

# خون

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

## شناسایی، پیشگیری و مدیریت درمان در مقاومت پلاکتی

سعیده میلانی<sup>۱</sup>، فاطمه یاری<sup>۲</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

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

#### مواد و روش‌ها

این مقاله به مرور آزمایش‌های مورد استفاده در شناسایی مقاومت پلاکتی، روش‌های انتخاب پلاکت‌های سازگار، هم‌چنین پیشگیری و مدیریت این بیماری پرداخته است. این کار با جستجوی کلید واژه‌های تزریق پلاکت، مقاومت پلاکتی، افزایش تصحیح شده و آلوآنٹی‌بادی در بانک‌های اطلاعاتی Science Direct، Magiran و Scopus، SID، Medline PubMed، آن‌ها در نوشتن این مقاله استفاده گردید.

#### پافته‌ها

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

#### نتیجه‌گیری

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

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

تاریخ دریافت: ۹۸/۱۰/۲۴

تاریخ پذیرش: ۹۹/۳/۲۵

۱- مؤلف مسئول: PhD بیوتکنولوژی پزشکی - 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**

این دو نوع مقاومت پلاکتی است (جدول ۱). مقاومت پلاکتی ناشی از تولید آنتی بادی ضد پلاکت های با آنتی ژن ناسازگار، یکی از عمده ترین دلایل بروز مقاومت پلاکتی ناشی از دلایل ایمونولوژیک و ایجاد پاسخ آلایمنی بر ضد آنتی ژن های HLA می باشد. قرار گرفتن در معرض آنتی ژن های بیگانه HLA و تولید آلوآنتی بادی ضد آن ها عمدتاً در فرآیند بارداری، انتقال فرآورده های خونی و پیوند عضو اتفاق می افتد.

در برخی موارد نیز ایجاد پاسخ ایمنی بر ضد آنتی ژن های پلاکتی (Human Platelet Antigen) و یا تولید آنتی بادی ضد HLA و HPA به طور هم زمان با درصد های بسیار پایین در ایجاد مقاومت پلاکتی مشاهده می گردد (۱۰).

آزمایش های شناسایی مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک: تست های آزمایشگاهی متفاوتی جهت تشخیص مقاومت پلاکتی با منشاء ایمونولوژیک طراحی گردیده اند که در هر کدام از این روش ها، سرم بیمار با آنتی ژن هدف موجود در فرد دهنده انکوبه گردیده تا حضور آلوآنتی بادی ها مشخص گردد. با این وجود، تاکنون یک آزمون استاندارد جهت تشخیص مقاومت پلاکتی که اجماع همگانی در مورد آن وجود داشته باشد گزارش نشده است (۱۱).

پلاکت ها سلول های فاقد هسته ای هستند که از مگاکاریوسیت های موجود در غرز استخوان منشا می گیرند و نقش مهمی در هموستاز، انعقاد خون، ترمیم و ترمبوبزیس بر عهده دارند (۱). بیش از چهار دهه است که از پلاکت ها جهت مصارف کلینیکی استفاده می گردد (۲). با این حال مقاومت پلاکتی عارضه ای جدی است که ممکن است در بیماران نیازمند انتقال پلاکت مشاهده گردد (۳). در این حالت تعداد پلاکت ها پس از تزریق به میزان استاندارد خود افزایش نمی یابد. این بیماری با عوارض جانبی فراوانی مانند افزایش خطر خونریزی، کاهش بقا و افزایش هزینه های مراقبت های بهداشتی به علت افزایش مدت بستری بیماران همراه است (۴). میزان مؤثر بودن انتقال پلاکت عمدتاً با محاسبه افزایش تصحیح شده (Corrected Count Increment ; CCI) تعیین می گردد (۵). افزایش تصحیح شده (CCI) کمتر از  $5 \times 10^9 / L$  یک ساعت پس از دریافت پلاکت آن هم در دو نوبت متوالی تحت عنوان مقاومت پلاکتی شناخته می شود.

دلایل اصلی بروز مقاومت پلاکتی می تواند در دو تقسیم بندی ایمونولوژیک (یک سوم کل موارد) و غیر ایمونولوژیک (دو سوم کل موارد) قرار گیرد. تفاوت بین مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک به لحاظ چگونگی شکل گیری مقاومت، نحوه پاسخ دهی بیماران و آزمایش های مورد استفاده در شناسایی

جدول ۱: تفاوت بین مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک و غیر ایمونولوژیک

مقاطومت پلاکتی غیر ایمونولوژیک	مقاطومت پلاکتی ایمونولوژیک	
تب، سپسیس، اسپلنتومگالی، DIC ، خونریزی شدید، مصرف برخی داروها مثل آمفوتیریسین ب	nasazgari ABO nasazgari HLA کلاس I ۸۰٪/۹۰٪ nasazgari آنتی ژن های پلاکت انسانی ۲۰٪/۱۰٪	نحوه شکل گیری
یک ساعت پس از انتقال پلاکت، پاسخ طبیعی نسبت پلاکت ها اتفاق نمی افتد یا این افزایش بسیار ناچیز می باشد.	یک ساعت پس از انتقال پلاکت، پاسخ طبیعی نسبت به افزایش تعداد پلاکت وجود دارد اما غالباً در طی ۲۴ ساعت به میزان پایه اولیه خون باز می گردد.	نحوه پاسخ دهی
دی- دایمر (di-dimer)، کشت خون یا ادرار و آزمایش های عملکرد کبد	آزمایش های HLA ، آزمایش های آنتی بادی های پلاکتی و آزمایش های آنتی بادی پلاکتی مرتبط با دارو	تست های شناسایی

جدول ۲: آزمایش‌های مورد استفاده در شناسایی مقاومت پلاکتی ایمونولوژیک

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

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

پلاکتی، افزایش تصحیح شده و آلوآنتی‌بادی در بانک‌های اطلاعاتی SID، Medline PubMed، Science Direct، Scopus، Magiran و Scopus از بین ۱۰۰ مقاله مرتبط انجام شد که در نهایت از ۶۶ عدد از آن‌ها در نوشتمن این مقاله استفاده گردید.

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

#### یافته‌ها

مدیریت بیماری:

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

#### مواد و روش‌ها

این مقاله به مرور آزمایش‌های مورد استفاده در شناسایی مقاومت پلاکتی، روش‌های انتخاب پلاکت‌های سازگار، هم‌چنین پیشگیری و مدیریت این بیماری پرداخته است. این کار با جستجوی کلید واژه‌های تزریق پلاکت، مقاومت

متقاطع(CREGs) را تشکیل می‌دهند(۱۷). در اهداکنندگان دارای آنتیژن HLA متعلق به CREGs، نیز افزایش موقتی‌آمیز تعداد پلاکت پس از تزریق، بیشتر مشاهده می‌گردد. این امر به علت عدم توانایی سیستم ایمنی بیماران در شناسایی CREGs به عنوان پروتئین‌های بیگانه می‌باشد. بدین ترتیب، CREGs، باعث افزایش ذخیره اهداکنندگان می‌گردد.

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

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

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

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

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

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

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

این توابهای عمومی در تمامی آنتیژن‌های HLA مشترک هستند که به لحاظ سروولوژیکی گروه واکنش

جدول ۴: مزایا و محدودیت‌های کراس‌مج پلاکتی

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

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

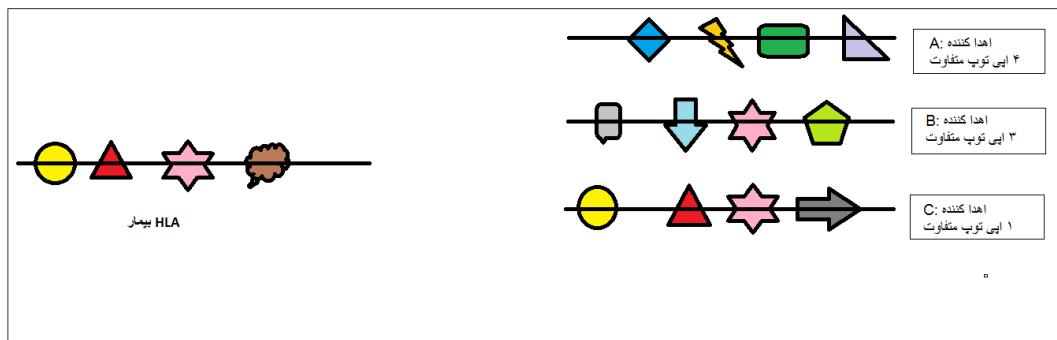
به طور کلی روش کراس‌مج به علت آسانی و عدم نیاز به هزینه‌های بالا، در بانک‌های خون بیمارستانی نیز قابل انجام می‌باشد. با این حال این روش بیشتر جهت مقاومت پلاکتی ناشی از آنتی‌بادی‌های ضد HPA مورد استفاده قرار

سازگاری پلاکتی با شناسایی اپی‌توب‌های ایمونوژن در نواحی از مولکول HLA که آنتی‌بادی به آن دسترسی دارد، ایجاد گردیده است. این نرمافزار قادر به پیشگویی سازگاری HLA با تعیین اپی‌توب‌های ایمونوژن به وسیله آمینواسیدهای ۳ تایی (eplet) در مناطقی از مولکول‌های HLA که در دسترس آنتی‌بادی است می‌باشد.<sup>(۳۸)</sup> در این نرمافزار، A، B، C نوع HLA و بیمار وارد یک برنامه شده و تعیین می‌شود که بیمار کدام آمینواسید ۳ تایی (eplet) را در اختیار دارد و بدین ترتیب eplet‌های ناسازگار مشخص می‌گردد. پلاکت‌های سازگار منتقل شده در این روش بدون در نظر گرفتن CREGs آن‌ها منجر به ایجاد CCI مناسب گردیده است.<sup>(۳۸)</sup>

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

## ۲- کراس‌مج (Cross matching)

در روش کراس‌مج، از پلاکت‌های سازگار کراس‌مج شده استفاده می‌گردد. در این روش نیاز به شناسایی نوع



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

گردند. با این حال با مطالعه‌ای که بر روی میزان موفقیت انتقال پلاکت با بررسی CCI یک ساعت پس از انتقال بر روی پلاکت‌هایی کاملاً مج شده، پلاکت‌های مج شده CREG و پلاکت‌های مج شده بر اساس اپی‌توب انجام گرفت، میزان بالاتر موفقیت در انتقال در روش مج کردن بر مبنای اپی‌توب (٪۸۳/۷) در مقایسه با مج کردن بر مبنای CREG (٪۶۳/۲) مشاهده گردید (۴۳).

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

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

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

### ۳- پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی (Antibody Specificity) :

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

پیش‌بینی ویژگی آنتی‌بادی، با مج کردن بر اساس اپی‌توب (epitope-based matching) انجام می‌شود (شکل ۱). اپی‌توب‌ها ساختارهای منظم اسیدهای آمینه هستند که به وسیله آنتی‌بادی‌ها هدف قرار می‌گیرند. اپی‌توب‌ها می‌توانند اختصاصی بوده و بر روی یک آنتی‌ژن HLA فقط موجود باشند یا عمومی بوده و بر روی ۲ یا تعداد بیشتری آنتی‌ژن‌های HLA وجود داشته باشند. CREGs ها بر اساس اشتراک‌گذاری یک اپی‌توب عمومی معرفی می‌گردند و می‌توانند با واکنش‌های متقاطع سرو Lolozیکی طبقه‌بندی

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

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

۶- فاکتور ۷ فعال شده: استفاده از فاکتور ۷ فعال شده نو ترکیب نیز جهت مهار خونریزی در بیماران مقاومت پلاکتی ناشی از آلواتی بادی، با موفقیت همراه بوده است (۵).

تعویض پلاسما و جایگزینی آن با پلاسمای تازه فریز شده، آخرین راه حل در وضعیت اورژانسی می‌باشد. در دراز مدت رژیم‌های دارویی مثل درمان با آنتی بادی‌های ضد CD20 و کورتیکواستروئیدها باعث کاهش آلواتی بادی‌ها و اتوآنتی بادی‌ها می‌گردد (۵۰).

پیشگیری و مدیریت بیماری: مدیریت بیماری شامل مکانیسم‌های پیشگیری در

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

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

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

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

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

لکوسیت‌ها می‌باشد که خون کامل را به گلbul قرمز، پلاسما و لایه شبه بافی کوت بین این دو بخش بندی می‌کند. این لایه شبه بافی کوت حاوی بخش عمدۀ لکوسیت‌ها می‌باشد. بعدها با توسعه سانتریفیوژ افتراقی، روشی جهت تولید گلbul‌های قرمز فاقد لکوسیت به دست آمد(۵۴). در سال ۱۹۸۰، فیلترهای چسبنده لکوسیت به عنوان روشی استاندارد جهت کاهش لکوسیت‌ها مطرح شدند(۵۳). در مطالعه‌ای که روی ۵۰۰ بیمار انجام شد، حساسیت به HLA از حدود ۳۲٪ در زنان بدون سابقه بارداری و مردان که پلاکت‌های غیر فیلتر شده دریافت کرده بودند، به حدود ۹٪ در گروهی که پلاکت فیلتر شده دریافت کرده بودند کاهش یافت(۲۲).

با این وجود بایستی توجه داشت که حذف لکوسیت‌ها منجر به از بین رفتن کامل حساسیت به HLA نمی‌گردد و هنوز ۲-۷٪ بیماران بدون سابقه بارداری یا انتقال پس از دریافت سلول‌های خونی یا پلاکت‌هایی که فیلتر شده‌اند، باز به HLA حساس می‌گردند(۵۵). در نتیجه باید از پلاکت‌های سازگار جهت مدیریت بیماری در این افراد استفاده کرد.

#### سازگاری ABO (ABO compatibility)

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

بالا در هنگام تهیه فرآورده‌های خونی و مکانیسم‌های پایین دست در سطح بانک‌های خون بیمارستانی می‌باشد. در کنار سطوح پایین دست که در بخش‌های قبلی به اهمیت آن اشاره شد، فاز پیشگیری نیز از اهمیت به سزاوی در مدیریت مقاومت پلاکتی برخوردار است. این فاز شامل حذف لکوسیت‌ها بالفاصله پس از تهیه خون و قبل از ذخیره‌سازی و دیگری توجه به بحث سازگاری ABO پلاکتی است. هر دوی این موارد می‌توانند بر روی پاسخ‌دهی پلاکتی در طی مکانیسم‌های ایمونولوژیکی تاثیرگذار بوده و در نتیجه بایستی به عنوان عوامل ایمونولوژیک ایجاد کننده مقاومت پلاکتی مدنظر قرار گیرند.

#### حذف لکوسیت (Leukoreduction):

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

اگاهی از این که لکوسیت‌ها یکی از عوامل عمدۀ حساسیت به HLA هستند، باعث ایجاد روش‌هایی جهت غیر فعال کردن سلول‌های حاوی HLA با پرتودهی با اشعه UVB یا کاهش و حذف لکوسیت‌ها از کنسانترهای گلbul قرمز و پلاکت‌ها گردیده است(۵۲-۵۴). علاوه بر کاهش حساس شدن به HLA، کاهش لکوسیت در ترکیبات خونی به دلایل دیگری نیز انجام می‌گیرد. لکوسیت‌ها قادر به حمل پاتوژن‌های داخل سلولی مانند سیتومنگالوویروس (CMV) و ویروس لنفوترووفیک T انسانی (HTLV) می‌باشند. هم‌چنین قادر به رها کردن سایتوکاین‌ها و ترکیبات ایمونولوژیک فعلی به اجزای خون می‌باشند که منجر به واکنش‌های فیریلی یا آلرژنی ناشی از انتقال می‌گردد(۲۲). سانتریفیوژ افتراقی یکی از روش‌های حذف

ناسازگار مجاز می‌باشد (۶۳-۶۱).

پلاکت‌های سازگار برای بیماران با واکنش‌پذیری بالا تهیه گردد که این امر، بار کاری آزمایشگاه را بسیار زیاد می‌کند (۵۴).

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

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

### نتیجه‌گیری

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

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

راه‌کار دیگر، کراس‌مچ نمودن پلاکت‌ها از پنل اهداکنندگان و انتخاب واحدهای کراس‌مچ منفی می‌باشد. در این روش نیاز به شناختن نوع HLA بیماران و خصوصیات آنتی‌بادی نمی‌باشد. CCI در استفاده از پلاکت‌های کراس‌مچ منفی قابل مقایسه با پلاکت‌های دارای HLA سازگار می‌باشد. با این حال، در این روش یک پنل بزرگ از اهداکنندگان بایستی موجود بوده تا

### References:

- Shiri R, Yari F, Ahmadinejad M, Vaezi 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.
- Ahmadzadeh N, Yari F, Amirizadeh N, Khorramizadeh MR. Production and characterization of liquid-stored and lyophilized reconstituted human infusible platelet membranes. *Int J Lab Hematol*. 2011; 33(6): 586-92.
- Rebull P. A mini-review on platelet refractoriness. *Haematologica* 2005; 90(2): 247-53.
- Kerkhoffs JL, Eikenboom JC, van de Watering LM, van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A. The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion* 2008; 48(9): 1959-65.
- Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. *Br J Haematol* 2008; 142(3): 348-60.
- Davis KB, Slichter SJ, Corash L. Corrected count increment and percent platelet recovery as measures

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

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

- 65- Saris A, Tomson B, Brand A, Mulder A, Claas FH, Lorinser J, et al. Platelets from donors with consistently low HLA-B8,-B12, or-B35 expression do not undergo antibody-mediated internalization. *Blood* 2018; 131(1): 144-52.
- 66- Valsami S, Dimitroulis D, Gialeraki A, Chimonidou M, Politou M. Current trends in platelet transfusions practice: The role of ABO-RhD and human leukocyte antigen incompatibility. *Asian J Transfus Sci* 2015; 9(2): 117-23.

**Review Article**

## **Identification, Prevention and management of platelet refractoriness**

**Milani S.<sup>1</sup>, Yari F.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran

### **Abstract**

#### **Background and Objectives**

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

#### **Materials and Methods**

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

#### **Results**

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

#### **Conclusions**

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

**Key words:** Platelet Transfusion, Immunoglobulin, Antibodies

*Received: 14 Jan 2020*

*Accepted: 14 Jun 2020*

*Correspondence:* Milani S., PhD of Medical Biotechnology. Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.

P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 88993778; Fax: (+9821) 88993778  
E-mail: s.milani@tmi.ac.ir