خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۷ شماره ۳ پاییز ۹۹ (۲۵۷-۲۴۲)

مقاله مروری

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 ، PubMed، Medline، SID، Scopus 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 حدود۸۰٪ علل بروز مقاومت پلاکتی به شمار می‌آیند، عواملی هم‌چون تب، بزرگی طحال و مصرف برخی داروها منجر به بروز مقاومت پلاکتی می‌گردند.

نتیجه گیری

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 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 2026-10-31]

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 بازیافت 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<۷۵۰۰/ 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 هومورال، 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 مقاوت 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 ، DQ و DP (کلاس II) می‌باشد(۱۲، ۱۱).

جدول ۱: شاخص‌های محاسبه مقاومت پلاکتی

شاخص	فرمول
CCI	افزایش پلاکت ها به ازای هر میکرولیتر× مساحت سطح بدن در متر مربع / تعداد پلاکت های انتقال یافته ×$۱۰^{۱۱}$
PPI	تعداد پلاکت ها پس از انتقال- تعداد پلاکت ها قبل از انتقال
PPR	PPI× حجم کلی خون×۱۰۰٪ / تعداد پلاکت های انتقال یافته×$۱۰^{۱۱}$

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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	آلوآنتی‌بادی ضد HPA (۲۰٪-۱۰٪) آلوآنتی‌بادی ضد HLA کلاس I (۹۰٪-۸۰٪) آلوآنتی‌بادی ضد HLA و HPA (۵٪) اتو ایمنی(ناشناخته)

آلوآنتی‌بادی‌های ضد HLA می‌توانند به دنبال تزریق پلاکت، پیوند و در طی بارداری تشکیل گردند(۱۵-۱۳، ۱۰). حذف لکوسیت‌ها از محصولات پلاکتی به کاهش بیش از ۵۰٪ آلوایمونیزاسیون ضد HLA منجر گردیده است، ولی با این حال در ۲۰٪ تا ۳۰٪ بیماران دریافت‌کننده پلاکت، هم‌چنان آلوآنتی‌بادی تشکیل می‌گردد(۱۷، ۱۶). تیتر بالای آنتی‌بادی‌های ضد HLA با مقاومت پلاکتی در این بیماران همراه می‌باشد(۱۸).

در ۱۲٪ تا ۱۵٪ این بیماران که نیازمند دریافت طولانی مدت پلاکت می‌باشند، مقاومت پلاکتی رخ داده و افزایش ناکافی در تعداد پلاکت‌ها به علت حذف سریع پلاکت‌های انتقالی اتفاق می‌افتد(۱۸). جهت درمان بیماران دارای آلوآنتی‌بادی ضد HLA ، تزریق پلاکت‌های سازگار با HLA انجام می‌پذیرد. با این حال پیدا کردن پلاکت‌های سازگار با HLA در مقیاس زیاد برای این بیماران با مشکل همراه است. در حال حاضر تزریق پلاکت به بیماران دارای آلوآنتی‌بادی بر مبنای تزریق پلاکت‌های فاقد آنتی‌ژن‌های مربوط به آلوآنتی‌بادی‌های ضد HLA در بدن این افراد استوار است با این وجود بایستی به اثرات آلوآنتی بادی‌های موجود در گردش خون نیز توجه کرد(۱۹).

در مورد سازگاری آنتی‌ژن‌های ABO ، از آن‌جایی که این آنتی‌ژن‌ها به میزان بسیار کم بر روی پلاکت‌ها بیان گردیده و کمتر از ۲ میلی‌لیتر گلبول قرمز در یک واحد پلاکت تزریقی وجود دارد، سازگاری ABO در بروز مقاومت پلاکتی از اهمیت چندانی برخوردار نمی‌باشد. با این حال در افراد نیازمند تزریق مداوم پلاکت، میزان در معرض قرار گرفتن با گلبول‌های قرمز و آنتی‌ژن‌های ABO پلاکتی ممکن است در حدی باشد که منجر به تولید آنتی‌بادی در فرد دریافت‌کننده و همولیز پلاکتی گردد. از طرف دیگر، هر چند بیان آنتی‌ژن‌های ABO بر روی پلاکت بسیار کم بوده و وجود سازگاری ABO در تزریق پلاکت زیاد قابل توجه نمی‌باشد، در بیمارانی که با وجود تزریق پلاکت‌های با HLA سازگار، هم‌چنان کارآیی مؤثری در افزایش تعداد پلاکت مشاهده نمی‌شود، بایستی به وجود این سازگاری توجه بیشتری گردد(۲۲-۲۰).

ریجکرز و همکارانش نشان دادند که زیر مجموعه‌ای از آلوآنتی‌بادی‌های ضد HLA می‌توانند باعث فعال شدن پلاکت‌های اهداکنندگان و فاگوسیتوز آن‌ها توسط ماکروفاژها گردند که در این فرآیند FcγRIIa 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). مطالعه‌ها هم‌چنین نشان‌دهنده این حقیقت است که اثرات آلوآنتی‌بادی بیشتر بر مبنای شناسایی اپی توپ به جای میل اتصال(افینیتی) آن استوار می‌باشد. هم‌چنین هندسه اتصال آنتی‌بادی می‌تواند روی نحوه فعال شدن کمپلمان اثرگذار باشد(۲۵).

مواد و روش‌ها

ایمنی‌شناسی بروز مقاومت پلاکتی:

پلاکت‌های حاوی آنتی‌ژن‌های بیگانه می‌توانند عمدتاً تحت دو مسیر عمده به بدن عرضه گردند. اولین مسیر در طی بارداری بوده که یا به وسیله خونریزی‌های کوچک در زمان‌های مختلف بارداری اتفاق افتاده و یا عمدتاً در طی گردش خون جفتی و دوره پری ناتال پدید می‌آید.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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 هم چون 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 HLA کلاسI 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 می‌توانند ایمنی‌زا باشند. به طور کلی در بیماران دریافت‌کننده پلاکت که به طور مکرر تزریقات پلاکتی دریافت می‌کنند و همین طور دریافت‌کنندگان مکرر سلول‌های قرمز خون، نوعی پان- سیتوپنی مشاهده می‌گردد. این افراد اگر در خطر خونریزی شدید باشند، بایستی پلاسمای 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

می‌تواند در شناسایی مکانیسم‌های دخیل در حساس شدن سیستم ایمنی افراد دریافت‌کننده پلاکت نسبت به این آنتی‌ژن‌ها بسیار کمک‌کننده باشد.

عمده‌ترین علل و مکانیسم‌های حساس شدن به HLA:

۱- حساس شدن به HLA در طی بارداری:

همان‌گونه که پیشتر گفته شد، حساسیت به HLA نتیجه عرضه آلوآنتی‌ژن‌های بیگانه به سیستم ایمنی فرد می‌باشد. بارداری یکی از مهم‌ترین دلایل حساس شدن به HLA است چرا که نیمی از ژن‌های جنین، بیگانه(آلوژن) می‌باشد و این در حالی است که سیستم ایمنی مادر، جنین در حال رشد را به لحاظ ایمنی در فضای رحم تحمل می‌کند اما در مقابل آنتی‌ژن‌های پدری به عنوان مثال آنتی‌ژن‌های HLA ، پاسخ ایمنی هومورال و سلولار ایجاد می‌کند. علت وجود چنین تناقضی در پاسخ‌های ایمنی مادر در دوران بارداری هم‌چنان ناشناخته باقی مانده است(۳۱). سلول‌های سایتوتروفوبلاست و سینسیشوتروفوبلاست، مرزی بین سلول‌های بافت مادر و جنین ایجاد می‌کنند. این سلول‌ها فاقد HLA-A و HLA-B بوده ولی HLA-G که مولکول تیپیک HLA کلاس I می باشند را ترشح می‌کنند. این امر جنین را از لیز شدن به وسیله سلول‌های کشنده طبیعی حفظ می‌کند(۳۲). این مکانیسم همراه با چند مکانیسم سازگاری دیگر، جنین را از حمله به وسیله سیستم ایمنی مادر مصون نگه می‌دارد. با این حال در طی رشد جفت، سلول‌های سین سیشوتروفوبلاست به تدریج دچار آپوپتوز گردیده، تجزیه می‌گردند و محتوای سلولی خود و از جمله DNA جنینی را به جریان خون مادر آزاد می‌کنند. DNA جنین ۷ هفته پس از بارداری در پلاسمای مادر قابل ردیابی می‌باشد و غلظت آن جهت ژنوتایپینگ جنین کافی است(۳۳). بقایای این سلول‌های آزاد شده می‌توانند باعث بروز پاسخ ایمنی ضد HLA کلاس I گردند. هر چند سلول‌های دیگری هم در این مسیر هستند که می‌توانند از رحم به جریان خون مادر وارد شوند.

امروزه شکل‌گیری آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن RhD در مادران فاقد این آنتی‌ژن که جنین آن‌ها آنتی‌ژن RhD را روی گلبول‌های قرمز خود حمل می‌کند به اثبات رسیده است. تیتر بالای آنتی‌بادی‌های مادری ضد آنتی‌ژن RhD جنین می‌تواند منجر به بروز بیماری همولیتیک جنینی در جنین و همین طور نوزاد تازه متولد شده گردد. به همین ترتیب، لکوسیت‌های جنینی می‌توانند سیستم ایمنی مادر را جهت تولید آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های جنینی مانند HLA تحریک کنند. بر خلاف آنتی‌بادی‌های مادری ضد آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمز هم‌چنین آنتی‌ژن‌های گلیکوپروتئینی پلاکت و آنتی‌ژن‌های گرانولوسیت‌ها، آنتی‌بادی‌های مادری ضد HLA جنینی، به جنین آسیب نمی‌رسانند(۳۴). میزان حساس شدن به HLA در مادران باردار بستگی به دفعات بارداری دارد و با افزایش تعداد بارداری‌ها این میزان افزایش می‌یابد. هم‌چنین روشی که برای ردیابی آنتی‌بادی‌ها به کار می‌رود نیز در تعیین میزان حساسیت تاثیرگذار است . فاصله زمانی بررسی آنتی‌بادی‌ها در زنان نسبت به زمان آخرین بارداری آن‌ها نیز مهم می‌باشد و در زنانی که مدت زمان زیادی از آخرین بارداری آن‌ها گذشته باشد، تعداد آنتی‌بادی‌های کمتری ضد HLA قابل ردیابی خواهد بود(۳۵).

۲- حساس شدن به HLA موجود در کنسانتره‌های پلاکتی:

محصولات خونی مقادیر زیادی از مولکول‌های HLA را به دریافت‌کنندگان این محصولات منتقل می‌کنند. گلبول‌های قرمز، پلاکت‌ها و لکوسیت‌هایی که ممکن است همراه این محصولات منتقل گردند، حاوی مولکول‌های HLA در غشای خود می‌باشند. پلاسما نیز حاوی مولکول‌های HLA محلول می‌باشد. گلبول‌های قرمز منبع اصلی HLA انتقالی نبوده و تنها حدود ۹۰ مولکول HLA بر روی سطح هر گلبول قرمز(محدوده ۵۵۰-۴۰) موجود می‌باشد(۳۷، ۳۶). در مقابل پلاکت‌ها حامل تعداد زیادی مولکول HLA هستند(حدود ۱۲۰۰۰۰-۵۰۰۰۰ مولکول HLA به ازای هر پلاکت)، هر چند که سطح پلاکت‌ها نسبت به سطح گلبول‌های قرمز بسیار کوچک‌تر است(۳۸). پلاکت‌ها تنها مولکول‌های کلاس I عمدتاً HLA-A و HLA-B را بیان می‌کنند(۴۰، ۳۹). برخی یافته‌ها حاکی از آن هستند که پلاکت‌ها مولکول‌های HLA رها شده به وسیله سایر سلول‌ها به پلاسما را نیز جذب می‌کنند(۴۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

در یکی از مطالعه‌های اخیر، HLA-A*0201 کـه پپتیـدهای مختلفی مانند پپتیدهای مشتق شده از گلیکـوپروتئین IX را در ناحیه شناسـایی آنتـی‌ژن ارائـه مـی‌کنـد، در پلاکـت‌هـا شناسایی شده است.HLA-A*0201 که به وسیله پلاکـت‌هـا بیان می‌گردد، در مگاکاریوسیت‌ها یا سلول‌هـای پـیش‌سـاز آن‌ها سرهم‌بندی می‌شود(۴۲).

۳- حساس شدن به HLA موجود در پلاسما:

مولکول‌های HLA بـه میـزان زیـادی در پلاسـما یافـت می‌گردند. غلظت پـروتئین‌هـای HLA کـلاس I بـین ۴/۱- ۰/۲۵ میکروگرم در هر میلی‌لیتر پلاسما و با وزن مولکـولی ۵۵ کیلو دالتون تخمـین زده شـده اسـت(۴۴، ۴۳). غلظـت مولکـول‌هـای HLA کـلاس II ، ۱۱ میکروگـرم در هـر میلی‌لیتر پلاسما گـزارش شـده اسـت(۳۴). در نتیجـه بـین $۴/۱\times۱۰^{۱۳}$- $۰/۲۵\times۱۰^{۱۳}$ مولکـول HLA کـلاس I ، بـیش از $۹/۶\times۱۰^{۱۰}$ مولکـول آلبـومین و بـیش از $۲/۰۹\times۱۰^{۱۱}$ مولکول HLA کلاس I/ ایمونوگلوبولین در هر میلی‌لیتـر از پلاسـمای تـازه فریـز شـده(Fresh Frezen Plasma)، بـه بیماران منتقل می‌گردد(۴۵). نقش HLA محلـول در ایجـاد آلوآنتی‌بادی‌ها زیاد مورد مطالعه قرار نگرفته است. در یـک مطالعه در بیماران دچار کـم کـاری کلیـه کـه تنهـا پلاسـما دریافت کرده بودند، HLA محلول منجر به تولید آنتی‌بـادی گردید(۴۶). مولکول HLA کـلاس I محلـول مـی‌توانـد بـا مولکـول LDL ترکیـب گـردد و پـس از فاگوسـیته شـدن، تجزیه و به وسیله ماکروفاژها و سایر سلول‌های فاگوسـیتی عرضه شود(۴۷). لنفوسیت‌های B و T می‌توانند با شناسایی پپتیدهای عرضه شده ضد آن‌ها، پاسخ ایمنی ایجاد کنند. بـا ایـن حـال گـزارش‌هـایی در مـورد خاصـیت مهارکننـدگی سیستم ایمنی توسط مولکول‌هـای HLA محلـول در مـوش ارائه شده است. در یک مطالعه، در موش‌هـایی کـه تحـت درمان با HLA-B7 نوترکیـب محلـول قـرار گرفتـه بودنـد، سیستم ایمنی هموورال ضد لکوسیت‌های حامـل 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 حسـاس شـدن بـه HLA به شـمار مـی‌رونـد(۴۹، ۴۸). لنفوسـیت‌هـای خـون محیطی حدود ۲۵۰۰۰۰ مولکول HLA کلاس I را بر سطح خود حمل می‌کنند(۳۴). همانند پلاکـت‌هـا و گلبـول‌هـای قرمز، لکوسیت‌ها هم مولکول‌های HLA کلاس II را حمـل می‌کنند. لکوسیت‌ها مـی‌تواننـد مولکـول‌هـای HLA را بـه پلاسمای بیماران آزاد کنند که باعث برداشت و عرضه آن‌ها به وسیله سلول‌های عرضه‌کننده آنتـی‌ژن(APC) مـی‌گـردد. مهمتر این که لکوسیت‌ها قادر به حمـل پـروتئین‌هـای co-stimulatory می‌باشند. لنفوسیت‌هـای بیمـاران بـا شناسـایی مولکول‌های HLA آلوژن، به آن‌ها متصل گردیده و سیسـتم ایمنی آن‌ها فعال مـی‌گـردد. مولکـول‌هـای co-stimulatory روی لکوسیت افراد اهداکننده، منجـر بـه تحریـک و فعـال شدن لنفوسیت‌های بیماران می‌گـردد. در نتیجـه اسـتفاده از پلاکـت‌هـا و سـلول‌هـای قرمـز فاقـد لکوسـیت، یکـی از عمده‌ترین اقدامات جهت کـاهش و جلـوگیری از حسـاس شـدن بـه HLA در افـراد دریافـت‌کننـده پلاکـت و خـون می‌باشد(۵۱، ۵۰).

مقاومت پلاکتی، فرآینـدی پیچیـده بـوده و دارای ابعـاد بسیاری می‌باشد. مطالعه‌هـای گسـترده روی FNAIT نشـان داده اسـت کـه مـادرانی بـا ژنوتیـپ HLA خـاص، مثـل DRB4*01:01 و خصوصاً DRB3*01:01 با پپتیدهای مشتق از HPA1 بیشتر واکنش می‌دهند تـا افـرادی کـه فاقـد ایـن ژنوتیپ هستند. نتایج مشابهی در مـورد پاسـخ ایمنـی ضـد آنتی‌ژن‌های گلبول‌های قرمـز و آنتـی‌ژن‌هـای عرضـه شـده ناشی از پیوند بافت به دست آمـده اسـت و ژنوتیـپ‌هـای خاص HLA (و به صـورت کمتـر برخـی از آنتـی‌ژن‌هـای سازگاری MICA و MICB) با پاسخ‌های ایمنی قوی‌تـر بـه آنتی‌ژن‌های فرد اهداکننده همراه بوده‌اند(۵۳، ۵۲).

مکانیسم عمل آلوآنتی‌بادی‌های ضد HLA در بروز مقاومت پلاکتی:

مطالعـه‌هـای قبلـی نشـان داده‌انـد کـه زیـر گروهـی از آلوآنتی‌بـادی‌هـای ضـد HLA و سـرم بیمـاران دارای ایـن آنتی‌بادی، باعث فعال شدن پلاکـت وابسـته بـه FcγRIIa و افزایش فاگوسیتوز آن‌ها به وسیله ماکروفاژها می‌گردند. امـا

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

این کـه چـه حجـم از ایـن فعـال شـدن منجـر بـه حـذف پلاکت‌ها می‌شود، هم‌چنان نامشخص باقی مانده است(۵۴). فعال شدن پلاکت‌ها به آزاد شدن آلفـا گرانـول‌هـا ، ظهـور P-selectin (CD62P) در سطح پلاکت و شروع شکل‌گیـری کمپلمان به وسیله C3b ، منجر می‌گردد. C3b مستقیماً به P-selectin موجود بر سطح پلاکت متصل شده و فعـال شـدن کمپلمان منجر به جایگیری آن روی پلاکـت مـی‌گـردد. در این شرایط مسیر آلترناتیو کمپلمان آغاز گردیده که به دنبال آن اتصال IgG و نشست متعاقب C1q صورت می‌گیـرد. در مرحله بعد، اتصـال C3b فعـال شـدن کمپلمـان را تسـهیل نموده که در نهایت منجر به شـکل‌گیـری کمـپلکس MAC (membrane attack complex) که نـام دیگـر آن کمـپلکس C5b-9 است می‌گردد(۵۵). فعال شدن کمپلمان می‌تواند بـه فعـال شـدن آن در فـاز مـایع نیـز منجـر گـردد کـه در آن کندروتین سـولفات آزاد شـده از پلاکـت‌هـای فعـال شـده هدف قرار می‌گیرنـد(۵۶). از طـرف دیگـر اتصـال C3 بـه پلاکت‌های فعال باعـث القـای میـانکنش بـین لکوسـیت و پلاکت می‌گردد(۵۷). تجمعات IgG باعث تجمع پلاکت‌هـا می‌گردد که این فرآیند با اضافه شدن C1q تشدید می‌شـود (۵۸). اضافه کردن آنتی‌بادی‌های مونوکلونـال ضـد بتـا-۲-میکروگلوبولین و Pan HLA در مقادیر زیاد، باعـث اتصـال C3b و سـمیت وابسـته بـه کمپلمـان(CDC) در پلاکـت می‌گردد(۶۰، ۵۹).

نقش آنتی‌ژن‌های پلاکتی(HPA) در بروز مقاومت پلاکتی:

همان طور که پیش تر نیـز بـه آن اشـاره شـد، یکـی از دلایل ایجـاد مقاومـت پلاکتـی، تولیـد آلـوآنتی‌بـادی ضـد آنتـی‌ژن‌هـای پلاکتـی مـی‌باشـد. یکـی از دلایـل ایجـاد آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی، وجود پلـی‌مورفیسـم در این آنتی‌ژن‌ها است. این پلی‌مورفیسم‌ها عمدتاً به علـت تغییرات تک آمینـو اسـیدی در گلیکـوپروتئین موجـود بـر سطح پلاکت‌ها، مانند اینتگـرین GPIIB/IIIA و GPIA/IIA، GPIB/V/IX تحـت عنـوان رسـپتور فـاکتور ون ویلبرنـد، GPIV تحت عنـوان رسـپتور کـلاژن و ترومبواسـپوندین و گلیکوپروتئین CD109 GPI می‌باشد(۶۱). تفاوت زیادی در پلی‌مورفیسم‌های HPA در جمعیت‌های مختلف وجود دارد و بیماران در طی بارداری یا تزریق پلاکـت، در مقابـل ایـن آنتـی‌ژن‌هـا پاسـخ‌هـای آلـوایمنی ایجـاد مـی‌کننـد. شـیوع آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد پلاکت‌ها بـین ۱۱٪-۲٪ بـوده و این در حالی است که حذف یا کاهش لکوسیت‌هـا، روی میزان آن‌ها بی‌تاثیر می‌باشد(۶۲). هر چند این آنتی‌بـادی‌هـا شیوع فراوانـی نداشـته و بـه لحـاظ آمـاری باعـث کـاهش معناداری در CCI نمـی‌گـردد. بـر خـلاف ترومبوسـیتوپنی آلوایمیون یا پورپورای پس از انتقال، که حضور آنتـی‌بـادی Anti-HPA-1a در آن غالب می‌باشد، آلوآنتی‌بـادی تولیـدی در بیماران دریافت‌کننـده پلاکـت، اختصاصاً آنتـی‌ژن‌هـای HPA-5b و HPA-1b را شناسایی می‌کند(۶۳). جالـب ایـن که ۷۰٪ آنتی‌بـادی‌هـای اختصاصـی پلاکـت در دوره‌ای از عفونت در فرد ظاهر شده و ناپایدار مـی‌باشـند. هـم‌چنـین ۵۰٪ ایـن آنتـی‌بـادی‌هـا ماننـد اتـوآنتی‌بـادی‌هـا عمـل می‌کنند(۶۴).

زیر لایه‌های تنظیمی ایجاد آلوآنتی‌بادی:

مکانیسم‌های دقیق دخیل در ایجاد ایمنی در افراد مبـتلا به مقاومت پلاکتی هم‌چنان ناشناخته باقی مانده اسـت چـرا که تعداد زیادی از افراد دریافت‌کننده پلاکـت و مـادران بـا بارداری‌های متعدد، پاسخ‌های ایمنی ایجاد نمـی‌کننـد. ایـن امر می‌تواند دلایل مختلفی داشته باشد. پلاکت‌هـای بیگانـه (هـم‌چنـین سـلول‌هـای قرمـز و لکوسـیت‌هـا) انـواعی از آنتی‌ژن‌های کوچک و بزرگ را بر سطح خود ارائه می‌کننـد که برخی به عنوان واریانت‌های آنتی‌ژنیک شـناخته شـده و برخی به عنوان الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن PAMPs به شمار می‌روند.

PAMPs به عنـوان، نشـانه‌هـای خطـر بیولـوژیکی غیـر خودی باعث فعال شدن سلول‌های فاگوسـیتی، دنـدریتی و لنفوسیت‌های B حساس شده می‌گردند. این امر باعث فعال شدن پاسخ‌های پیش التهابی ایمنـی ذاتـی شـده کـه بـرای عرضه آنتـی‌ژن و فعـال کـردن لنفوسـیت‌هـای T ضـروری است. پلاکت‌هایی که در هنگام دریافت سیگنال‌های خطـر در تماس با لکوسیت‌ها فعال می‌شوند، مستعد ترشح مقادیر زیادی از مولکول‌های پیش التهابی هسـتند کـه در مجمـوع تحت عنوان Biological Response Modifiers (BRMs) بـه

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

شـمار مـی‌رونـد(۶۶، ۶۵). برخـی از ایـن فاکتورهـا و فاکتورهای ناشناخته دیگر می‌توانند با سلول‌های دخیـل در سیستم ایمنی ذاتـی، عرضـه آنتـی‌ژن و پاسـخ‌هـای ایمنـی اکتسابی تداخل نماینـد. یکـی از ایـن BRM هـایی کـه در مقادیر زیاد به وسیله پلاکـت‌هـا تولیـد مـی‌گـردد، CD40L می‌باشد که در حالت محلول sCD40L و متصـل بـه غشـاء می‌توانند با سلول‌های عرضـه‌کننـده آنتـی‌ژن دارای CD40 مانند لنفوسیت‌های B متصل گردد(۶۷). در مدلی آزمایشی، کشت هم‌زمان پلاکت‌ها و لنفوسـیت‌هـای B باعـث فعـال شدن آن‌ها(افزایش بیـان P-selectin روی پلاکـت و CD86 روی لنفوسـیت B) گردیـد. در حقیقـت میـانکنش لنفوسیت‌هـای B و پلاکـت‌هـا بـا تغییـر در بیـان CD40 و CD40L به وسیله لنفوسـیت‌هـای B و پلاکـت‌هـا شـناخته مـی‌شـود. سـه روز پـس از انکوباسـیون لنفوسـیت‌هـا بـا پلاکت‌ها، لنفوسیت‌های B تمایز یافته تولید IgG1، IgG2 و IgG3 (اما نه IgG4 ، IgM و IgA) را افزایش می‌دهنـد(۶۸). هم‌چنین پاسخ لنفوسیت‌های B فراخوانی شده به دلیل فعال شدن هم‌زمان بـه وسـیله(PRRs ؛ Pathogen Recognition Receptors) و رسـپتور سـلول B بـرای آنتـی‌ژن تسـهیل می‌شود. اتصال آنتی‌ژن به وسیله آنتی‌بـادی سـبب تقویـت لنفوسیت‌های B واکنش‌دهنده به وسـیله رسـپتورهای FC و رسپتورهای کمپلمان می‌گردد. از طرف دیگر ارائه آنتـی‌ژن جهت عرضه آن به لنفوسیت‌های T واکنش‌دهنده مهم است تا این لنفوسیت‌ها به عنوان عملگرهـای کمکـی، منجـر بـه تداوم تمایز لنفوسیت‌های B واکنش‌دهنده گردند. شناسـایی آلوآنتی‌ژن‌ها می‌تواند به وسیله دو مکانیسم صورت پـذیرد: نخسـت شناسـایی مسـتقیم بـه وسـیله رسـپتورهای لنفوسیت‌های T ضد پپتیدهای مشتق از HLA که به وسـیله سلول‌های عرضـه‌کننـده آنتـی‌ژن فـرد اهداکننـده صـورت می‌گیرد که این فرآیند در هنگام حذف دقیق لکوسیت‌هـا و حذف APCهای بیگانه تا حـدود زیـادی قابـل جلـوگیری مـی‌باشـد. دوم پپتیـدهای محلـول مشـتق از HLA فـرد اهداکننده که به APC های فـرد گیرنـده متصـل مـی‌گـردد. آزمـایش بلوکـه کـردن تمـاس APC و لنفوسـیت‌هـای T واکنش‌دهنده با اتصال متقاطع CTLA4-Ig باعث مهار ایجاد پاسخ ایمنی می‌گردد(۷۰، ۶۹).

ساریـس و همکارانـش نشـان دادنـد کـه پلاکت‌های اندوسیتوز شده به وسیله سلول‌های دنـدریتی، احتمـالاً بـه وسیله مکانیسم آپوپتوز، منجر به تحریک تولیـد اینترفـرون گاما به وسیله لنفوسیت‌های $CD4^+$ T می‌گردند. این مسـأله نشان می‌دهد که نه تنهـا HLA مربـوط بـه لکوسـیت‌هـای بـاقی‌مانـده در محصـولات خـونی بلکـه HLA کـلاس I پلاکت‌های بیگانه هم می‌توانند ایمنی‌زا باشند(۷۱).

مولکول‌های MHC کلاس I پلاکتی:

در گـردش خـون، پلاکـت‌هـا بیشـترین سـهم را از مولکول‌های MHC کلاس I در گردش به خـود اختصـاص می‌دهند و مطالعه‌ها نشان می‌دهند که حدود دو سـوم ایـن مولکول‌های پلاکتی، به وسیله پلاسما جذب می‌شوند(۷۲). ایـن مولکـول‌هـای MHC جـذب شـده از بـرش‌هـای پروتئولیتیک غشای سلول‌های سوماتیک حاصل می‌گردنـد. به نظر می‌رسد بیشتر آنتی‌ژن‌هـای MHC موجـود بـر روی پلاکت‌ها، عمـدتاً حـاوی زنجیـره‌هـای سـنگین و بتـا-۲-میکروگلوبولین باشند(۷۳). در نتیجـه بیشـتر مولکـول‌هـای MHC پلاکت از نظر ساختاری تغییر یافتـه و توانـایی جـدا شدن از غشای پلاکت به دنبال ذخیره‌سازی پلاکـت را دارا هستند. پیشنهاد می‌شـود کـه چـون مولکـول‌هـای محلـول MHC به محض ذخیره افزایش می‌یابد و ممکن است ایـن مولکول‌های مشتق از پلاکت، مسـئول واکـنش‌هـای ایمنـی بعدی پس از تزریق پلاکت باشند. هم‌چنین می‌توانـد دلیـل این باشد که چرا این مولکول‌هـای MHC محـرک ضـعیف لنفوسیت‌های $CD8^+$ T هستند و باعث مهار این لنفوسیت‌ها و افـزایش مقاومـت در پیونـدهای پوسـتی آلـوژن می‌گردند(۴۲). بـا ایـن وجـود گرچـه بیشـتر MHC هـای پلاکتی تجزیه می‌گردند این مولکول‌ها هنوز دارای توانـایی بالقوه در تحریک تولید آلوآنتی‌بادی مـی‌باشـند. بـا تزریـق پلاکت‌های آلوژن بـه گیرنـده، میزبـان در معـرض مقـادیر زیـادی مولکـول‌هـای تغییـر یافتـه MHC کـلاس I فـرد اهداکننده قرار می‌گیرد. مولکول‌های MHC فرد اهداکننـده، سرانجام در طی مسیر گردش در طحال فاگوسیته می‌شـوند (مثلاً کلاس I مـرتبط بـا پلاکـت) یـا از طریـق پینوسـیتوز (کلاس I محلول) به وسـیله سـلول‌هـای(مثلاً ماکروفاژهـا)

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

سیستم رتیکولواندوتلیال 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). همان طور که سلول‌های T از طحال عبور می‌کنند، گیرنده‌های اختصاصی پپتید-MHC آن‌ها، آنتی‌ژن‌های موجود بر سطح APC را بررسی کرده و اگر رسپتور 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 ۱۰×۱۰^۹ 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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 ـ 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 فاگوسیتوز 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 بازیافت 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 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 بی‌حرکت 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

افراد مشاهده نشد. یکی از دلایل این امر می‌تواند فعال‌شدن 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 ونکومایسین، آمفوتریسین ب و هپارین اشاره کرد(۸۸). داروها با مکانیسم ایمنی منجر به ترومبوسیتوپنی می‌گردند(۸۹).

بیماری Venoocclusive 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(۹۲، ۹۱).

التهاب و مقاومت پلاکتی:

پلاکت‌ها قادر به تولید مدیاتورهای التهابی مثل IL-1a، IL-8 ، RANTES، TGFβ و همین طور CD154 هستند(۹۳). CD154 های مشتق از پلاکت مستقیما قادر به تحریک لنفوسیت‌های B جهت تکثیر و تولید آنتی‌بادی می‌باشند. در نتیجه حتی در صورت عدم حضور لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$، 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(۹۶، ۹۵).

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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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 پلاکت بر عهده دارند. علاوه بر استفاده از پلاکت‌های با HLA یکسان و سازگار به بیمارانی که دچار پاسخ آلو ایمنی گردیده‌اند، حذف لکوسیت ها 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 تاثیرگذار 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.

References:

1- Izak M, Bussel 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, 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]
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:

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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, Compernolle 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- Rebulla 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 transfplatelets concentratesusion of. 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, Eijsink 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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 allocytotoxicity *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, Ho-rnlein RF, Stevanović S, Rammensee HG. Thrombocyte HLA molecules retain nonrenewable endogenous peptides of megakaryocyte lineage and do not stimulate direct allocytotoxicity *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, Crúz 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, Kozarcanin 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, Ghebrehiwet 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

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

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 β2M 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 thromb - ocytopenia 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 patientson 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, Desmarets 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]

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2020; 17 (3); 242-257

Review Article

Platelet Refractoriness and how it is formed

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

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*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-10-31]