47- Schaftenaar FH, Amersfoort J, Douna H, Kröner MJ, Foks AC, Bot I, *et al.* Induction of HLA-A2 restricted CD8 T cell responses against ApoB100 peptides does not affect atherosclerosis in a humanized mouse model. Sci Rep 2019; 9(1): 1-11.
 - 48- 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.
 - 49- Saris A, Peyron I, van der Meer PF, Stuge TB, Zwaginga JJ, van Ham SM, *et al.* Storage-Induced Platelet Apoptosis Is a Potential Risk Factor for Alloimmunization Upon Platelet Transfusion. Front Immunol 2018; 9: 1251.
 - 50- Gilson CR, Patel SR, Zimring JC. CTLA4-Ig prevents alloantibody production and BMT rejection in response to platelet transfusions in mice. Transfusion 2012; 52(10): 2209-19.
 - 51- Bianchi M, Vaglio S, Pupella S, Marano G, Facco G, Liumbruno GM, *et al.* Leucoreduction of blood components: an effective way to increase blood safety? Blood Transfus 2016; 14(2): 214-27.
 - 52- Loewenthal R, Rosenberg N, Kalt R, Dardik R, Landau M, Yahalom V, *et al.* Compound heterozygosity of HLA-DRB3* 01: 01 and HLA-DRB4* 01: 01 as a potential predictor of fetal neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2013; 53(2): 344-52.
 - 53- Wienzek-Lischka S, König IR, Papenkort EM, Hackstein H, Santoso S, Sachs UJ, *et al.* HLA-DRB3* 01: 01 is a predictor of immunization against human platelet antigen-1a but not of the severity of fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2017; 57(3): 533-40.
 - 54- Rijkers M, Saris A, Heidt S, Mulder A, Porcelijn L, Claas FH, *et al.* A subset of anti-HLA antibodies induces FcγRIIa-dependent platelet activation. Haematologica 2018; 103(10): 1741-52.
 - 55- del Conde I, Cruz MA, Zhang H, López JA, Afshar-Kharghan V. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. J Exp Med 2005; 201(6): 871-9.
 - 56- Hamad OA, Ekdahl KN, Nilsson PH, Andersson J, Magotti P, Lambris JD, *et al.* Complement activation triggered by chondroitin sulfate released by thrombin receptor-activated platelets. J Thromb Haemost 2008; 6(8): 1413-21.
 - 57- Hamad OA, Mitroulis I, Fromell K, Kozarcenin H, Chavakis T, Ricklin D, *et al.* Contact activation of C3 enables tethering between activated platelets and polymorphonuclear leukocytes via CD11b/CD18. Thromb Haemost 2015; 114(12): 1207-17.
 - 58- Peerschke E, Yin W, Grigg S, Ghebrehwet B. Blood platelets activate the classical pathway of human complement. J Thromb Haemost 2006; 4(9): 2035-42.
 - 59- Pokrass MJ, Liu MF, Lindorfer MA, Taylor RP. Activation of complement by monoclonal antibodies that target cell-associated β2-microglobulin: Implications for cancer immunotherapy. Mol Immunol 2013; 56(4): 549-60.
 - 60- Meinke S, Sandgren P, Mörtberg A, Karlström C, Kadri N, Wikman A, *et al.* Platelets made HLA deficient by acid treatment aggregate normally and escape destruction by complement and phagocytes in the presence of HLA antibodies. Transfusion 2016; 56(2): 370-82.
 - 61- Roz-man P. Platelet antigens. The role of human platelet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. Transplant Immunol 2002; 10(2-3): 165-81.
 - 62- Sayyadi M, Shaiegan M, Nikouguftar M, Vaezi M, Malek-Mohammadi A, Ahmadi M, *et al.* Platelet compatibility assessment between AML patients and platelet donors by flow cytometry. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2016; 13(1): 29-37. [Article in Farsi]
 - 63- Kiefel V, König C, Kroll H, Santoso S. Platelet alloantibodies in transfused patients. Transfusion 2001; 41(6): 766-70.
 - 64- Heikal NM, Smock KJ. Laboratory testing for platelet antibodies. Am J Hematol 2013; 88(9): 818-21.
 - 65- Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon JM, Cognasse F. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions-new clues for immunopathology? Crit Care 2013; 17(4): 236.
 - 66- Garraud O, Tariket S, Sut C, Haddad A, Aloui C, Chakroun T, *et al.* Transfusion as an inflammation hit: knowns and unknowns. Front Immunol 2016; 7: 534.
 - 67- Aloui C, Prigent A, Sut C, Tariket S, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, *et al.* The signaling role of CD40 ligand in platelet biology and in platelet component transfusion. Int J Mol Sci 2014; 15(12): 22342-64.
 - 68- Cognasse F, Hamzeh-Cognasse H, Lafarge S, Chavarin P, Cogné M, Richard Y, *et al.* Human platelets can activate peripheral blood B cells and

- increase production of immunoglobulins. *Exp Hematol* 2007; 35(9): 1376-87.
- 69- Gilson CR, Patel SR, Zimring JC. CTLA4-Ig prevents alloantibody production and BMT rejection in response to platelet transfusions in mice. *Transfusion* 2012; 52(10): 2209-19.
 - 70- Gilson CR, Zimring JC. Alloimmunization to transfused platelets requires priming of CD4+ T cells in the splenic microenvironment in a murine model. *Transfusion* 2012; 52(4): 849-59.
 - 71- Saris A, Peyron I, van der Meer P, Stuge TB, Zwaginga JJ, Van Ham SM, *et al.* Storage-induced platelet apoptosis is a potential risk factor for alloimmunization upon platelet transfusion. *Front Immunol* 2018; 9: 1251.
 - 72- Mathew J, Varacallo M, Varacallo M. Physiology, Blood Plasma. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/>.
 - 73- Hilt ZT, Pariser DN, Ture SK, Mohan A, Quijada P, Asante AA, *et al.* Platelet-derived β 2M regulates monocyte inflammatory responses. *JCI Insight* 2019; 4(5): e122943.
 - 74- Sayeh E, Sterling K, Speck E, Freedman J, Semple JW. IgG antiplatelet immunity is dependent on an early innate natural killer cell-derived interferon- γ response that is regulated by CD8+ T cells. *Blood* 2004; 103(7): 2705-9.
 - 75- Bang KA, Speck ER, Blanchette VS, Freedman J, Semple JW. Unique processing pathways within recipient antigen-presenting cells determine IgG immunity against donor platelet MHC antigens. *Blood* 2000; 95(5): 1735-42.
 - 76- Semple JW, Freedman J. Recipient antigen-processing pathways of allogeneic platelet antigens: essential mediators of immunity. *Transfusion* 2002; 42(7): 958-61.
 - 77- 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.
 - 78- Sayyadi M, Shaiegan M, Nikougoftar Zarif M, Vaezi M, Mohammadi S. Platelet Transfusion Outcome and Flow Cytometric Monocyte Phagocytic Assay (FMPA). *Arch Iran Med* 2016; 19(6): 426-9.
 - 79- Wang X, Qin W, Sun B. New strategy for sepsis: Targeting a key role of platelet-neutrophil interaction. *Burns Trauma* 2014; 2(3): 114-20.
 - 80- Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest* 2006; 116(12): 3211-9.
 - 81- Aslam R, Speck ER, Kim M, Crow AR, Bang KA, Nestel FP, *et al.* Platelet Toll-like receptor expression modulates lipopolysaccharide-induced thrombocytopenia and tumor necrosis factor- α production *in vivo*. *Blood* 2006; 107(2): 637-41.
 - 82- Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, Ebbert KV, Patel KD, Kubes P. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood* 2005; 106(7): 2417-23.
 - 83- Hill-Zobel RL, McCandless B, Kang SA, Chikkappa G, Tsan MF. Organ distribution and fate of human platelets: studies of asplenic and splenomegalic patients. *Am J Hematol* 1986; 23(3): 231-8.
 - 84- Petz LD, Garratty G, Calhoun L, Clark BD, Terasaki PI, Gresens C, *et al.* Selecting donors of platelets for refractory patients on the basis of HLA antibody specificity. *Transfusion* 2000; 40(12): 1446-56.
 - 85- Ikezoe T. Pathogenesis of disseminated intravascular coagulation in patients with acute promyelocytic leukemia, and its treatment using recombinant human soluble thrombomodulin. *Int J Hematol* 2014; 100(1): 27-37.
 - 86- Kim SY, Kim JE, Kim HK, Han KS, Toh CH. Accuracy of platelet counting by automated hematologic analyzers in acute leukemia and disseminated intravascular coagulation: potential effects of platelet activation. *Am J Clin Pathol* 2010; 134(4): 634-47.
 - 87- Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008; 142(3): 348-60.
 - 88- Falci DR, da Rosa FB, Pasqualotto AC. Hematological toxicities associated with amphotericin B formulations. *Leuk Lymphoma* 2015; 56(10): 2889-94.
 - 89- Aster RH, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 580-7.
 - 90- Seike K, Fujii N, Asano N, Ohkuma S, Hirata Y, Fujii K, *et al.* Efficacy of HLA virtual cross-matched platelet transfusions for platelet transfusion refractoriness in hematopoietic stem cell transplantation. *Transfusion* 2020; 60(3): 473-8.
 - 91- Chavan P, Chauhan B, Joshi A, Ojha S, Bhat V. Differential diagnosis of thrombocytopenia in hematopoietic stem cell transplant patients. *J Hematol Thrombo Dis* 2014; 2(6): 100168.
 - 92- Akkök ÇA. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: transfusion issues. *Int J Clin Transfus Med* 2016; 4: 29.
 - 93- Morrell C, Sun H, Swaim A, Baldwin III W. Platelets an inflammatory force in transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(11): 2447-54.
 - 94- Sowa JM, Crist SA, Ratliff TL, Elzey BD. Platelet influence on T- and B-cell responses. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57(4): 235-41.
 - 95- Hendrickson JE, Chadwick TE, Roback JD, Hillyer CD, Zimring JC. Inflammation enhances consumption and presentation of transfused RBC antigens by dendritic cells. *Blood* 2007; 110(7): 2736-43.
 - 96- Hendrickson JE, Desmarests M, Deshpande SS, Chadwick TE, Hillyer CD, Roback JD, *et al.* Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2006; 46(9): 1526-36.
 - 97- Shaiegan M. Platelet Immunology. *Sci J Iran Blood Transfus Organ*. 2012; 9(1): 72-93. [Article in Farsi]

Review Article

Platelet Refractoriness and how it is formed

Milani S.¹, Yari F.¹

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

Abstract

Background and Objectives

Transfusion of platelet has become one of the main treatments for thrombocytopenic patients to reduce the severity and frequency of bleeding consequences. Failure to attain the desired level of platelets in a patient following platelet transfusion is defined as platelet refractoriness. The purpose of present paper is to review and study the mechanisms involved in the formation of platelet refractory.

Materials and Methods

This article reviews the effective factors present in platelet recipients and donors, and considers the characteristics of platelet products that may have impacts on platelet refractoriness. The search is conducted through scientific databases including Science Direct, PubMed, Medline, SID, Scopus, and Magiran by the keywords "Platelet Refractory", "Alloantibody", "HLA", "Platelet Transfusion" and their Persian equivalents. Finally out of about 130 related articles, 97 articles were used for the review.

Results

Generally, platelet refractoriness occurs in two ways including immunologic and non-immunologic. The immunologic way is due to alloimmunization against alloantigens as a result of contact with human leukocyte antigens (HLA), Human Platelet Antigens (HPA). Non immunologic conditions such as fever, spleen enlargement and use of certain medications are responsible to 80% of platelet refractory incidence.

Conclusions

Identification of different features and mechanisms in platelet refractoriness including immunologic and non-immunologic factors have an important role in control, prevention and management of the disease.

Key words: Platelets, Transfusion, Thrombocytopenia

Received: 1 Jan 2020

Accepted: 11 May 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