خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۱۸ شماره ۲ تابستان ۱۴۰۰ (۸۶-۷۹)

مقاله پژوهشی

آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی در بیماران هماتوانکولوژیک با و بدون مقاومت پلاکتی

مژگان شایگان[۱]، محبوبه مستخدمین[۲]، مستانه علایی[۳]، الناز ابراهیم‌زاده[۴]، آزیتا چگینی[۵]، سعید محمدی[۶]

چکیده

سابقه و هدف

به دنبال تزریق مکرر خون، آنتی‌بادی‌هایی نظیرآنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های RBC ، HLA و آنتی‌ژن‌های پلاکتی ایجاد می‌شوند که منجر به ایجاد عوارضی نظیر مقاومت پلاکتی ایمیون می‌گردند. در مطالعه حاضر آنتی‌بادی‌های ضد HLA در بیماران هماتوانکولوژیک با و بدون مقاومت پلاکتی بررسی شدند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی از سال۱۳۹۶ تا ۱۳۹۸ انجام شد. آنتی‌بادی‌های ضد HLA در۷۹ بیمار هماتوانکولوژیک مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی بیمارستان شریعتی تهران، با استفاده از آزمایش Panel Reactive Antibody (PRA) به‌روش لنفوسیتوتوکسیسیتی با کمپلمان ارزیابی شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS-16 وآزمون $\chi 2$ انجام شد.

یافته‌ها

۷۹ بیمار هماتوانکولوژیک شامل۳۴ زن(۴۳٪) و ۴۵ مرد(۵۷٪) در محدوده سنی ۲ تا ۸۳ سال وارد مطالعه شدند. ۴۹ (۶۲٪) بیمار دچار مقاومت پلاکتی ایمیون و ۳۰ (۳۸٪) بیمار فاقد این عارضه بودند. آنتی‌بادی‌های ضد HLA در ۳۹ بیمار(۴۹/۴٪) مثبت و در ۴۰ بیمار(۵۰/۶٪) منفی بودند. وفور موارد مثبت PRA بین بیماران با (۶۲/۸ ٪) و بدون(۳۰٪) مقاومت پلاکتی تفاوت واضحاً معنادار داشت(۰/۰۰۷ =p).

نتیجه گیری

نقش آنتی‌بادی‌های ضد HLA در مقاومت پلاکتی مشخص است. وفور این آنتی‌بادی‌ها در این مطالعه در دو گروه بیماران هماتوانکولوژیک با و بدون مقاومت پلاکتی تفاوت داشت. حضور این آنتی‌بادی‌ها همواره به معنای مقاومت پلاکتی نیست و آنتی‌بادی‌هایی که قدرت فعال‌سازی کمپلمان را ندارند نیز قادر به ایجاد این عارضه می‌باشند.

کلمات کلیدی: پلاکت‌ها، آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی، HLA

تاریخ دریافت: ۹۹/۱۱/۲۵
تاریخ پذیرش: ۹۹/۱۲/۰۹

۱- PhD ایمونولوژی ـ دانشیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۲- کارشناس ارشد زیست شناسی سلولی و مولکولی ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۳- مؤلف مسئول: متخصص آسیب‌شناسی بالینی و تشریحی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵
۴- کارشناس ارشد هماتولوژی و بانک خون ـ مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۵- متخصص بیهوشی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ تهران ـ ایران
۶- PhD هماتولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند سلول‌های بنیادی ـ بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران ـ تهران ـ ایران

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

مقدمه

بیمارانی که به طور مکرر خون و فرآورده‌های خونی را دریافت می‌کنند بر ضد آلوآنتی‌ژن‌های دریافتی نظیر آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز، آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکت و آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی(HLA ، Human Leukocyte Antigens)، که نوع یک آن‌ها بر روی پلاکت‌ها هم حضور دارند، آلوآنتی‌بادی تولید می‌نمایند(۲، ۱). وفور ایمیونیزاسیون علیه آنتی‌ژن‌های HLA در بیماران با تزریق خون مکرر(multitransfused) در مطالعه‌های متعدد به میزان مختلفی گزارش شده است به طوری که طبق مطالعه‌ها این آنتی‌بادی‌ها در ۶۹٪ بیماران لوکمیک، ۸۰٪ بیماران آنمی‌آپلاستیک، ۶۰٪-۳۰٪ بیماران مبتلا به سایر بدخیمی‌های خونی و ۳۰٪ بیماران بتا تالاسمی ماژوردیده شده‌اند(۴، ۳). در بیماران هماتوانکولوژی که نیاز به تزریق خون مکرر دارند، تولید این آنتی‌بادی‌ها باعث کوتاه شدن بقای پلاکت‌های اهداکننده و هم‌چنین سبب ایجاد مقاومت پلاکتی نسبت به فرآورده‌های پلاکتی تزریق شده به بیماران می‌شود(۶، ۵).

مقاومت پلاکتی(PR ، Platelet refractoriness) عبارت است از عدم افزایش تعداد پلاکت به میزان مطلوب پس از حداقل دو نوبت تزریق فرآورده حاوی پلاکت، که با محاسبه CCI (Corrected Count Increment) یک ساعته و ۲۴ ساعته پس از تزریق پلاکت می‌توان به وجود آن پی برد (۸، ۷). مقاومت پلاکتی و به دنبال آن افزایش نیافتن تعداد پلاکت در بیماران، خصوصاً بیماران هماتوانکولوژی، می‌تواند به خونریزی شدید و احتمالاً مرگ ناشی از خونریزی منجر شود(۹). مقاومت پلاکتی به دو شکل ایمیون و غیر ایمیون دیده می‌شود. از علل ایجاد مقاومت پلاکتی غیر ایمیون می‌توان به تب، عفونت، اسپلنومگالی، انعقاد منتشر داخل عروقی(DIC) و مصرف برخی داروها نظیر هپارین، آمفوتریسین B، داروهای ضد پلاکتی نظیر کلوپیدوگرل، برخی آنتی‌بیوتیک‌ها و آنتی‌بادی‌های ضد تیموسیت اشاره کرد. در مقاومت پلاکتی ایجاد شده به یکی از دلایل فوق(غیر ایمیون) میزان پلاکت یک ساعت پس از تزریق بیش از ۷۵۰۰/µL و در ۱۸ تا ۲۴ ساعت پس از تزریق کمتر از ۴۵۰۰/µL خواهد بود. به عبارتی در مقاومت پلاکتی غیر ایمیون شمارش پلاکتی یک ساعت پس از تزریق در محدوده مناسب بوده ولی طی ۲۴ ساعت پس از تزریق شمارش پلاکتی به میزان پیش از تزریق فرآورده پلاکتی کاهش یافته و در بررسی پلاکت ۲۴ ساعته تعداد پلاکت کمتر از ۴۵۰۰/µL خواهد بود. در مقاومت پلاکتی ایمیون، که به دلیل حضور آلوآنتی‌بادی ضد HLA و یا آلوآنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی(HPA : Human Platelet Antigen) ایجاد می‌گردد، CCI یک ساعت پس از تزریق کمتر از۷۵۰۰/µL می‌باشد(۱۰، ۷).

در مطالعه حاضر آنتی‌بادی‌های ضد HLA در بیماران هماتوانکولوژیک و مبتلا به بدخیمی‌های خونی با استفاده از آزمایشPRA (Panel Reactive Antibody) به روش سیتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان(Complement Dependent Cytotoxicity) بررسی شدند.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه توصیفی، تعداد ۷۹ بیمار هماتوانکولوژیک دریافت‌کننده مکرر خون و فرآورده‌ها وارد مطالعه شدند. برای تشخیص ابتلای بیماران به مقاومت پلاکتی، CCI یک ساعت و ۲۴ ساعت بعد از تزریق محاسبه شد. معیار تشخیص مقاومت پلاکتی ایمیون استفاده از CCI یک ساعت بعد از تزریق و شمارش پلاکتی پایین(کمتر از µL/ ۱۰۰۰۰) بود. برای این گروه نمونه‌گیری از بیماران با ترومبوسیتوپنی و شمارش پلاکت به تعداد کمتر از µL/ ۱۰۰۰۰ و CCI ۱ h< ۷۵۰۰ ، با تشخیص مقاومت ایمیون، انجام شد. هم‌چنین بیمارانی که شمارش پلاکتی یک ساعت و ۱۲ ساعت بعد از تزریق در محدوده طبیعی(µL/ ۴۵۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰) داشتند، به عنوان گروه فاقد مقاومت وارد مطالعه شدند. در صورتی که بیماران دارای سابقه تب، مصرف هپارین و سایر داروهای فوق‌الذکر، خونریزی منتشر داخل عروقی، عفونت‌های مختلف، بزرگی کبد و طحال و پیوند سلول‌های بنیادی خونساز بودند، از مطالعه خارج شدند. نمونه‌گیری پس از هماهنگی با مرکز تحقیقات هماتولوژی انکولوژی و پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی و پس از دریافت رضایت‌نامه(با کد اخلاق TMI.REC.1396.001) از بیماران انجام شد. پس از

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

کسب رضایت، ابتدا بیماران توسط همکاران بالینی و آزمایشگاهی آن مرکز مورد بررسی قرار گرفته و به دنبال شمارش پلاکتی پس از تزریق با قید کد شناسایی و صرفاً ارایه اطلاعاتی نظیر: سن/جنس/ تعداد و نوع فرآورده مصرفی، جهت بررسی به گروه تحقیقاتی ارجاع داده شدند. نمونه‌های خون کامل به میزان ۳ تا ۵ میلی‌لیتر در لوله‌های فاقد ماده ضد انعقاد دریافت و در دمای محیط و طی ۲ ساعت به آزمایشگاه مرکز تحقیقات انتقال خون منتقل شدند و پس از جداسازی سرم در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش ذخیره شدند.

آزمایش PRA (Panel Reactive Antibody) به روش سیتوتوکسیسیتی وابسته به کمپلمان برای بررسی آنتی‌بادی‌های ضد لکوسیتی یا ضد سازگاری بافتی در سرم انجام شد (۱۰، ۹). به طور خلاصه ابتدا لنفوسیت‌های افراد ظاهراً سالم جدا و به تعداد ۳×۱۰^{۶} سلول در هر میلی‌لیتر سوسپانسیون تهیه نموده و سپس به میزان یک میکرولیتر از سوسپانسیون تهیه شده به چاهک‌های پلیت ترازاکی اضافه شدند. برای هر نمونه در این مطالعه سلول‌های جدا شده از ۴۰ فرد مختلف به ۴۰ حفره پلیت ترازاکی اضافه و سپس به میزان یک میکرولیتر از سرم افراد مورد بررسی نیز اضافه شد و ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شده و سپس ۵ میکرولیتر کمپلمان خرگوش(محصول شرکت مادر تخصصی پالایش و پژوهش خون) به چاهک‌ها اضافه شد. پلیت‌ها مجددا یک ساعت و نیم در ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار گرفته و سپس به محتویات هر چاهک ۲ میکرولیتر رنگ ائوزین Y اضافه و پس از ۲-۱ دقیقه، ۱۰ میکرولیتر فرمالین ۷۳٪ به چاهک‌ها اضافه شد. وقوع یا عدم وقوع واکنش لیز یا سمیت سلولی با میکروسکوپ معکوس (درشت نمایی 10X) به صورت مثبت یا منفی یادداشت شدند. برای تفسیر نتایج مثبت برای واکنش PRA، مشاهده لیز در حداقل ۱۰٪ (و یا بیشتر) از حفرات حاوی سلول‌ها، مبنای گزارش مثبت قرار گرفتند. یعنی در این بررسی مشاهده لیز در ۴ حفره و بیشتر، از میان ۴۰ حفره مثبت تلقی شد. برای مقایسه فراوانی نسبی (یا درصد) وفور متغیرها بین دو گروه از مقایسه دو نسبت با آزمون کای‌دو در نرم‌افزار SPSS ۱۶ استفاده شد. در صورتی که ارزش p محاسبه شده از ۰/۰۵ بیشتر به دست آمد به این معنی بود که وفور متغیر مورد بررسی در بین دو گروه تفاوتی نداشته است.

یافته‌ها

۷۹ بیمار هماتوانکولوژیک شامل ۳۴ فرد مؤنث(۴۳٪) و ۴۵ فرد مذکر(۵۷٪) در محدوده سنی ۲ تا ۸۳ سال با میانگین سنی ۱۶ ± ۳۴/۱۷ سال وارد مطالعه شدند. ۴۹ (۶۲٪) بیمار دچار عارضه مقاومت پلاکتی و ۳۰ (۳۸٪) بیمار فاقد این عارضه بودند. بیماران هماتوانکولوژیک مبتلا به مقاومت پلاکتی در این مطالعه، مبتلا به بیماری‌های زمینه‌ای شامل لوسمی حاد لنفوبیدی در ۱۶ نفر(۳۲/۶٪) و لوسمی حاد میلوئیدی در ۲۰ نفر(۴۱٪)، میلوم مولتیپل در ۱۲ نفر (۲۴/۴٪) و نوروبلاستوم در ۱ نفر(۲٪) بودند. در گروه بیماران فاقد عارضه مقاومت پلاکتی ۲۵ نفر(۸۳/۴٪) مبتلا به لوسمی حاد میلوییدی، ۳ نفر(۱۰٪) مبتلا به لوسمی حاد لنفوبیدی، ۱ نفر(۳/۳٪) مبتلا به سندرم میلودیسپلازی و ۱ نفر(۳/۳٪) نیز به هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه مبتلا بودند. فرآورده‌های تزریقی به بیماران شامل پلاکت آفرزیس و پلاکت راندوم بود و تعدادی از بیماران نیز هر دو نوع فرآورده را دریافت کرده بودند. تعداد فرآورده پلاکتی مصرفی در بیماران از حداقل ۲ واحد تا حداکثر ۱۰۰ واحد (۲۳/۳ ± ۱۸) متغیر بود. مشخصات زمینه‌ای سن و جنس بیماران مورد مطالعه در جدول آمده است(جدول ۱).

سن بیماران در هر دو گروه به تفکیک بیماری و هم چنین در مقایسه بین زنان و مردان در هر گروه از بیماران تفاوت معناداری نداشت. لذا به نظر می‌رسد سن فاکتور مخدوش کننده‌ای در این مطالعه نیست. در گروه بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی، شمارش پلاکتی در زنان ۳۲۰۲ ± ۶۴۵۷ در محدوده (۱۰۰۰۰-۱۰۰۰) با شمارش پلاکتی در مردان ۲۵۱۸ ± ۷۲۸۳ در محدوده(۱۰۰۰۰-۳۰۰۰) فاقد اختلاف معنادار بود. شمارش پلاکتی پس از تزریق بیماران فاقد مقاومت پلاکتی در محدوده طبیعی μL ۴۵۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ بود. به طور کلی نتایج PRA در ۴۰ نفر(۵۰/۶٪) منفی شد(۱۰٪ >PRA) و ۳۹ نفر(۴۹/۴٪) این آنتی‌بادی‌ها را در سرم خود داشتند(۱۰٪ >PRA).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

جدول ۱: مشخصات زمینه‌ای سن و جنس بیماران

متغیرها	بیماران با مقاومت پلاکتی n= ۴۹	بیماران فاقد مقاومت پلاکتی n= ۳۰	مجموع (درصد)
زن	۱۸	۱۶	(۴۳) ۳۴
مرد	۳۱	۱۴	(۵۷) ۴۵
محدوده سن (سال)	۲–۸۳	۱۰–۴۷	۲–۸۳
انحراف معیار ± میانگین	۳۷/۷۶ ± ۲۳/۱	۳۰/۴ ± ۱۰/۱	۳۴/۱ ± ۱۷
ارزش p مقایسه سن بین گروه‌ها	p= ۰/۷۷		
محدوده سن(سال) در زنان انحراف معیار ± میانگین	۳۴/۵ ± ۲۴/۵	۳۱/۲۵ ± ۸/۴	۳۲/۹ ± ۱۶/۴
محدوده سن(سال) در مردان انحراف معیار ± میانگین	۴۱/۰۱ ± ۲۱/۷	۲۹/۸ ± ۱۱/۵۸	۳۵/۵ ± ۱۷
ارزش p برای مقایسه سن زنان و مردان در هر گروه	۰/۰۶۴	۰/۲۵	

جدول ۲: فراوانی مطلق و نسبی موارد مثبت و منفی آزمایش پنل راکتیو به تفکیک وضعیت مقاومت پلاکتی

گروه	تعداد(درصد) پانل راکتیو مثبت (≥ ٪۱۰)	تعداد(درصد) پانل راکتیو منفی (واکنش کمتر از ٪۱۰)
بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی	۳۰ (۶۲/۸)	۱۹ (۳۸/۲)
بیماران فاقد مقاومت پلاکتی	۹ (۳۰/۰)	۲۱ (۷۰/۰)
ارزش p	۰/۰۰۷	

وفور مطلق و نسبی موارد مثبت و منفی آزمایش پانل راکتیو به تفکیک وضعیت حضور یا عدم حضور مقاومت پلاکتی در جدول خلاصه و مقایسه شده‌اند(جدول ۲).

در کل بیماران، وفور موارد مثبت پانل راکتیو آنتی‌بادی (به معنای حضور آنتی‌بادی ضد HLA در سرم) در هر دو جنس فاقد اختلاف معنادار است. هم‌چنین وفور موارد مثبت و منفی پانل(حضور یا عدم حضور آنتی‌بادی قید شده) در بین کل زنان و در بین کل مردان نیز فاقد اختلاف معنادار بوده، به عبارتی حضور یا عدم حضور آنتی‌بادی در هر دو جنس یکسان است و به نظر می‌رسد جنسیت، فاکتور مخدوش‌کننده‌ای در این مطالعه نیست. وفور موارد مثبت پانل بین بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی و بیماران فاقد آن آشکارا تفاوت دارد و در گروه مقاومت پلاکتی به صورت قابل توجهی بیشتر است(p= ۰/۰۰۷).

بحث

پس از بررسی آنتی‌بادی‌های ضد HLA در بیماران مبتلا به اختلالات هماتوانکولوژیک، در این مطالعه مشخص شد که این آنتی‌بادی‌ها در ۴۹/۴٪ از افراد مورد بررسی مشاهده شدند. وفور موارد مثبت پانل راکتیو آنتی‌بادی که بیانگر حضور این آنتی‌بادی‌هاست، بین بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی و بیماران فاقد آن تفاوت آشکاری دارد. در مطالعه حاضر ۳۰ درصد از افرادی که دارای این آنتی‌بادی‌ها بودند به مقاومت پلاکتی مبتلا نبودند. هم چنین تعدادی از بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی فاقد آنتی‌بادی ضد HLA بودند. توجیه این فقدان احتمالاً این است که اگر چه آزمایش سمیت سلولی وابسته به کمپلمان سال‌ها است به عنوان معیار استاندارد برای بررسی آنتی‌بادی‌های ضدHLA شناخته شده ، ولی این آزمایش قادر به ردیابی برخی آنتی‌بادی‌هایی که از نظر بالینی مهم هستند، نمی‌باشد. از

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

سویی این احتمال وجود دارد که بیماران مقاومت پلاکتی فاقد آنتی‌بادی ضد HLA در این مطالعه، واجد آنتی‌بادی‌های دیگری مثل آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن اختصاصی پلاکت بوده‌اند که سبب بروز مقاومت پلاکتی در آن‌ها گردیده ولی حضور این آنتی‌بادی‌ها با روش PRA قابل ردیابی نبوده است(۱۱، ۹).

آنتی‌ژن‌های HLA کلاس یک بر روی بسیاری از سلول‌ها از جمله پلاکت‌ها حضور دارند. قدرت ایمونوژنسیته این آنتی‌ژن‌ها متفاوت است و احتمال تولید آنتی‌بادی ضد این آنتی‌ژن‌ها به عوامل مختلفی بستگی دارد. نقش این آنتی‌بادی‌ها در ایجاد برخی عوارض انتقال خون نظیر مقاومت پلاکتی، التهاب حاد ریوی وابسته به انتقال خون(TRALI) و واکنش‌های تب‌زا در گیرنده خون مهم است. این آنتی‌بادی‌ها یا در اهداکنندگان خون تولید شده‌اند و به دنبال انتقال خون و فرآورده‌ها از این افراد به گیرنده منتقل می‌شوند و یا پس از تزریق به علت ناسازگاری آنتی‌ژنی بین اهداکننده و گیرنده به صورت فعال در بدن گیرنده ایجاد می‌شوند(۸). گزارش شده است که قدرت کاهش تعداد پلاکت در حضور آنتی‌بادی ضد HLA که قادر به فعال سازی کمپلمان نیستند، در مقایسه با افراد دارای آنتی‌بادی ضد HLA فیکس‌کننده کمپلمان ضعیف‌تر است. به عبارت دیگر تعداد پلاکت در صورت وجود آنتی‌بادی ضد HLA فیکس‌کننده یا فعال‌کننده کمپلمان در سرم فرد به میزان بیشتری پلاکت‌ها را کاهش می‌دهد(۱۲).

برخی زیر گروه‌های IgG ضد HLA ، فعال‌سازی پلاکت وابسته به FcγRIIa را القا می‌کنند و منجر به افزایش فاگوسیتوزیس و افزایش CD62P سطح پلاکت می‌شوند که نشان‌دهنده فعال‌شدن کمپلمان می‌باشد. پلاکت با چند مکانیسم کمپلمان را طی دوره نگهداری فرآورده پلاکتی فعال می‌کند که باعث بروز عوارض می‌گردد. ۲۰ الی ۳۰ درصد از موارد تزریق مکرر پلاکت منجر به تولید آلوآنتی‌بادی‌های ضد HLA می‌شود. مقاومت پلاکتی در حضور تیتر بالای این آنتی‌بادی‌ها ایجاد می‌شود. حدود ۱۲٪ تا ۱۵٪ از بیماران با تزریق طولانی و مکرر فرآورده پلاکتی، دچار مقاومت پلاکتی می‌شوند(۱۳).

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۳ در سازمان انتقال خون ایران صورت گرفت، آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی(HPA) به روش فلوسیتومتری و به صورت قابل افتراق از آنتی‌بادی‌های ضد HLA در بیماران مبتلا به اختلالات هماتوانکولوژیک نظیر بدخیمی‌های خونی، آنمی آپلاستیک(که به درمان با پلاکت پاسخ مناسب نداده بودند) و بیماران مبتلا به ITP (Immune Thrombocytopenic Purpura) مراجعه‌کننده به درمانگاه مرکز تحقیقات هماتولوژی بیمارستان شریعتی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که ۵۳/۷٪ از این بیماران دارای آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌های HLA-I ، ۴۳/۹٪ دارای آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی و ۳۱/۷٪ دارای هر دو نوع آنتی‌بادی بودند(۱۴).

در مطالعه‌ای در مورد بررسی و شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد HPA در ۲۰۴ بیمار مبتلا به مقاومت پلاکتی(به روش الایزا) در آلمان و چین، مشخص شد که ۱۱۴ نفر (۵۵/۸۸٪) آن‌ها دارای آنتی‌بادی هستند و از این ۱۱۴ نفر تعداد ۱۱۰ نفر(۹۶/۵٪) فقط آنتی‌بادی ضد HLA ، ۲ نفر فقط آنتی‌بادی ضد پلاکتی(HPA) و ۲ نفر هر دو آنتی‌بادی را داشتند(۱۵).

آنتی‌بادی‌های ضد HLA در سرم حاصل از ۱۸۶ فرآورده خون(تهیه شده از ۱۲۶ مرد و ۶۰ زن اهداکننده خون) شامل گلبول قرمز متراکم، پلاکت متراکم تهیه شده به روش آفرزیس و پلاسمای تازه منجمد شده به روش لومینکس و الایزا توسط ایموتو و همکاران در سال ۲۰۱۰ در اوزاکای ژاپن بررسی شدند. هم چنین ۱۰۷ بیمار دریافت‌کننده این فرآورده‌ها که دچار عوارض انتقال خون شده بودند نیز مورد بررسی قرار گرفتند. آنتی‌بادی‌های ضد HLA-1 در سرم ۳۰/۸٪ مبتلا به عوارض آلرژیک، ۳۲/۹٪ از بیماران مبتلا به واکنش‌های تب‌زا و ۲۱/۴٪ مبتلا به عوارض تنفسی دیده شد(۱۶).

کوموتا در هند در سال ۲۰۱۵ آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I را در ۳۰ بیمار شامل ۱۲ بیمار مبتلا به آنمی آپلاستیک و ۱۸ بیمار مبتلا به لوسمی لنفوبیدی حاد به روش الایزا بررسی کرد. ۱۷ نفر از این بیماران دچار مقاومت پلاکتی بودند که ۸۲/۴٪ از این تعداد دارای آنتی‌بادی ضد HLA-I

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

بودند در حالی که در همین مطالعه این آنتی‌بادی‌ها فقط در ۳۰/۴٪ از افراد فاقد مقامت پلاکتی مشاهده شد(۱۷).

وفور این آنتی‌بادی‌ها در بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی مورد بررسی در مطالعه حاضر در محدوده مطالعه‌های مشابه قبلی قرار دارد و همان طور که در مطالعه ما این آنتی‌بادی‌ها در همه افراد مبتلا به مقاومت پلاکتی دیده نشدند، در مطالعه‌های مشابه نیز چنین وضعیتی وجود دارد.

با توجه به نقش تخریب پلاکت‌ها توسط آنتی‌بادی‌های HLA-1 ، در درمان مقاومت پلاکتی از تطابق HLA-A , -B بین دهنده و گیرنده استفاده می‌شود، اما مواردی از دخالت آنتی‌بادی‌های ضد HLA-C علی‌رغم ایمونوژنسیته پایین آنتی‌ژن‌های HLA-C در مقاومت پلاکتی نیز گزارش شده است. امروزه توصیه می‌شود در صورتی که بیماران دارای مقاومت پلاکتی قرار باشد تحت اعمال جراحی قرار گیرند، قبل از عمل، واحدهای پلاکتی مناسب از نظر HLA برای آن‌ها در نظر گرفته شود و در صورتی که بیماران سابقه بارداری و یا تزریق خون داشته باشند، قبل از عمل جراحی تحت بررسی آنتی‌بادی‌های ضد گلبول‌های قرمز نیز قرار گیرند، ولی بررسی آنتی‌بادی‌های ضد HLA در حال حاضر مقرون به صرفه نبوده و انجام نمی‌شود و بعضاً بیماران با تیتر بالای این آنتی‌بادی‌ها شناسایی نمی‌شوند. لذا در این بیماران ملاحظات بیشتری را باید در نظر گرفت. درمان‌های دارویی مختلفی مثل استفاده از ریتوکسیماب، (rituximab) و بورتزومیب(bortezomib) در بیماران هماتولوژیک مبتلا به مقاومت پلاکتی آلوایمیون با حضور آنتی‌بادی‌های ضد HLA جهت کاهش سطح این آنتی‌بادی‌ها و بهبود حمایت درمان پلاکتی حایز اهمیت می‌باشند(۱۲). ایمونوگلوبولین تزریقی(IVIG) از اتصال C3b به دنبال فعال شدن پلاکت به سطح پلاکت جلوگیری می‌کند و می‌تواند از پاکسازی سریع پلاکت‌ها جلوگیری کند، اما ۲۴ ساعت بعد از تزریق فایده اندکی دارد. مهارکننده‌های فعال‌سازی کمپلمان از دیگر داروهای کاندید در مدیریت مقاومت پلاکتی هستند. مطالعه‌ها هم‌چنین نشان داده‌اند که استفاده از فرآورده‌های پلاکت‌های کم لوکوسیت نیز به میزان ۵۰ درصد ایمونیزاسیون علیه HLA را کاهش می‌دهد(۱۳).

نتیجه‌گیری

نقش آنتی‌بادی‌های ضد HLA در مقاومت پلاکتی مشخص است. مطالعه ما نشان داد که در دوگروه بیماران هماتوانکولوژیک با و بدون مقاومت پلاکتی وفور این آنتی‌بادی‌ها متفاوت بوده و حضور این آنتی‌بادی‌ها همواره به معنای مقاومت پلاکتی نیست و بنابراین آنتی‌بادی‌هایی که قدرت فعال‌سازی کمپلمان را ندارند و در آزمایش پانل راکتیو آنتی‌بادی ردیابی نمی‌شوند نیز قادر به ایجاد عارضه مقاومت پلاکتی می‌باشند. در کنار استفاده از داروهای مختلف و یا فرآورده‌های کم لکوسیت، استفاده از واحدهای پلاکتی با آنتی‌ژن‌های HLA و یا HPA مشخص و سازگار و امکان بررسی حضور یا عدم حضور آنتی‌بادی‌های ضد HLA و ضد HPA از راه‌کارهای مدیریت موفق مقاومت پلاکتی می‌باشند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل قسمتی از یافته‌های منتج از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد سلولی/مولکولی با استفاده از بودجه مربوط به طرح تحقیقاتی "بررسی آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی در بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی و دریافت‌کنندگان مکرر خون"، مصوب شورای پژوهشی مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون، تهران، ایران می‌باشد. نویسندگان مقاله از کلیه همکاران این طرح خصوصاً آقای دکتر حسن جلایی‌خو و خانم دکتر سارا مدرسی تشکر می‌نمایند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

References:

1- Brouk H, Bertrand G, Zitouni S, Djenouni A, Martageix C, Griffi F, *et al*. HPA antibodies in Algerian multitransfused patients: Prevalence and involvement in platelet refractoriness. Transfus Apher Sci 2015; 52(3): 295-9.
2- 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.
3- Rosenfeld CS, Bodensteiner DC. Detection of Platel*et Al*loantibodies by Flow Cytometry. Am J Clin Pathol 1986; 85: 207-12.
4- Fabris F, Soini B, Sartori R, Randi ML, Luzzatto G, Girolami A. Clinical and laboratory factors that affect the post-transfusion platelet increment. Transfus Sci 2000; 23(1): 63-8.
5- Heal JM, Blumberg N. Optimizing platelet transfusion therapy. Blood Rev 2004; 18: 149-65.
6- Sarkar RS, Philip J, Jain N. Detection and Identification of Platelet-Associated Alloantibodies by a Solid-Phase Modified Antigen Capture Elisa (MACE) technique and its correlation to platelet refractoriness in multi platelet concentrate transfused patients. Indian J Hematol Blood Transfus 2015; 31: 77-84.
7- Apelseth TO, Hervig T, Bruserud O. Current practice and future directions for optimization of platelet transfusions in patients with severe therapy-induced cytopenia. Blood Rev 2011; 25(3): 113-22.
8- Mostakhdemin M, Shaiegan M , Kasraeian L, Khosravi A, Yari F, Shayegan Sh. Antibody against Human Leukocyte Antigens in female blood donors with and without previous abortion. Iran J Obstet Gynecol Infert 2019; 21(12): 85-93. [Article in Farsi]
9- 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]
10- Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. Br J Haematol 2008; 142(3): 348-60.
11- İnal A, Özçelik Ü, Ogan Uyanık E, Külah E, Demirağ A. Analysis of Panel Reactive Antibodies in Renal Transplant Recipients Detected by Luminex: A Single-Center Experience. Exp Clin Transplant 2016; 14(4): 401-4.
12- Peña JRA, 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.
13- Rijkers M , Schmidt D, Lu N, Kramer CSM, 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.
14- Shaiegan M, Amiri F, Derakhti Gonbad MH, Aghaeipour M, Maghsudlu M, Tabatabaian A, *et al*. Flowcytometric evaluation of antibodies against histocompatibility antigens and platelet-specific antigens in patients with hematological disorders following the transfusion of platelets concentrates. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2005, 1(2): 27-36. [Article in Farsi]
15- Wang J, Xia W, Deng J, Xu X, Shao Y, Ding H, *et al*. Analysis of platelet-reactive alloantibodies and evaluation of cross-match-compatible platelets for the management of patients with transfusion refractoriness. Transfus Med 2018, 28: 40-6.
16- Imoto S, Kawamura K, Tokumine Y, Araki N, Akita S, Nishimura C, *et al*. Acute non-hemolytic transfusion reactions and HLA class I antibody: advantages of solid phase assay compared with conventional complement-dependent assay. Transfus Med 2010; 20: 95-103.
17- Kumawat V, Sharma RR, Malhotra P, Marwaha N. Prevalence of risk factors for platelet transfusion refractoriness in multitransfused hemato-oncological patients at tertiary care center in North India. Asian J Transfus Sci 2015; 9(1): 61-4.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2021;18(2): 79-86

Original Article

Anti HLA Antibodies in Hemato-oncologic Patients with and without Platelet Refractoriness

Shaiegan M.[1], Mostakhdemin Hosseini M.[1], Alaei M.[1], Ebrahimzadeh E.[1], Chegini A.[1], Mohammadi S.[2]

[1]Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine, Tehran, Iran
[2]Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Shariati Hospital, Tehran, Iran

Abstract

Background and Objectives

Various antibodies such as antibodies against RBC antigens, anti-HLA, and anti-platelet antibodies are developed after repeated blood transfusions and may lead to transfusion reactions such as platelet refractoriness in recipients. In this study, anti-HLA antibodies were evaluated in hemato-oncological patients, with and without simultaneous platelet refractoriness.

Materials and Methods

In this descriptive study, performed from 2017 to 2019, presence of anti-HLA antibodies in patients with hemato-oncological disorders, referred to the HSCT Research Center, Shariati Hospital, Tehran, was assessed using Panel Reactive Antibody (PRA) test based on complement lymphocytotoxicity. Data analysis was performed by SPSS (version 16) and chi-square tests.

Results

Of 79 studied patients with hemato-oncological disorders including 34 females (43%) and 45 males (57%) with the age range of 2 to 83 years, 49 were platelet refractory and 30 were not. Anti-HLA antibodies were present in 39 (49.4%) patients and 40 (50.6%) were negative for them. The frequency of panel reactive antibody positive cases was significantly different between patients with platelet refractoriness (62.8%) and those without it (30%) (P = 0.007).

Conclusions

The role of anti-HLA antibodies in platelet refractoriness is well established. Our study also showed a significant difference in this regard among two groups of hemato-oncological patients with and without platelet refractoriness. The presence of these antibodies does not always mean platelet refractoriness, and antibodies without the ability to activate complement can also cause this complication.

Key words: Platelets, Histocompatibility Antigens, HLA

Received: 13 Feb 2021
Accepted:27 Feb 2021

Correspondence: Alaei M., MD. Specialist in Pathology. Assistant Professor of Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine.
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052234; Fax: (+9821) 88628741
E-mail: *alaeimastaneh@hotmail.com*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2026-11-08]