خون
فصلنامه پژوهشی
دوره ۹ شماره ۱ بهار ۹۱ (۹۳-۷۲)

مقاله مروری

ایمونولوژی پلاکت

مژگان شایگان[۱]

چکیده

سابقه و هدف

مطالعه آنتی‌ژن‌های مختلف روی پلاکت‌ها که قادر به تولید آنتی‌بادی هستند و واکنش بین این عوامل که می‌توانند وضعیت‌ها و بیماری‌های مختلفی را القا کنند، از مباحث عمده ایمونولوژی پلاکت هستند. اطلاع از نقش آنتی‌ژن‌ها و آنتی بادی‌های پلاکتی، به درک نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلف کمک می‌کند و آگاهی در مورد آزمایش‌های مختلف برای تشخیص و درمان این موارد، مفید و مؤثر می‌باشد.

مقاله حاضر مباحث مختلف و اساسی مرتبط با ایمونولوژی پلاکت را با استفاده از ۷۴ منبع مختلف ارایه می‌نماید. آلوآنتی‌ژن‌های پلاکتی شامل این موارد می‌باشند: آلوآنتی‌ژن‌های مشترک با سایر سلول‌ها(نظیر: آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی و سیستم ABH) و آلوآنتی‌ژن‌هایی که اختصاصی پلاکت تصور می‌شوند(نظیر: سیستم آنتی‌ژن‌های پلاکت انسان). آلوآنتی‌بادی‌های ضد هر یک از این آنتی‌ژن‌ها که طی حاملگی، انتقال خون و به صورت نادری پس از پیوند ایجاد می‌شوند، مسؤول بیماری‌های مختلف و عوارض انتقال خون نظیر: سندروم ترومبوسیتوپنی آلوایمیون، ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادان، پورپورای پس از انتقال خون، مقاومت پلاکتی به دنبال انتقال خون و ترومبوسیتوپنی پس از پیوند، می‌باشند.

اطلاع از نحوه ارزیابی یا ردیابی آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های پلاکتی و نحوه تفسیر نتایج آزمایش‌ها، برای کاربرد صحیح روش‌های مناسب ارزیابی در بیمار مناسب در زمان صحیح هدایت کننده است و به تشخیص و درمان بهتر بیماری‌های مربوطه کمک می‌نماید.

کلمات کلیدی: **آنتی‌ژن پلاکتی، آنتی‌بادی پلاکتی، انتقال خون**

تاریخ دریافت : ۹۰/۶/۲۸
تاریخ پذیرش : ۹۰/۱۱/۵

۱ـ مؤلف مسؤول: PhD ایمونولوژی ـ استادیار مرکز تحقیقات انتقال خون ـ مؤسسه عالی آموزشی و پژوهشی طب انتقال خون ـ صندوق پستی: ۱۱۵۷-۱۴۶۶۵

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

مقدمه

در این مقاله کلیاتی در مورد پلاکت و فرآورده‌های آن و اشاره‌ای مختصر به نقش پلاکت‌ها در سیستم ایمنی به صورت مقدمه مطرح می‌شود. سپس اطلاعاتی در رابطه با ایمونولوژی پلاکت ارایه می‌گردد. جهت آشنایی بیشتر با این مقوله، اطلاعات اساسی در مورد آنتی‌ژن‌های سطح پلاکت، آنتی‌بادی ضد این آنتی‌ژن‌ها، نقش آن‌ها در بیماری‌های مختلف و عوارض انتقال خون، برخی تغییرات مرتبط با پلاکت و یا عوامل ایمنی سطح پلاکت، نحوه بررسی آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی پلاکتی و بهره‌گیری از نتایج آن‌ها در تشخیص بیماری‌ها توصیف می‌شوند.

الف) پلاکت‌ها و نقش کلی آن‌ها:

پلاکت‌ها سلول‌های کوچکی فاقد هسته با قطر ۴-۲ میکرون و حجم fL ۱۱-۶ هستند. تعداد طبیعی پلاکت‌ها در گردش خون ۴۵۰۰۰۰-۱۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر می‌باشد. این سلول‌ها در مغز استخوان از مگاکاریوسیت‌ها تولید می‌شوند(۱). حدود دو سوم پلاکت‌ها در گردش خون بوده و مابقی آن‌ها در طحال جداسازی و تخریب می‌گردند. حدود ۳۰٪ از توده کلی پلاکتی جزو ذخیره طحالی است و در افراد مبتلا به بزرگی طحال (اسپلنومگالی)، حدود ۹۰٪ از کل توده پلاکتی در طحال می‌باشد(۲). نقش حیاتی پلاکت‌ها در انعقاد خون است. پلاکت‌ها در ایجاد لخته و ترمیم زخم مشارکت دارند. سطح پلاکت‌ها با گلیکوکالیکس نازکی پوشیده شده که حاوی گلیکو پروتئین‌های غشایی متعدد، موکوپلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدها و پروتئین‌های جذب شده پلاسمایی می‌باشد(۳). پلاکت‌های در حال استراحت به دلیل شبکه‌ای از رشته‌های اکتین و میکروتوبول‌های آن، به شکل دیسکوئید هستند. متوسط عمر پلاکتی در گردش خون، حدود ۱۰ روز است. در پلاکت‌ها گرانول‌هایی حاوی پروتئین‌های مختلف وجود دارند نظیر: پروتئین‌های چسبان (Adhesion proteins)، عامل فون ویلبراند(vWF)، فیبرینوژن، فیبرونکتین، ترومبوسپوندین، عامل ۴ پلاکتی (PF4)، عوامل انعقادی، عامل رگ‌زایی، عامل رشد پلاکتی، عامل رشد تومور- بتا(TGF-β) و p- سلکتین(CD62P)(۴).

p- سلکتین یک مولکول چسبان مهم درگیر در واکنش‌های متقابل پلاکت/گلبول سفید/اندوتلیال می‌باشد که در پلاکت در حال استراحت، روی غشای گرانول‌های آلفا قرار دارد. فعال شدن پلاکت منجر به اتصال گرانول آلفا به غشای پلاکت و ظهور CD62P روی غشای خارجی پلاکت می‌شود. CD62P قبلاً PADGEM (platelet activation dependent granule-external membrane protein) نامیده می‌شد(۳). سلکتین‌ها خانواده‌ای از مولکول‌هایی هستند که در اتصال گلبول‌های سفید به اندوتلیوم عروق و مهاجرت و عبور آن‌ها از رگ دخالت دارند. E- سلکتین‌ها روی سلول‌های اندوتلیال، L- سلکتین‌ها روی نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، Tسل‌ها و B سل‌ها و P- سلکتین‌ها روی اندوتلیوم عروق، پلاکت‌ها ومگاکاریوسیت‌ها وجود دارند. پس از فعال شدن پلاکت، CD62P به مدت کوتاهی در سطح غشای پلاکت ظاهر می‌شود و سپس به درون برده شده و در لیزوزوم‌ها تخریب می‌گردد(۵). در مقایسه پلاکت‌های تهیه شده به روش پلاسمای غنی از پلاکت(Platelet Rich Plasma = PRP) ، بافی کوت(BC = Buffy Coat) و آفرزیس، مشخص شد که بالاترین مقدار شاخص فعالیت(CD62P) مربوط به PRP و کمترین مقدار مربوط به آفرزیس است. حتی بین دستگاه‌های مختلف آفرزیس نیز از این نظر تفاوت‌هایی وجود دارد(۶). بشکار و همکاران در بررسی CD62P با روش فلوسایتومتری در فرآورده پلاکتی تهیه شده به روش PRP در پایگاه تهران، گزارش نمودند که مقدار آن در روز سوم نگهداری در سطح پلاکت‌ها کمتر است در حالی که CD62P محلول افزایش یافته بود(۷). پلاکت‌ها علاوه بر نقش در انعقاد خون، در پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgG در گردش خون افراد سالم و تخریب باکتری‌ها و قارچ‌ها دخالت دارند. در واقع پلاکت هم چون حاملی، برای تحویل کمپلکس‌های ایمنی به بیگانه خوارها جهت تخریب می‌باشد. پلاکت‌ها از طریق واکنش مستقیم با لکوسیت‌ها و ترشح سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و سایر واسطه‌های التهابی نیز در تنظیم التهاب نقش دارند(۸). پلاکت‌ها از طریق CD11b/CD18 ، منجر به فعال شدن سلول‌های دندریتیکی و در نهایت بلعیده شدن (فاگوسیتوزیس) آن‌ها توسط

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

بیگانه خوارها می‌شوند و نقش سلول‌های بیگانه‌خوار ممکن است در گسترش ضایعات آترواسکلروزیس مهم باشد. پلاکت‌ها سریعاً در محل آسیب عروقی به ماتریکس خارج سلولی می‌چسبند، روند ترمیم را آغاز و آسیب بافتی را کاهش می‌دهند اما اگر فعالیت پلاکتی کنترل شده نباشد، تولید ترومبوز پلاکتی منجر به انسداد حاد ترومبوتیک و بسط پلاک می‌شود. پلاکت‌های تجمع یافته در محل آسیب عروقی، عوامل جاذب شیمیایی قوی آزاد می‌کنند که باعث جذب سلول‌های در گردش خون می‌شود. پلاکت‌های فعال شده عواملی چون CD40L و عامل رشد آزاد نموده که منجر به فعال شدن دندریتیک سل‌ها، تمایز آن‌ها و بلعیدن پلاکت‌ها می‌شوند. PSGL-1 سطح دندریتیک سل‌ها، اولین تماس با پلاکت را مقدور می‌سازند(۹).

ب) انواع فرآورده‌های پلاکتی:

فرآورده پلاکت متراکم(platelet concentrate; PC) به دو روش پلاسمای غنی از پلاکت و بافی‌کوت به دست می‌آید(۳). تفاوت این دو روش، در دور سانتریفوژ و روند تهیه آن‌ها می‌باشد که در تعداد پلاکت و گلبول‌های سفید باقیمانده در فرآورده، اثر می‌کند. آفرزیس روش دیگری در تهیه فرآورده پلاکتی(پلاکت فرزیس) از اهداکننده منفرد است(۴). دمای مناسب نگهداری فرآورده‌های پلاکتی تهیه شده طی BC و PRP ، در ºC ۲۴-۲۰ با حرکت ملایم و مداوم می‌باشد که پلاکت‌ها در این دما از نظر متابولیکی فعال هستند(۱۰).

بررسی آزمایشگاهی برای ارزیابی فرآورده‌های پلاکتی، مدت‌ها است آغاز شده اما مجوز تهیه فرآورده‌های پلاکتی، نیازمند بررسی بقای آن‌ها در بدن می‌باشد. قابل مقایسه بودن کاندیداهای جدید محصولات پلاکتی با پلاکت‌های تهیه شده از خون کامل تازه، از الزامات اداره غذا و دارو در آمریکا(FDA) است و برای دریافت مجوز، یک محصول پلاکتی باید حداقل ۶۶٪ بقا و بازیافت پلاکت‌های تازه را داشته باشد(۱۱).

پلاکت حاصل از فرزیس(پلاکت فرزیس)، پلاکت شسته شده(که ظرف ۴ ساعت باید مصرف شود)، پلاکت منجمد شده، پلاکت‌های نگهداری شده در سرما، میکروپارتیکل‌های مشتق از پلاکت، پلاکت‌های تحت اثر مواد فتوشیمیایی و پلاکت لیوفیلیزه از انواع فرآورده‌های پلاکتی می‌باشند(۴). استفاده از مواد افزودنی چون تئوفیلین و آپروتینین، باعث افزایش نیمه عمر پلاکتی می‌شود اما اثرات جانبی مضر آن‌ها در اطفال و زنان حامله، کاربرد تجاری وسیع آن‌ها را محدود می‌سازد. محصولات دیگری نیز به عنوان جایگزین پلاکت استفاده می‌شوند مثل گلبول‌های قرمز حاوی فیبرینوژن متصل به غشا، گلبول‌های قرمز متصل به پپتیدهای RGD ، میکروکپسول‌های پوشیده با فیبرینوژن، پلاکت‌های کم HLA (plateled-reduced HLA) و عامل انعقادی هفت(FVIIa).

پلاکت‌های منجمد:

انجماد، روش قابل قبولی در تهیه فرآورده پلاکتی است. پلاکت‌های منجمد شده در ۶٪ DMSO (Dimethyl Sulfoxide) را می‌توان در دمای ºC ۸۰- تا ده سال نگهداری نمود. پلاکت‌های منجمد شده، شکل و عملکرد خود را در آزمایشگاه تا حدی از دست می‌دهند اما قدرت هموستاتیک خود را در بدن حفظ می‌نمایند.

پلاکت‌های نگهداری شده در محلول‌های مایع و سرما:

اولین بار هافمیستر و همکاران، فن پردازش و عمل‌آوری پلاکت برای نگهداری در سرما را مطرح نمودند. گرچه نگهداری پلاکت در سرما امکان آلودگی را کاهش می‌دهد، اما چنانچه آلودگی در حین تهیه فرآورده پلاکتی ایجاد شده باشد، سرما مانع گسترش آلودگی نمی‌شود(۱۲). نظرات مختلفی در مورد بقا و عملکرد پلاکت‌های نگهداری شده در سرما وجود دارد. برخی از ادعاهای اثبات شده بیانگر مزیت عملکردی پلاکت‌های نگهداری شده در سرما نسبت به پلاکت‌های نگهداری شده در دمای اتاق(ºC ۲۴- ºC ۲۰) هستند اما برخی محققین کاهش بقا و عملکرد پلاکت‌های مذکور در بدن را مطرح کرده‌اند(۱۴-۱۲). پلاکت‌های نگهداری شده در سرما، تحت پاکسازی سریع از گردش خون به وسیله ماکروفاژهای کبدی قرار می‌گیرند. پذیرنده‌های GPIb در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

سطح پلاکت‌ها، دسته‌بندی(Cluster) می‌شوند و با تغییر شکل فضایی به پذیرنده‌های $\alpha_2\beta_2$ (پذیرنده نوع سوم کمپلمان، CR3) روی ماکروفاژها می‌چسبند(۱۴، ۱۳، ۳).

پلاکت‌های مجاور شده با عوامل شیمیایی:

استفاده از پسورالن و نور ماوراء بنفش، منجر به غیر فعال‌سازی باکتری‌ها و ویروس‌ها برای پلاکت‌هایی که در ۲۴ °C نگهداری می‌شوند، می‌گردد. ریبوفلاوین(Vit B2) هم از دیگر عوامل پیشنهادی در غیر فعال‌سازی پاتوژن‌ها می‌باشد.

میکرو پارتیکل‌های مشتق از پلاکت:

این میکرو پارتیکل‌ها در واقع میکروزیکول‌های مشتق از غشای پلاکت هستند که اولین بار بیش از چهل سال پیش مطرح شدند. این عوامل خود به خود و طی نگهداری پلاکت‌ها ایجاد می‌شوند و در پلاکت‌های متراکم پلاسمای منجمد تازه و رسوب کرایو دیده می‌شوند.

میکروپارتیکل‌های پلاکتی دارای فعالیت انعقادی پلاکت کامل و خاصیت پیش انعقادی هستند. به ساب اندوتلیوم عروقی وصل می‌شوند و اتصال پلاکت‌ها را افزایش می‌دهند. فرآورده IPM (Infusible platelet membranes) که از پلاکت‌های تاریخ گذشته توسط کمپانی بیوساینس کالیفرنیا، تهیه شده است به قطر ۰/۶ µm می‌باشد. نشان داده شده است این فرآورده قادر است حداقل ۶ ساعت بعد از تزریق در بدن، زمان طولانی شدن خونریزی گوش خرگوش را بکاهد. این عوامل در مطالعه‌های فاز I و II انسانی نیز به کار گرفته شده‌اند.

پلاکت‌های لیوفیلیز شده:

مطالعه بر روی هیدراته کردن پلاکت‌های لیوفیلیزه در دهه ۵۰ میلادی آغاز شد. در اولین بررسی‌ها نشان دادند که فرآورده‌های تهیه شده دارای اثر می‌باشند. پلاکت‌های هیدراته شبیه پلاکت تازه و دارای اکثر گلیکوپروتئین‌های غشایی به مقدار کمتری هستند(۱۴).

آنتی‌ژن‌های پلاکتی و اهمیت آن‌ها:

تعریف و انواع: در سطح پلاکت‌ها، شاخص‌های آنتی‌ژنی متعددی وجود دارد. برخی از این آنتی‌ژن‌ها با سایر سلول‌ها مشترک هستند مثل آنتی‌ژن‌های ABH و HLA (Human Leukocyte Antigen)، ولی برخی اختصاصی پلاکت محسوب می‌شوند(Human Platelet Antigen) HPA (۱۶، ۱۵). آنتی‌ژن‌های پلاکتی را می‌توان بر اساس ماهیت بیوشیمیایی آن‌ها به صورت انواع مختلفی در نظر گرفت:

الف)آنتی‌ژن‌های کربوهیدراتی: روی گلیکوپروتئین‌ها و گلیکولیپیدها مثل آنتی‌ژن‌های ABO (یا ABH)، P، Le .

ب)آنتی‌ژن‌های پروتئینی: مثل آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی کلاس I (HLA-A/B/C) گلیکوپروتئین‌هایی نظیر GPIIb/IIIa، GPIb/IX/V .

ج)هاپتن‌ها: داروهایی که به پلاکت‌ها متصل می‌گردند مثل هپارین، کینین و کینیدین.

همه این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند هدف انواع آنتی‌بادی‌ها نظیر: اتوآنتی‌بادی‌ها، آلوآنتی‌بادی‌ها و آنتی‌بادی‌های وابسته به دارو(آنتی‌بادی‌های دارویی)، قرار گیرند(۱۷).

آنتی‌ژن‌های ABH:

آنتی‌ژن‌های ABH سطح پلاکتی، ترکیبی از هر دو نوع جذب شده از پلاسما به سطح غشای پلاکت و یا جزو ساختار غشایی پلاکت می‌باشند. میزان ABH سطح پلاکت کاملاً متغیر و از فردی به فرد دیگر متفاوت است(۱۶، ۱۵). به نظر می‌رسد میزان آنتی‌ژن گروه B در سطح پلاکت‌ها، نصف میزان آنتی‌ژن گروه A باشد. تعداد آنتی‌ژن‌های گروه A به روش فلوسایتومتری ۲۱۰۰-۱۶۰۰ مولکول روی هر پلاکت تخمین زده شده است(۱۶).

آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی یا HLA:

آنتی‌ژن‌های HLA- Class I، روی سلول‌های هسته‌دار و در سطح پلاکت‌ها وجود دارند. HLA پلاکتی مهم‌ترین منبع آنتی‌ژن‌های HLA-I در بدن می‌باشند. بخش اعظم این آنتی‌ژن‌ها جزو ساختار غشای پلاکت و باقیمانده از مرحله تکامل مگاکاریوسیتی هستند اما مقادیر اندکی نیز از پلاسمای اطراف پلاکت‌ها جذب غشای این سلول‌ها شده‌اند(۱۱، ۱۰). تعداد مولکول‌های HLA-I روی پلاکت،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

۱۲۰۰۰۰–۱۵۰۰۰ تخمین زده می‌شوند. مطرح شده که زنجیره‌های سبک و سنگین آنتی‌ژن‌های HLA-I سطح پلاکت، در تجمع پلاکتی و آزادسازی(Releas) دخالت دارند(۱۸). پلاکت‌ها در حالت طبیعی فاقد آنتی‌ژن‌های HLA-II می‌باشند و قادر به عرضه آنتی‌ژن و Loading (بارگیری) پپتید روی مولکول HLA نیستند(۱۹، ۱۶). اما گزارشی از یک بیمار مبتلا به ترومبوسیتوپنی، وجود HLA-II روی پلاکت‌ها را مطرح می‌نماید. HLA-II روی مگاکاریوسیت‌های بیماران مبتلا به اختلالات میلوپرولیفراتیو و در کشت CFU مگاکاریوسیتی از مغز استخوان طبیعی دیده می‌شود(۱۱). با استفاده از اسید سیتریک با pH معادل ۳، مولکول‌های HLA-I از سطح غشای سلول‌ها حذف می‌شوند. اسیدسیتریک ساختمان سوم زنجیره سبک(بتا) مولکول را تخریب و آن را از زنجیره سنگین آلفا جدا می‌کند(۲۰).

آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی(Human Platelet Antigens = HPAs) :

اصطلاح آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی از نظر لغوی خیلی هم درست به نظر نمی‌رسد زیرا برخی از این شاخص‌ها روی سایر سلول‌ها مثل سلول‌های اندوتلیال، مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها هم دیده می‌شوند(۱۸، ۱۵). آنتی‌ژن‌های پلاکتی مذکور بر روی گلیکوپروتئین‌های غشای پلاکت نظیر گلیکوپروتئین‌های GPIb-IIIa ، GPIa-IIa و GP IX/V قرار دارند(۲۱). این گلیکوپروتئین‌ها، پذیرنده‌های مهم روی پلاکت هستند. (CD41/CD61) GPIIb-IIIa پذیرنده برای فیبرینوژن، فیبرونکتین، ویترونکتین و عامل فون ویلبراند است و نقش مهمی در تجمع(Aggregation) پلاکتی ایفا می‌کند(۱۷). حدود ۵۰۰۰۰–۸۰۰۰۰ عدد از این هترودیمر روی هر پلاکت دیده می‌شود(۲۲). GPIa-IIa (CD49b) در اتصال به کلاژن نقش دارد و علاوه بر پلاکت‌ها، روی سلول‌های T نیز دیده می‌شود. GPIb/IX/V (CD42b/CD42a/CD42d) گیرنده اصلی عامل فون ویلبراند است و در اتصال پلاکت به اندوتلیوم عروق آسیب دیده دخالت دارد(۱۹). حدود ۲۵۰۰۰ نسخه از GPIb/IX/V روی هر پلاکت دیده می‌شود. نقص مادرزادی هر یک از این گلیکوپروتئین‌ها، منجر به بیماری‌های خونریزی‌دهنده می‌گردد؛ مثل GPIIb/IIIa که باعث ترومبوسیتوپنی گلانزمن و یا نقص GPIb/IX/V که منجر به سندروم برنارد – سولیر می‌شود. ظهور آلوآنتی‌ژن‌های پلاکتی روی این گلیکوپروتئین ها در این اختلالات ممکن است تغییر کنند(۱۷).

در واقع آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی(HPAs)، شاخص‌های آنتی‌ژنیک روی بتا- اینتگرین‌های سطح پلاکت محسوب می‌شوند. کلیه گلیکوپروتئین‌های فوق به خانواده اینتگرین‌ها تعلق دارند. اینتگرین‌ها هترودیمرهای گلیکوپروتئینی روی غشا، دارای دو زیر واحد آلفا و بتا هستند که به صورت غیر کووالانت به هم اتصال دارند. جزء بزرگتر یعنی آلفا، ویژگی آنتی‌ژنی را القا می‌کند در حالی که زنجیره بتا بخش قابل اتصال به لیگاند را فراهم می‌سازد. این گیرنده‌ها واسطه محدوده وسیعی از وقایع اتصالی سلول هستند که در بیولوژی انسان مثل؛ تکامل جنینی، بقای ایمنی، ترمیم زخم و تعادل (هموستاز)، بقا و مهاجرت سلولی مهم می‌باشند(۲۴، ۲۳).

در سطح پلاکت‌ها، GPIIIa(CD61) معمولاً با GPIIb (CD41) جفت می‌شود. اما روی سلول‌هایی چون اندوتلیال سل، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های عضلات صاف با گلیکوپروتئین دیگری جفت می‌شوند. لذا این سلول‌ها فاقد شاخص‌های HPAs روی CD41 موجود در سطح پلاکت، می‌باشند(۱۵). لفظ آنتی‌ژن های اختصاصی پلاکت نیز برگرفته از این مطلب است.

در ابتدا نام‌گذاری آنتی‌ژن‌های پلاکتی پیچیده بوده و مبنای خاصی نداشت. تعدادی از آن‌ها دارای نام‌های متعددی بودند که هم زمان در آزمایشگاه‌ها یا مراکز متفاوتی کشف شدند و با اسامی کاشفین یا بیماران خوانده شدند(۲۲). آنتی‌ژن‌های P1A و Ko بر حسب اسامی بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی که علیه این عوامل آنتی‌بادی داشتند نام‌گذاری شدند(۲۵). P1 در آزمایشگاه دیگری Zw نام گرفت(۲۷، ۲۶، ۲۱). لذا در سال ۱۹۹۰ کارگروه ایمونولوژی پلاکت مجمع جهانی انتقال خون (ISBT) با نام‌گذاری جدیدی موافقت نمود و از اختصار HPA استفاده کرده، آنتی‌ژن‌های مختلف بر حسب زمان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

کشف با اعداد نشان داده شدند(برای مثال: HPA-1 ، HPA-2). با مشخص شدن پلی‌مورفیسم HPAs ، برای نشان دادن آلل‌ها از حروف کوچک (a , b) استفاده نمودند به نحوی که حرف a نمایانگر آلل با فراوانی بیشتر و حرف b نمایانگر آلل با فراوانی کمتر می‌باشد(۲۵). برای مثال HPA-1a نشان‌دهنده اولین ژن کشف شده است که در جمعیت سفیدپوستان وفور بالاتری دارد. سایر ژن‌ها و آنتی‌ژن‌ها با نام‌گذاری مشابهی اطلاق می‌شوند. از حرف w نیز در نام‌گذاری برخی از HPAs استفاده شده است که آنتی‌بادی علیه این آنتی‌ژن ها پیدا نشده باشد(۲۹، ۲۸، ۲۵).

پلی‌مورفیسم آنتی‌ژن‌های پلاکتی به شدت پلی‌مورفیسم آنتی‌ژن‌های HLA نمی‌باشد. هر ژن HPA در مورد برخی از آنتی‌ژن‌ها دارای دو شکل a و b است. غیر از وفور بیشتر فرم a، تفاوت دیگری بین این اشکال ژنی(آلل‌ها) وجود دارد. این تفاوت در یک باز آلی است که منجر به تفاوت در سطح یک اسید آمینه بین اشکال a و b می‌شود. آنتی‌ژن‌های HPA-1 تا HPA-5 و HPA-15 دارای سیستم دو آللی (biallelic) شناخته شده و هر یک دارای دو شکل a و b هستند(۳۰، ۲۷)(جدول ۱).

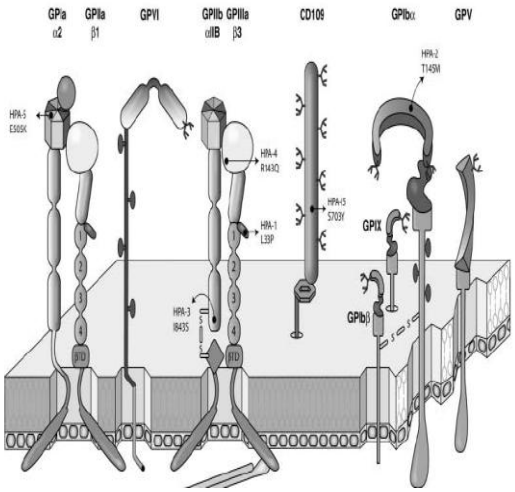
HPA-1 : در بروز ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادان (NAT; Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia) ، پورپورای پس از انتقال خون(PTP; Post-Transfusion Purpura) و مقاومت پلاکتی نقش دارد.

به دلیل جایگزینی تیمیدین با سیتوزین در جایگاه ۱۹۶

جدول ۱: مشخصات آنتی‌ژن‌های پلاکتی(۳۲، ۳۱)

نام‌های جایگزین	تغییرات اسیدهای آمینه	جایگاه کروموزومی	جایگاه گلیکوپروتئین	آنتی‌ژن	سیستم HPA
ZW ^{1a} , Pl^{A1}	Leu 33	۱۷	IIIa (CD41)	۱ a	HPA-1
ZW ^{1b}, Pl^{A2}	Pro 33			۱ b	
Ko^{b}	Ther 145	۱۷	Ibα (CD42)	۲ a	HPA-2
Ko^{a}	Met 145			۲ b	
Bak ^{a}, Lek ^{a}	IsoLeu 843	۱۷	IIb (CD61)	۳ a	HPA-3
Bak ^{b}	Ser 843			۳ b	
Yuk ^{b} , pen ^{a}	Arg 143	۱۷	IIIa (CD41)	۴ a	HPA-4
Yuk ^{a}, pen ^{b}	Gly 143			۴ b	
Br ^{b} , Zav ^{b}	Glu 505	۵	Ia (CD49)	۵ a	HPA-5
Br ^{a} , Zav ^{a}	Lys 505			۵ b	
Ca , Tu	–	۱۷	IIIa (CD41)	–	HPA-6w
Mo (a)	–	۱۷	IIIa (CD41)	–	HPA-7w
Sr (a)	–	۱۷	IIIa (CD41)	–	HPA-8w
Max (a)	–	۱۷	IIb (CD61)	–	HPA-9w
La (a)	–	۱۷	IIIa (CD41)	–	HPA-10w
Gro (a)	–	۱۷	IIIa (CD41)	–	HPA-11w
Iy (a)	–	۲۲	Ib (CD42)	–	HPA-12w
Sit (a)	–	۵	Ia (CD49)	–	HPA-13w
Oe (a)	–	۱۷	IIIa (CD41)	–	HPA-14w
Gov ^{b}	Ser 703	۶	CD109	۱۵ a	HPA-15
Gov ^{a}	Tyr 703			۱۵ b	
Nak (a)	–	۱۷	IIIa (CD41)	–	HPA-16w

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]



شکل۱: آنتی‌ژن‌های پلاکتی روی گلیکوپروتئین‌های مختلف(۳۳)

ژنوم، اسید آمینه لوسین در موقعیت ۳۳ فرم HPA-la با پرولین در شکل HPA-1b جایگزین شده است(۲۷). ۲/۵٪ افراد سفید پوست فاقد HPA-1a هستند. تخمین زده می‌شود برای یافتن افراد فاقد HPA-1a که فاقد آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های گلبول قرمز، پلاکت و لنفوسیت بوده وanti-CMV منفی نیز باشند، حدود ۲۰۰۰–۱۵۰۰ اهدا کننده باید بررسی شوند. برای پیدا کردن یک فرد با گروه خونی O و Rh منفی که HPA-1b مثبت(HPA-1 منفی) باشد، حدود ۲۰۰۰۰–۱۵۰۰۰ اهداکننده را باید برای HPA-1a بررسی نمود(۱۷). وفور HPA-1a در اهداکنندگان خون در ایران ۹۸٪ و HPA-1b در حدود ۲٪ می‌باشد(۳۲).

HPA-2 : این آنتی‌ژن در NAT و مقاومت پلاکتی نقش دارد. در جایگاه ۵۲۴ ژنوم آن سیتوزین با تیمین جایگزین شده و منجر به ایجاد دو شکل HPA-2b (اسیدآمینه متیونین در موقعیت ۱۴۵) و HPA-2a (اسیدآمینه ترئونین در موقعیت ۱۴۵) گردیده است(۳۴). وفور ژنی HPA-2a در بین اهداکنندگان خون در ایران ۵۴٪ و HPA-2b ۴۶٪ می‌باشد(۳۲).

اکثرآنتی‌ژن‌های پلاکتی روی GpII b / IIIa حضور دارند که شامل : HPA -1, -3, -4, -6, -7, -8, -9, -10, -16, -11,-14 می‌باشند. HPA-12 و HPA-2 روی GPIb/IX/V و آنتی‌ژن‌های پلاکتی(HPA-5,13) روی GPIa/IIb قرار دارند(شکل ۱).

HPA-3 : در NAT و PTP و فرم b آن در مقاومت پلاکتی نقش دارند. به علت جایگزینی گوانین با تیمیدین در موقعیت ۲۶۲۲ ژنوم، اسید آمینه ایزولوسین در توالی ۸۴۳ در HPA-3a با سرین در HPA-3b جانشین شده است (۶). ژن HPA-3a در ۴۸٪ و HPA-3b در ۵۲٪ از اهداکنندگان خون در کشور دیده شده است(۳۲).

HPA-4 : در NAT و PTP دخالت دارد. در موقعیت ۵۲۶ ژنوم آدنین به جای گوانین قرار گرفته و باعث جابه‌جایی آرژنین در توالی ۱۴۳ HPA-4a با گلایسین می‌شود. بیش از ۹۹٪ از سفیدپوستان دارای فرم HPA-4a هستند(۶). لذا به نظر می‌رسد آنتی‌بادی‌های ضد HPA-4a در بروز مقاومت پلاکتی اهمیت ندارند. وفور این ژن در اهداکنندگان خون شهر تهران، ۱۰۰٪ می‌باشد(۳۲).

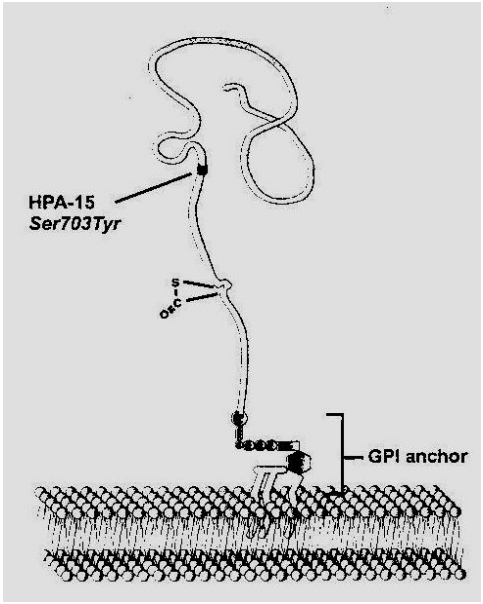
HPA-5 : جایگزینی آدنین با گوانین در موقعیت ۱۶۴۸ ژن آن منجر به اختلاف در یک اسید آمینه در موقعیت ۵۰۵ شکل HPA-5b (لیزین) با شکل HPA-5a (گلوتامیک اسید) گردیده است(۳۴، ۶). ژن HPA-5a در ۹۹٪ و ژن HPA-5b در ۱٪ از اهداکنندگان خون در تهران گزارش گردیده است(۳۲).

HPA-5 دومین عامل اصلی ایجاد NAT در سفیدپوستان شناخته شده است(۲۷). HPA-la و HPA-5b به عنوان ایمنی‌زاترین آلوآنتی‌ژن‌های پلاکتی شناخته شده‌اند و به ترتیب در ۸۵٪ و ۱۰٪ از موارد بالینی NAT دخالت دارند(۱۷). HPA-5 دارای ۲۰۰۰–۱۰۰۰ جایگاه روی پلاکت‌ها می‌باشد(۱۵).

HPA-15 : ایمونیزاسیون علیه آن مشابه HPA-5 بوده و اهمیت بالینی این دو پس از HPA-1a می‌باشد. در موقعیت ۲۱۰۸ ژنوم، جانشینی آدنین به جای سیتوزین منجر به تبدیل سرین(در HPA-15a یا GOVb) به تیروزین(در HPA-15b یا GOVa) شده است. HPA-15 بر خلاف سایر HPAs ها، روی ساختاری تک زنجیره(CD109) روی غشای پلاکت‌ها قرار گرفته است و علاوه بر آن‌ها روی سلول‌های T فعال شده، اندوتلیال سل‌ها و رده‌های سلولی توموری هم دیده می‌شود(شکل ۲). حدود ۲۰۰۰ نسخه از HPA-15 روی پلاکت‌ها وجود دارد. اشکال a و b آن به ترتیب در ۸۰٪ و ۶۰٪ از سفیدپوستان و در اهداکنندگان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

خون در تهران به ترتیب در ۴۷٪ و ۵۳٪ گزارش شده است(۳۲، ۱۵).



شکل۲: آنتی‌ژن پلاکتی روی CD109 (۵)

در سال ۲۰۰۸ HPA جدیدی بر روی GPIIIa شناسایی شد که HPA-17w نام گرفت(۳۵). این آلوآنتی‌ژن Va نام داشت. وفور آللی HPA-17w (فرم a) در قومیتی از کشور چین ۱ تخمین زده شده است و در ۱۰۰ ٪ افراد دیده می‌شود(۳۶).

۲) تغییرات طی نگهداری پلاکت در بانک خون:

گرچه نگهداری در دمای پایین امکان آلودگی پلاکت‌ها را کند می‌کند اما طی نگهداری در دمای پایین، پلاکت‌ها فعال شده و شکل کروی خود را از دست می‌دهند(۱۳، ۱۰). نگهداری پلاکت در سرما، یک‌پارچگی غشای پلاکت را تغییر می‌دهد. با مهار تغییر در سیتواسکلتون پلاکت، امکان نگهداری طولانی مدت پلاکت‌ها امکان‌پذیر است(۱۰). به علت افزودن گلوکز به مواد ضد انعقاد در کیسه‌های خون‌گیری، غلظت گلوکز در پلاکت‌های متراکم تازه تهیه شده پنج برابر غلظت فیزیولوژیک است. در شرایط خارج از بدن(*in vitro*)، پلاکت‌ها قادر به تولید گلیکوژن از گلوکز نمی‌باشند و در نهایت گلوکز به اسیدلاکتیک و لاکتات تبدیل می‌شود و غلظت لاکتات طی نگهداری فرآورده پلاکتی افزایش می‌یابد. به دلیل امکان ورود اکسیژن از طریق دیواره‌های کیسه پلاستیکی فرآورده، میزان تولید لاکتات و مصرف اکسیژن تقریباً یکسان است. لاکتات و یون هیدروژن حاصل گلیکولیز گلوکز می باشند لذا طی نگهداری فرآورده پلاکت متراکم، pH آن کاهش می‌یابد و اسیدی می‌گردد. طی متابولیسم اکسیداتیو، دی اکسید کربن تولید می‌شود که اساس بافری فرآورده را تشکیل می‌دهد و تا زمانی که بیکربنات وجود دارد، pH فرآورده تا بیش از ۶/۸ ثابت می‌ماند اما با افزایش میزان لاکتات و مصرف ذخایر بیکربنات، pH بیشتر افت می‌کند. نگهداری پلاکت با شیکرهای چرخشی ویژه پلاکت، باعث افزایش میزان CD62P و آزاد شدن پیوسته بتا-ترومبوگلوبولین و عامل ۴ پلاکتی(PF4) از گرانول‌های آلفای پلاکتی می‌شود(۱۳، ۴، ۳). هم چنین با ترشح LDH سیتوزولی همراه است که نشان می‌دهد طی حرکات شیکر، مقداری لیزپلاکتی صورت می‌گیرد. علاوه بر حرکت ناشی از شیکر، با سانتریفوژ کردن برای تهیه فرآورده، پلاکت‌ها در معرض تنش(stress shear) قرار می‌گیرند که منجر به تخلیه سیتوزولیک LDH و آزادسازی(release) گرانول‌های پلاکتی می‌شود. فعال شدن فاکتورهای انعقادی و تغییرات سیتواسکلتون غشایی پلاکت نیز از دیگر آسیب‌های پلاکت(platelet lesion) طی نگهداری فرآورده‌های پلاکتی است. طی نگهداری پلاکت در شرایط بانک خون، اکتین تجزیه می‌شود. طی ۶ روز نگهداری پلاکت، پروتئین متصل به اکتین بیشتر تجزیه شده و محصولات با وزن مولکولی کم ایجاد می‌کند. تنش طی سانتریفوژ و یا حرکات چرخشی که برای تهیه و نگهداری پلاکت لازم است، علاوه بر آزادسازی LDH سیتوزولی و تجزیه اکتین، فعال شدن کالپین(Calpin) را هم باعث می‌شوند. کالپین فعال شده باعث تشکیل پارتیکل‌های پلاکتی به وسیله تجزیه اکتین و سایر پروتئین‌های سیتواسکلتون می‌شود(۴، ۳). پاسخ پلاکت‌ها به آنتاگوسیت‌های مختلف به صورت تجمع(Aggregation) کاهش می‌یابد. تشکیل میکروپارتیکل‌ها از غشای پلاکت و تجزیه پروتئازی، منجر

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

به کاهش GpIIb-IIIa در غشای پلاکت می‌شود. از سوی دیگر گزارش‌هایی مبنی بر افزایش ظهور این گلیکوپروتئین طی نگهداری پلاکت‌ها مطرح می‌باشد. میکروپارتیکل‌های پلاکتی، پروکوآگولانت‌های قوی هستند که بسیاری از خواص بیولوژیکی پلاکت سالم را حفظ می‌کنند. از آن جا که سیترات به عنوان ضد انعقاد در کیسه‌های خونگیری وجود دارد، این ماده به کاتیون‌های دو ظرفیتی کلسیم و منیزیم متصل می‌شود. این کاتیون‌ها از کوفاکتورهای اصلی در فعال‌سازی مسیر آنزیماتیک کمپلمان هستند. انتظار می‌رود سیستم کمپلمان در فرآورده‌های خونی سیتراته فعال نشود اما افزایش غلظت C3a و C4a شواهدی بر فعال شدن سیستم کمپلمان طی نگهداری خون و فرآورده‌های خونی می‌باشند. مواد خارجی نظیر سطوح پلاستیکی، امکان فعال کردن مسیر جنبی کمپلمان را دارند. ترکیباتی که طی تخریب گلبول‌های سفید در زمان نگهداری فرآورده‌های خونی ایجاد می‌شوند نیز ذاتاً توانایی فعال‌سازی کمپلمان را دارند. کمپلمان فعال شده ممکن است یکی از عوامل فعال کردن پلاکت‌ها باشد. بررسی‌ها نشان داده‌اند غلظت C3a ، C4b و C5b-9 در غشای پلاکت طی نگهداری افزایش می‌یابند. حضور C3 و C4 با فلوسایتومتر در سطح پلاکت‌ها ثابت شده‌اند. حضور پلاکت‌های C3 مثبت تا روز سوم نگهداری پلاکت افزایش و در روز پنجم کاهش می‌یابد. ظهور DAF (Decay Accelerating Factor) به موازات ظهور C3 در سطح پلاکت‌ها افزایش می‌یابد. جزء C3d روی پلاکت‌ها، طی سه روز اول نگهداری پلاکت افزایش و در پایان روز پنجم کاهش می‌یابد که احتمالاً یا ناشی از تجزیه بیشتر قطعات کمپلمان یا ریزش (shedding) آن‌ها از غشاء می‌باشد. استفاده از فیلترهای کاهنده لکوسیتی قبل از نگهداری پلاکت‌ها(pre-storage leukodepletion) نیز آبشار کمپلمان را فعال می‌کند اما تولید سایتوکاین‌های مختلف را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد(۳۷). افزایش غلظت C3a و C4b طی نگهداری هفت روزه پلاکت‌های single-donor گزارش گردیده، هم چنین مطرح شده مقادیر زیاد آنافیلاتوکسین‌ها در کاهش عملکرد پلاکت‌های ذخیره شده اثر دارند(۳۸).

از دیگر تغییرات ایمونولوژیکی که در طی نگهداری پلاکت‌های متراکم روی می‌دهد، ایجاد و افزایش سایتوکاین‌های مختلف می‌باشد که منبع عمده تولید آن‌ها گلبول‌های سفید باقیمانده در فرآورده‌های پلاکتی می‌باشند. در مطالعه انجام شده بر روی فرآورده گلبولی متراکم تهیه شده به روش PRP در پایگاه انتقال خون منطقه‌ای آموزشی استان تهران(پایگاه وصال) در سال ۱۳۸۵، مشخص شد غلظت IL-8 در فرآورده فیلتر نشده، طی ۳ روز نگهداری افزایش می‌یابد و تابش اشعه گاما نیز گرچه فعالیت تکثیری گلبول‌های سفید باقیمانده را تحت تاثیر قرار می‌دهد اما از تولید IL-8 جلوگیری نمی‌کند(۳۹). غلظت TNF-α نیز طی ۳ روز نگهداری در فرآورده فیلتر نشده و اشعه ندیده افزایش می‌یابد. تابش اشعه گاما مانع افزایش TNF-α در روز سوم می‌گردد. اما استفاده از فیلترهای کاهنده لکوسیتی قبل از نگهداری، افزایش هر دو سایتوکاین در روز سوم را مهار می‌کند(۴۰).

افزایش غلظت IL-8 در پلاکت‌های متراکم تهیه شده به روش آفرزیس و بافی‌کوت گزارش شده است(۴۲، ۴۱). اما به نظر می‌رسد غلظت این سایتوکاین طی نگهداری فرآورده تهیه شده به روش بافی‌کوت، از RPR کمتر است (۴۳، ۴۲). بشکار و همکاران گزارش کردند گرچه غلظت IL-8 در فرآورده تهیه شده به هر دو روش BC و PRP طی سه روز نگهداری افزایش می‌یابد، اما افزایش غلظت این سایتوکاین در روش بافی کوت کمتر می‌باشد(۷).

۳) روش‌های بررسی آنتی‌ژن‌های پلاکتی :

تعیین آنتی‌ژن‌های پلاکتی به روش سرولوژی به دلیل عدم دسترسی به سرم‌های مناسب در انسان محدود می‌باشد. بسیاری از آنتی‌سرم‌ها دارای آنتی‌بادی‌های ضد HLA هستند و نتایج غیر قابل اطمینانی حاصل می‌شود (۲۲). تا اوایل دهه ۹۰ ، تعیین نوع آنتی‌ژن‌های پلاکتی با روش‌های سرولوژیک انجام می‌شد که از آنتی‌سرم‌های monospecific استفاده می‌شد. این روش محدودیت داشته و بسیاری از آزمایشگاه‌ها فقط قادر به تعیین HpA-1a بودند(۱۷). برخی از HPA ها، ایمونوژنیسیتی کمی دارند لذا آنتی‌سرم‌های تولید شده کیفیت مناسبی نداشتند(۳۰). اما تدریجاً با ایجاد مونوکلونال آنتی‌بادی‌های مختلف، امکان

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

تعیین برخی از HPA ها مقدور شد زیرا برخی از مونوکلونال آنتی‌بادی‌های ضد HPA تولید شدند. گر چه این مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها به علت شکل فضایی آنتی‌ژن، امکان واکنش با گلیکوپروتئین‌های دست نخورده روی پلاکت‌ها را ندارند(۲۲). با توجه به اطلاعات مولکولی پلی‌مورفیسم HPA و لزوم تشخیص صحیح آلوایمونیزاسیون پلاکتی که لازمه آن تعیین نوع دقیق HPAs است، استفاده از روش‌های مولکولی از اوایل دهه ۹۰ آغاز شد(۴۴). این روش‌ها عبارتند از هیبریداسیون اولیگونوکلئوتیدهای مختص آلل (در سال ۱۹۹۱)، هیبریداسیون با روش نقطه‌گذاری معکوس(۱۹۹۴)، بررسی پلی‌مورفیسم با آنزیم‌های محدود کننده(RFLP; Restriction Fragment Length Polymorphism) در سال ۱۹۹۳، PCR با آغازگر مختص سکانس(PCR sequence-specific primer) در سال ۱۹۹۴ و روش الایزا(۴۵، ۳۲).

آنتی بادی های پلاکتی:

۱) انواع آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی: آنتی‌بادی‌های پلاکتی ضد آنتی‌ژن‌های HLA (Anti- HLA Abs) و یا ضد HPAs (Anti- HPA Abs) می‌باشند. نیمی از بیمارانی که تزریق مکرر فرآورده‌های پلاکتی دارند، بر علیه این آنتی‌ژن‌ها ایمونیزه می‌شوند(۴۶). گزارش منتشر شده‌ای در مورد آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد HLA تا سال‌های اخیر ارایه نشده بود. ایمونیزه شدن علیه HLA احتمالاً به علت پردازش و عرضه مولکول‌های HLA-A,-B بیگانه یا اهدایی(عرضه مستقیم) به سلول‌های T گیرنده می‌باشد (۱۹). پس از چند بار تزریق خون، آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgG و IgM چند خاصیتی بر علیه شاخص‌های آنتی‌ژنیک مشترک ایجاد می‌شوند(۴۷). این آنتی‌بادی‌ها طی یک الی شش هفته بعد از تزریق خون ایجاد می‌شوند و خواص سایتوتوکسیسیتی، فعال‌سازی کمپلمان و تجمع گلبول‌های سفید را دارند(۴۸، ۴۶، ۱۹). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ در ژاپن پیرامون بررسی آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I در مبتلایان به لوپوس اریتماتوسیستمیک و ۱۴۹ فرد سالم فاقد سابقه قبلی تزریق خون(شامل ۱۹ زن که ۴ نفر از آن‌ها سابقه حاملگی قبلی داشتند و ۱۳۰ مرد)، گزارش شد که ۲۲ نفر از گروه کنترل(۱۶ مرد و ۶ زن که ۴ نفر سابقه حاملگی داشتند)، دارای آنتی‌بادی IgG ضد HLA-I بودند. این در حالی است که قبلاً محققین حضور آنتی‌بادی‌های ضد HLA-A2, A3, B7, B8, B13 از نوع IgM را به عنوان آنتی‌بادی‌های طبیعی(naturally) گزارش نموده بودند. اما در این مطالعه مشخص شد که این آنتی‌بادی در افراد سالم گروه کنترل از نوع IgG بوده و بیان شد که این آنتی‌بادی‌ها، از نوع آنتی‌بادی‌های طبیعی می‌باشند. برای تولید آنتی‌بادی‌های طبیعی ضد HLA-I احتمالاتی مطرح است؛ ۱- آلوایمونیزاسیون مادر و جنین: در مطالعه‌های خانوادگی مختلف در فرزندان پسر، علاوه بر حضور یک نوع آنتی‌بادی ضد آنتی‌ژن‌های مادر؛ چهار نوع آنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن‌هایی که مادر فاقد آن‌ها است، یافت گردید. ۲- افزایش پاسخ آنتی‌بادی طی تماس جنسی ۳- اتوآنتی‌بادی از انواع IgA ، IgG و IgM . در این مطالعه مشخص شد که آنتی‌بادی‌های HLA-I علیه آنتی‌ژن‌های خود فرد (اتوآنتی‌بادی) نمی‌باشند. با توجه به ردیابی ویروس انتروباکتر در ۸ نفر از آنان و شباهت آنتی‌ژنیک این ویروس با بخش‌هایی از مولکول HLA-Dw4 ، مطرح شده که همانند آنتی‌بادی‌های ضد گروه خونی AB ، آنتی‌بادی IgG ضد HLA-I احتمالاً به دنبال پاسخ ایمنی به عوامل محیطی مثل باکتری‌ها و ویروس‌هایی که از نظر آنتی‌ژنیک مشابه آنتی‌ژن‌های HLA-I هستند ایجاد می‌شوند(۴۹).

علاوه بر آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I ، آنتی‌بادی‌های پلاکتی می‌توانند بر علیه گلیکوپروتئین‌ها هم ایجاد شوند. این آنتی‌بادی‌ها از نوع IgG ، IgM و IgA می‌باشند(۵۰). شیوع آلوایمونیزاسیون بر حسب بیماری‌های زمینه‌ای متفاوت است برای مثال آلوایمونیزاسیون در مبتلایان به AML از مبتلایان به ALL بیشتر است(۱۹).

آلوآنتی‌بادی‌های پلاکتی در ایجاد عوارض بالینی مختلفی مانند: مقاومت پلاکتی(platelet refractory) و پورپورای بعد از انتقال خون(PTP ، Post Transfusion Purpura) دخالت دارند. اما به غیر از عوارض تزریق فرآورده‌های خونی، در ترومبوسیتوپنی ایمیون(Immune ITP : Thrombocytopenia) و ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادان(: Neonatal Alloimmunized Thrombocytopenia

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

NAIT or NAT) و ترومبوسیتوپنی دارویی نیز نقش دارند. به علاوه آنتی‌بادی‌های ضد HLA نیز در پاتوژنز بیمارهای مختلف نظیر مقاومت پلاکت، بیماری بافت پیوندی علیه میزبان به دنبال انتقال خون Transfusion Associated Graft Versus Host Disease :TA-GVHD)، آسیب حاد ریوی به دنبال انتقال خون(TRALI : Transfusion Related Acute Lung Injury) به دنبال انتقال خون و واکنش‌های تب‌زای غیر همولیتیک انتقال خون دخالت دارند، البته بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد HLA لزوماً مقاومت نشان نمی‌دهند(۵۴-۵۱، ۱۹، ۵، ۴).

۲) روش‌های بررسی آنتی‌بادی‌های پلاکتی: در ابتدا بررسی آنتی‌بادی‌های سطح پلاکتی از نظر فنی، مشکل و وقت‌گیر بوده و به تجهیزات تخصصی نیاز داشت. چنین روش‌هایی محدود به مقایسه تعدادی نمونه پلاکتی با یکدیگر بود. اما بعداً آزمایش‌های مبتنی بر ایمونوفلورسانس، فلوسایتومتری، رادیوایمنواسی و الایزا هم به کار گرفته شدند(۲۴).

الف) روش آگلوتیناسیون: به علت چسبندگی پلاکت‌ها، واکنش‌های آگلوتیناسیون رایج در تعیین گروه‌های خونی، برای تعیین آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی خیلی مؤثر تلقی نمی‌شوند. از آن جا که پلاکت‌ها به طور طبیعی دارای ایمونوگلوبولین‌های متصل به غشاء هستند، بررسی آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکت مشکل می‌باشد(۲۴). اولین روش‌های بررسی آنتی‌بادی‌های پلاکتی تحت عنوان آزمایش‌های فاز I تلقی می‌شوند. در این آزمایش‌ها، سرم بیمار با پلاکت‌های افراد سالم و طبیعی مجاور شده و یا از شاخص‌های نهایی مربوط به عملکرد پلاکتی مثل آزادسازی گرانولی، تجمع و آگلوتیناسیون استفاده می‌شد(۲۴، ۱۵).

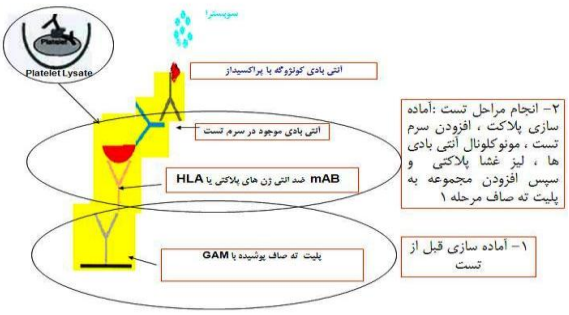
ب) سیستم‌های فاز جامد: روش‌های جدیدتر نیز با استفاده از سیستم‌های فاز جامد(Solid-Phase = SPRCA Rec Cell Adherence Assay) به کار گرفته شده‌اند. معمولاً کف حفرات میکروپلیت با پلاکت‌ها پوشانده می‌شود. پس از ثابت کردن پلاکت‌ها، سرم بیمار اضافه می‌گردد که در صورت وجود آنتی‌بادی ضد پلاکتی، به آن‌ها می‌چسبد و پس از مراحل شستشو و حذف آنتی‌بادی‌های متصل نشده، از آنتی‌بادی موشی ضد ایمونوگلوبین‌های انسان استفاده می‌شود و پس از مراحل شستشو، گلبول‌های قرمز گوسفند پوشیده شده با آنتی‌بادی مربوطه به حفرات اضافه می‌شود. در صورت وجود آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی، مجموعه فوق به آنتی‌بادی مذکور می‌چسبد و لایه‌ای از گلبول‌های قرمز در تمام سطح حفرات دیده می‌شود. اگر آنتی‌بادی ضد پلاکتی وجود نداشته باشد، گلبول‌های قرمز به صورت تکمه رسوبی در وسط حفره قرار می‌گیرند(۲۴). این واکنش از واکنش‌های فاز II می‌باشد و تحت نام آزمایش هما گلوتیناسیون مختلط پاسیو(Mixed Passive = MPHA Hemagglutination Assay) نیز نام برده می‌شود. این آزمایش اولین بار توسط شیباتا و همکاران برای شناسایی آلوآنتی‌بادی‌های پلاکتی استفاده شد. محدودیت این روش، عدم تمایز آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکتی از آنتی‌بادی‌های غیر پلاکتی(مثل آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I) می‌باشد. چنانچه قبل از انجام آزمایش، پلاکت‌ها با کلروکین و یا اسید سیتریک مجاور شوند، زنجیره بتای HLA-I تخریب شده و شاخص‌های آنتی‌ژنیک آن تغییر می‌کنند و منجر به کاهش اتصال آنتی‌بادی‌ها به HLA سطح پلاکتی می‌شوند(۱۵).

- واکنش‌های فاز III یکی از آزمایش‌های این روش الایزای اصلاح شده(Modified Antigen Capture Elisa = MACE) می‌باشد که کف فاز جامد پلیت با آنتی‌بادی‌های ضد یکی از گلیکوپروتئین‌های پلاکتی مثلاً ضد GPIb-IX، پوشیده شده است. سرم کنترل و بیماران را با پانل پلاکتی در لوله جداگانه مجاور نموده و سپس با تریتون لیز می‌نمایند و مایع لیز رویی آن را به حفرات پلیت‌های مذکور می‌افزایند. سپس حضور آنتی‌بادی یا عدم حضور در سرم را با استفاده از یک آنتی‌هیومن سرم متصل به آلکالن فسفاتاز و سوبسترای آن و قرائت جذب نوری نشان می‌دهند(۵۵، ۵۰).

- آزمایش MAIPA (Monoclonal Antibody Immobilization of Platelet Antigens) از واکنش‌های فاز III است که علاوه بر غربالگری و نیز شناسایی آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکتی، جهت تعیین نوع آنتی‌ژن‌های پلاکتی هم به کار می‌رود و نسبت به آزمایش

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

قبلی حساس‌تر می‌باشد. ابتدا کف حفرات یک پلیت ته صاف را با آنتی‌بادی بز علیه آنتی‌بادی‌های موش(GAM= Goat Anti Mouse) پوشانده و پلیت تا زمان مصرف در یخچال نگهداری می‌شود. سپس پلاکت‌های افراد سالم با گروه خونی O پس از جداسازی، شستشو و شمارش به تعداد معینی در کف پلیت دیگری افزوده می‌شوند. سرم بیمار و سرم کنترل را به پلیت دوم اضافه و انکوبه نموده و سپس مراحل شستشو و سانتریفوژ با دقت انجام می‌گیرند. در صورت وجود آنتی‌بادی در سرم یا پلاسمای بیمار، به آنتی‌ژن‌های HLA یا HPA روی GPs سطح پلاکت‌ها وصل می‌گردند. جهت تعیین نوع این آنتی‌بادی‌ها به نحوی عمل می‌شود که مونوکلونال آنتی‌بادی‌های(mAbs) از نوع موشی ضد آنتی‌ژن‌های HLA یا GPs پلاکت انسانی، پس از رقیق‌سازی به حفرات پلیت افزوده و انکوبه شوند(هر یک از آنتی‌بادی‌ها به حفرات جداگانه‌ای اضافه می‌شوند) که هر آنتی‌بادی به آنتی‌ژن مربوط به خود در سطح پلاکت‌ها وصل گردد. در این مرحله با استفاده از یک بافر خاص، سلول‌ها لیز شده و پس از مراحل سانتریفوژ بقایای استرومای سلول رسوب و محلول رویی حاصل از لیز سلول به حفرات پلیت اول پوشیده با GAM اضافه می‌شوند. گلیکوپروتئین‌های غشای پلاکتی در لیز سلولی با آنتی‌بادی‌های گلیکوپروتئینی پوشیده شده که از آن طریق به آنتی‌بادی GAM کف حفرات متصل می‌گردند. پس از مراحل شستشو، آنتی‌سرم انسانی متصل به آنزیم (کونژوگه) اضافه و پس از افزودن سوبسترای لازم، تغییر رنگ ایجاد شده بیانگر وجود آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکتی است (۵۶، ۵۵)(مکانیسم مربوطه را در شکل ۳ نشان داده‌ایم).



شکل ۳: مکانیسم شماتیک آزمایش MAIPA

ج) فلوسایتومتری: برای بررسی آنتی‌بادی‌های متصل به غشاء و آنتی‌بادی‌های موجود در سرم کاربرد دارد. بررسی آنتی‌بادی‌های متصل به غشای پلاکت(Platelet Associated IgG) به روش فلوسایتومتری قابل انجام است اما اختصاصی(specific) نمی‌باشد(۵۴). استفاده از فلوسایتومتری یا آزمایش(Platelet Immune = PIFT Fluoresence Test) در شناسایی آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی نیز جزو آزمایش‌های فاز II می‌باشد. در این روش پلاکت‌های شسته شده با سرم کنترل و سرم بیمار در لوله‌های مجزا مجاور می‌شوند. پس از مراحل انکوباسیون، سانتریفوژ و شستشو، آنتی‌بادی‌های متصل نشده جدا می‌گردند و سپس آنتی‌بادی انسانی از نوع IgG که با ماده فلورسنت FITC (ایزوتیوسیانات فلورسئین) نشاندار شده است، به مجموعه اضافه و به وسیله دستگاه فلوسایتومتری بررسی می‌شود. این روش غیر اختصاصی اما حساس می‌باشد ولی قادر به تمایز آنتی‌بادی‌های HLA و آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکتی نمی‌باشد(۱۷). در سال‌های ۱۹۸۹ و ۱۹۹۱ ، مطالعاتی در مورد حذف آنتی‌ژن‌های HLA-I و استفاده از روش فلوسایتومتری در تمایز بین آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I و آنتی‌بادی‌های اختصاصی پلاکتی انجام شدند(۵۷). در سال ۱۳۸۳ نیز مطالعه‌ای توسط ما برای بررسی آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I و ضد پلاکتی با روش فلوسایتومتری انجام شد و نتایج بررسی آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I با آزمایش PRA(Panel Reactive Antibody) مقایسه گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که از ۸۲ بیمار مبتلا به اختلالات خونی نظیر (لوکمی حاد، آنمی آپلاستیک، ITP)، ۴۴ نفر (۵۳/۷٪) دارای آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I و ۳۶ نفر(۴۳/۹٪) نیز دارای آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی پلاکتی بودند. ۲۷ نفر از این بیماران هر دو نوع آنتی‌بادی را در سرم خود داشتند. گرچه بین دو روش فلوسایتومتری و PRA همبستگی خوبی در ردیابی آنتی‌بادی‌های ضد HLA-I وجود دارد اما روش فلوسایتومتری حساس‌تر به نظر می‌رسد زیرا روش PRA فقط قادر به ردیابی آنتی‌بادی‌های فعال‌کننده سیستم کمپلمان می‌باشد(۵۸). PRA آزمایش لنفوتوکسیسیتی است که در آن لنفوسیت‌های چند فرد که

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

حاوی آنتی‌ژن‌های HLA مختلف هستند را با سرم بیمار مجاور می‌کنند. در صورت وجود آنتی‌بادی‌های ضد HLA در سرم بیمار، به آنتی‌ژن‌های روی لنفوسیت‌های مورد استفاده می‌چسبند و کمپلمان را فعال نموده که منجر به لیز سلولی می‌شوند(۱۹).

د) کراس‌مچ پلاکتی(سازگاری متقابل پلاکتی): این آزمایش برای ارزیابی سازگاری بیمار با پلاکت‌های اهدایی به کار می‌رود. سرم بیمار با پلاکت‌های اهداکنندگان مجاور شده و با استفاده از فلوسایتومتری و یا اتصال گلبول قرمز به فاز جامد، نتیجه مشخص می‌گردد. در این آزمایش، ناسازگاری سرم بیمار با پلاکت خود بیمار ممکن است به علت حضور آنتی‌بادی‌های ضد HLA ، آنتی‌بادی‌های ضد HPAs و یا آنتی‌بادی ضد گروه‌های خونی باشد، با این آزمایش نمی‌توان آنتی‌بادی‌های اختصاصی را شناسایی نمود و نیازی هم به تعیین HLA بیمار و اهداکننده ندارد (۱۹). این آزمایش برای پیشگویی تزریق پلاکت به کار می‌رود. در مقایسه با آزمایش سازگاری HLA ، آزمایش کراس‌مچ پلاکتی نتایج قابل استنادتری را به دست می‌دهد. البته کاربرد این آزمایش همیشه با موفقیت همراه نیست به ویژه وقتی که میزان آلوایمونیزاسیون بالا و یا نتیجه آزمایش PRA> ٪۵۰ می‌باشد(۱۵).

مشکل آزمایش‌هایی که برای بررسی آنتی‌بادی‌های پلاکتی به کار می‌روند، فقدان استاندارد است. به علاوه آزمایشی مثل MAIPA وقت‌گیر است و در موارد اورژانس کارآیی ندارد(۵۹).

بیماری‌های ناشی از پلی‌مورفیسم آنتی‌ژن‌های پلاکتی:

تا مدت‌ها اهمیت بالینی پلی‌مورفیسم پلاکتی محدود به توانایی آن‌ها در ایجاد آلوآنتی‌بادی‌ها و ایجاد ترومبوسیتوپنی اتوایمیون نوزادان(NAT)، پورپورای پس از انتقال خون و مقاومت پلاکتی بود. اما شواهدی وجود دارند که بیانگر تاثیر پلی‌مورفیسم پلاکتی بر عملکرد سلولی و افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های متعددی هستند(۲۲). بررسی‌ها نشان داده‌اند که پلی‌مورفیسم گلیکوپروتئین‌های مختلف، با افزایش فعالیت پلاکت در بدن همراه می‌باشند. گرچه شیوع ژنی PLA1 (HPA-1a) از PLA2 (HPA-1b) بیشتر است اما در بیماران جوان‌تر مبتلا به انفارکتوس قلبی، شیوع HPA-1b چهار برابر بیشتر می‌باشد. به عبارتی این پلی‌مورفیسم پلاکتی عامل خطری برای بیماری‌های قلبی عروقی بوده و شواهدی مبنی بر نقش پلاکت‌ها در ایجاد ترومبوز انسدادی در محل گسستگی پلاک آترواسکلروزیس دیده می‌شود(۶۰).

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۶ نیز مشخص شد که HPA-1b1b با قدرت کمتری به فیبرینوژن وصل می‌شود و HPA-1b با انفارکتوس میوکارد همراه است(۲۲). در مطالعه‌ای در یونان مشخص شده افرادی که دارای آلل HPA-1b هستند، فشار خون بالا دارند و خطر افزایش ابتلا به بیماری کلیوی end-stage در آن‌ها بیشتر می‌باشد(۶۱).

آنتی‌ژن‌های پلاکتی به عنوان آنتی‌ژن‌های سازگاری بافتی فرعی، (minor Histocompatibility Ags; mHags) تلقی شده‌اند(۶۳، ۶۲). mHags محصولات ژن‌هایی با اشکال متعدد(پلی‌مرفیک) می‌باشند که بین دهنده و گیرنده پیوند تفاوت دارند. پپتیدهای حاصل از این آنتی‌ژن‌ها، به وسیله مولکول‌های MHC-I و MHC-II در سطح سلول‌ها عرضه و توسط سلول‌های T شناسایی می‌شوند(۶۴). لذا تصور شده که ممکن است در عوارض پس از پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز نقش داشته باشند.

مشخص شده است که علاوه بر عوامل ویروسی، محیطی و عوامل مربوط به میزبان، پلی‌مورفیسم ژنی اینتگرین‌ها(که حاوی آنتی‌ژن‌های پلاکتی هستند) نیز در توسعه فیبروز هپاتیت C نقش داشته باشند. قبلاً نقش HPA-5b اثبات شده بود و اخیراً در مطالعه دیگری ارتباط ژنوتیپ HPA-1a/1b بر توسعه فیبروز عفونت با ویروس هپاتیت C مشخص شده است(۶۵).

طی مطالعه‌ای در ایتالیا بر روی بیماران مبتلا به سندروم بهجت نیز مشخص شد که بین پلی‌مورفیسم ژن PLA1/A2 با ترومبوزیس ورید عمقی رابطه وجود دارد اما این ژن خطر ابتلا به ترومبوزیس ناشی از موتاسیون G20210A ژن پروترومبین و یا فاکتور ۵ لیدن را افزایش نمی‌دهد(۶۶).

۱) مقاومت پلاکتی:

دلایل مقاومت پلاکتی، حضور آنتی‌بادی‌های ضد ABO،

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

HLA و HPA-3 یا آنتی‌بادی‌های دارویی هستند. دلایل غیرایمیون نیز می‌توانند باعث مقاومت پلاکتی شوند(جدول ۲). به عبارتی عامل منفردی را نمی‌توان به عنوان علت ایجاد این وضعیت اطلاق نمود(۶۷). همانند افرادی که گلبول قرمز و یا فرآورده‌های حاوی آن را دریافت می‌کنند، بیماران دریافت‌کننده پلاکت به دنبال دریافت مکرر این فرآورده‌ها، ایجاد آلوآنتی‌بادی علیه پلاکت‌های تزریقی می‌کنند. پلاکت‌ها هم مشابه تخریب گلبول‌های قرمز طی فرآیندهای ایمنی تخریب می‌شوند اما ویژگی ایمونولوژیک و بالینی این فرآیندها متفاوت می‌باشند. برخلاف آلوآنتی‌بادی‌های ضد گلبول قرمز، آلوآنتی‌بادی‌های پلاکتی منجر به واکنش‌های حاد نمی‌شوند اما بقای پلاکت‌های تزریقی را کم می‌کنند و اثرات درمانی آن‌ها را کاهش می‌دهند(۵۳). اتصال آنتی‌بادی‌های پلاکتی نه تنها با تجزیه و تخریب پلاکت‌ها همراه است بلکه عملکرد پلاکتی را هم تحت تاثیر قرار می‌دهند برای مثال آنتی‌بادی‌ها در واکنش پلاکت‌ها با یکدیگر، و واکنش پلاکت‌ها با عوامل انعقادی پلاسما(فیبرینوژن) تداخل می‌نمایند(۶۸).

جدول ۲: دلایل احتمالی پاسخ ناچیز به تزریق پلاکت(۱۹)

عوامل ایمنی	عوامل غیر ایمنی
- آنتی‌بادی‌های ضد HLA	- اسپلنومگالی
- آنتی‌بادی‌های ضد HPAs	- خونریزی
- آنتی‌بادی‌های ضد ABO	- تب یا عفونت
- اتوآنتی‌بادی‌ها	- انعقاد منتشر داخل عروقی
- کمپلکس‌های ایمنی در گردش	- مقدار کم پلاکت تزریقی
	- کیفیت پایین پلاکت
	- اندازه (size) بیمار

عامل عمده مقاومت پلاکتی، آنتی‌بادی‌های ضد HLA و ندرتاً آنتی‌بادی‌های ضد آنتی‌ژن‌های پلاکتی پس از تزریق خون و یا حاملگی قبلی می‌باشد(۶۹). ممکن است آنتی‌بادی‌های ضد HLA ، علی‌رغم ادامه تزریق خود به خود از بین بروند. ۷۰٪-۳۰٪ از دریافت‌کنندگان واحدهای پلاکتی، از اهداکننده تصادفی علیه HLA آلوایمونیزه می‌شوند اما فقط برخی از آن‌ها از نظر ایمونولوژیکی مقاوم می‌شوند(۶۸). به عبارتی بیماران دارای آنتی‌بادی‌های ضد HLA ، لزوماً نسبت به پلاکت‌های تزریقی مقاومت نشان نمی‌دهند(۶۷). مقاومت پلاکتی، عدم افزایش پلاکت به بیش از $۷/۵ \times ۱۰^{۹}/L$ به دنبال تزریق متوالی دو واحد پلاکت با شباهت ABO در غیاب عفونت، انعقاد منتشر، تب، خونریزی و اسپلنومگالی می‌باشد(۶۵). اثر تزریق پلاکت از طریق مشاهده بالینی و یا افزایش تعداد پلاکت و در برخی موارد محاسبه (Corrected Count Increment) CCI مقدور است(۵۳). آزمایش‌های مختلفی برای تشخیص مقاومت پلاکتی پیشنهاد می‌شوند(جدول ۳). ارزیابی پاسخ به تزریق پلاکت با محاسبه CCI بین ۱۰ تا ۶۰ دقیقه پس از تزریق لحاظ می‌شود:

$$\frac{(۱۰^{۱۱} \times) \text{ افزایش تعداد پلاکت بعد از تزریق} \times \text{سطح بدن}(m^2 BSA)}{(۱۰^{۱۱} \times) \text{ بعد از تزریق تعداد پلاکت‌های تزریقی}}$$

بازیافت پلاکت پس از تزریق PPR (Post Transfusion Platelet Recovery) از فرمول زیر قابل محاسبه است:

$$PPR(\text{درصد}) = \frac{\text{افزایش تعداد پلاکت} \times \text{حجم تخمینی بدن}}{\text{تعداد پلاکت‌های تزریقی}}$$

حجم تخمینی بدن برای افراد بزرگسال، حاصل ضرب وزن آن‌ها برحسب کیلوگرم در عدد ۷۵ ml/Kg به دست می‌آید(۱۰). بازیافت پلاکتی قابل قبول طی یک ساعت بعد از تزریق ۸۰٪-۵۰٪ و نیمه عمر پلاکت تزریقی در گردش خون گیرنده حدود ۴ روز است(۶۹).

استراتژی‌های مختلفی برای تزریق پلاکت به بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی وجود دارد. یک روش، استفاده از پلاکت فرزیس اهداکنندگان با سازگاری HLA می‌باشد اما باید ۱۰۰۰ الی ۳۰۰۰ اهداکننده بالقوه از نظر HLA بررسی شوند تا از یک بیمار حمایت درمانی نمود. وقتی انتخاب پلاکت بر اساس سازگاری HLA (HLA-matched) می‌باشد، الزاماً به معنای دریافت پلاکت با شباهت HLA (HLA-identical) نیست.

در صورت ضرورت استفاده از پلاکت با سازگاری HLA ، منظور سازگارترین اهداکننده در دسترس است . در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

بیماران مقاوم پلاکتی، مناسب‌ترین میزان CCI زمانی روی می‌دهد که تناسب A ، B1U یا B2UX مطرح می‌باشد(جدول ۴).

جدول ۳: آزمون‌های آزمایشگاهی تشخیص مقاومت پلاکتی(۱۹)

- **بررسی آنتی‌بادی‌های ضد پلاکتی:**
  - PRA
  - اتوکراس‌مچ پلاکتی
  - آگلوتیناسیون پلاکتی
  - بررسی پلاکت‌ها با ایمونوفلورسانس
- **بررسی آنتی‌ژن‌های پلاکتی:**
  - تعیین HLA گیرنده / اهداکننده
  - MAIPA
  - تعیین ژنوتیپ پلاکتی
- **آزمایش سازگاری**
  - سازگاری متقابل
  - CCI

۲) ITP یا ترومبوسیتوپنی ایمیون:

قبلاً به ITP ، پورپورای ترومبوسیتوپنی ایدیوپاتیک اطلاق می‌شد. این وضعیت، بیماری اکتسابی بزرگسالان و کودکان با تعداد پلاکت بدون سایر اختلالات بالینی و آزمایشگاهی(به جز اختلالات خونریزی‌دهنده) می‌باشد. این بیماری در سال ۱۷۳۵ به وسیله ورل هوف به نام Marbus Maculosis Hemorhagicus خوانده شد. ۹۵٪ از بیماران یا IgG به تنهایی و یا همراه IgM و IgA و ۵٪ از آن‌ها دارای IgM به تنهایی هستند. علایم بالینی بیماری به صورت پتشی، خونریزی‌های مخاطی و یا آنمی می‌باشد. نوع مزمن بیماری در بزرگسالان و نوع حاد آن در اطفال در محدوده سنی ۲ تا ۶ سال و با سابقه قبلی عفونت دیده می‌شود (۵۳، ۱۵).

برای درمان ITP از IVIG (ایمونوگلوبولین داخل وریدی) و Anti-D استفاده می‌شود(۱۵). تصور می‌شود اثر درمانی IVIG در بهبود ITP ناشی از مهار رقابتی فعال کردن پذیرنده FCγR (بخش ثابت IgG)، روی ماکروفاژها و بیگانه‌خوارها می‌باشد. زیرا IVIG به گلبول‌های قرمز نیز متصل شده و آن‌ها را حساس می‌کند و مجموعه - RBC IVIG به FCγR ، روی ماکروفاژها چسبیده و مانع اتصال پلاکت‌های حساس شده با آنتی‌بادی به آن‌ها و حذف پلاکت‌ها می‌گردد. مکانیسم دیگر عملکرد IVIG از طریق شبکه ایدیوتایپ- آنتی‌ایدیوتایپ می‌باشد. آنتی‌ایدیوتایپ‌ها آنتی‌بادی‌هایی هستند که با بخش Fab (بخش قابل اتصال به آنتی‌ژن) مولکول‌های سایر آنتی‌بادی‌ها واکنش می‌دهند. برشتولد ثابت نمود که IVIG حاوی آنتی‌بادی‌هایی است که می‌توانند اثر اتوآنتی‌بادی‌های ضد GPIIb/IIIa را با اتصال به آن‌ها خنثی نماید. Anti-D پلی‌کلونال حاوی IgG است که از اهداکنندگان Rh منفی ایمونیزه با آنتی‌ژن D به دست می‌آید. سالاما و همکاران موفقیت Anti-D در درمان ITP به علت مهار رقابتی سیستم بیگانه‌خواری تک هسته‌ای توسط گلبول‌های قرمز حساس شده را گزارش نمودند(۶۸).

جدول ۴ : میزان تناسب پلاکت با سازگاری‌های مختلف از نظر HLA (۱۹، ۱۵)

درجه تناسب	توصیف	فنوتیپ‌های سازگار با بیمار فرضی(HLA-A1/A3HLA-(B8/B27)+)
A	دارای چهار آنتی‌ژن سازگار	HLA-A1,A3,B8, B27
B1U	فاقد یک آنتی‌ژن یا دارای یک آنتی‌ژن نامعین	HLA-A1 ,B8,B27
B1X	دارای یک آنتی‌ژن cross reactive	HLA-A1,A3,B8,B7
B2UX	فاقد یک آنتی‌ژن و دارای یک آنتی‌ژن cross reactive	HLA-A1,B8, B7
C	با یک مورد ناسازگاری	HLA-A1,A3,B8, B35
D	با دو مورد ناسازگاری	HLA-A1,A32,B8, B35
R	با سازگاری تصادفی	HLA-A2-A28, B7,B35

۳) ترومبوسیتوپنی دارویی :

داروهایی مثل کینین/کینیدین، داروهای سولفا، هپارین و طلای کلوئیدی دارای عارضه ترومبوسیتوپنی هستند. در

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

ترومبوسیتوپنی‌ها، هر دو نوع آنتی‌بادی‌های وابسته و غیر وابسته به دارو ایجاد می‌شوند. آنتی‌بادی‌های غیر وابسته به دارو نیازی به حضور دارو و واکنش آن‌ها با پلاکت‌ها ندارند. آزمایش‌های سرولوژیکی، قادر به تمایز آنتی‌بادی‌ها نیستند. اما آنتی‌بادی‌های وابسته به دارو زمانی ایجاد می‌شوند که دارو با اپی‌توپ‌ها و یا عوامل روی پلاکت واکنش دهد. این آنتی‌بادی‌ها در حضور داروها باعث تخریب پلاکت می‌شوند که معمولاً با توقف مصرف دارو رفع می‌شود(۱۵). برای بررسی آنتی‌بادی‌های دارویی، روش‌های فلوسایتومتری و سرولوژیک به کار می‌روند. در روش فلوسایتومتری، سرم بیمار و پلاکت‌های دست‌نخورده در حضور و عدم حضور دارو مجاور می‌شوند. با این روش، هر دو نوع IgG و IgM را می‌توان ردیابی نمود. اما باید از سرم‌های کنترل مثبت استفاده کرد. به علاوه این روش محدودیت‌هایی نیز دارد برای مثال غلظت مناسب بسیاری از داروها برای اتصال به آنتی‌بادی‌ها، در شرایط آزمایشگاه مشخص نیست و از سویی در برخی موارد اتصال آنتی بادی به دارو ناچیز بوده و روش را غیر احساس می‌کند. به عبارتی در برخی موارد، این متابولیت‌های دارو در بدن هستند که به پلاکت‌ها می‌چسبند نه داروی اصلی (مثل استامینوفن و سولفامتوکسازول). هپارین با PF4 (که از گرانول‌های آلفای پلاکتی آزاد می شود)، واکنش داده و ایجاد مجموعه‌ای می‌کند که تولید آنتی‌بادی‌هایی از نوع IgA ، IgM و IgG ایجاد می‌نماید و به آن‌ها متصل می‌گردد. پس از واکنش با IgG ، به FCγRII روی پلاکت وصل و آن‌ها را فعال نموده که ترومبین تولید می‌شود.

علاوه بر پلاکت‌ها مجموعه هپارین با پلاکت ممکن است به سلول‌های اندوتلیال عروقی وصل شده و به آن‌ها نیز آسیب برساند. برای بررسی آنتی‌بادی‌های وابسته به هپارین دو نوع آزمایش وجود دارد:

الف- PF4 ELISA (از آزمایش های فاز III) ، که در آن حفرات پلیت با مجموعه هپارین وPF4 پوشیده شده‌اند. سرم بیمار به تنهایی و در حضور مقادیر زیاد(۱۰۰ µL) هپارین اضافه می‌شود. در صورت وجود آنتی‌بادی در سرم بیمار، به هپارین وصل می‌شود و سپس با افزودن کنژوگه (Enz-Ab) ردیابی می‌گردد. جذب نوری بالاتر از ۰/۴ در حفرات PF4 که به وسیله هپارین مهار شده، حضور آنتی‌بادی‌های وابسته به هپارین را تایید می‌کند.

ب) آزاد شدن سروتونین نشاندار شده با سزیم رادیواکتیو به نام SRA (Serotonin Release Assay)، از آزمایش‌های فاز I ، برای بررسی آنتی‌بادی‌های ضد هپارین است.

پلاکت‌های تازه و سالم با سروتونین نشاندار انکوبه شده و وارد گرانول‌های متراکم پلاکت می‌شود. سپس سرم بیمار در حضور غلظت‌های کم و زیاد هپارین انکوبه می‌گردد. در صورت وجود آنتی‌بادی، هپارین به آن می‌پیوندد و در غلظت بالای هپارین مانع آزادسازی گرانول‌ها می‌شود. اما در غلظت‌های کم هپارین به پلاکت‌ها متصل و باعث آزادسازی سروتونین رادیو اکتیو می‌شود .آزاد شدن ۲۰٪ مواد رادیواکتیو در غلظت کم هپارین، مهار آزاد شدن در غلظت کم و آزاد شدن در غلظت زیاد هپارین، بیانگر حضور آنتی‌بادی‌های وابسته به هپارین است(۱۵).

۴) پورپورای پس از انتقال خون(PTP):

PTP گسترش ناگهانی و خود محدود شونده ترومبوسیتوپنی طی ۵ الی ۱۰ روز پس از تزریق در بیماران با سابقه قبلی حساس شدن پلاکت‌ها (طی حاملگی یا انتقال خون قبلی) است. عارضه با حضور Anti-HPA-1a در سرم بیمار همراه است. اما به نظر می‌رسد آنتی‌بادی سایر HPAs هم دخالت دارند. در PTP علاوه بر پلاکت‌های تزریقی، پلاکت‌های بیمار هم تخریب می‌شوند. مکانیسم PTP و تخریب پلاکت‌های اتولوگ(خودی) به خوبی مشخص نیست اما به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی‌های تولید شده، خاصیت اتوراکتیویتی دارند و یا اتوآنتی‌بادی‌های پلاکتی به صورت گذرا ایجاد شده و منجر به تخریب پلاکت‌های خودی و اهدایی می‌شوند. پلاسما فرزیس و IVIG در درمان PTP به کار می‌روند. انتقال پلاکت‌ها با سازگاری آنتی‌ژنی و یا اهداکننده تصادفی خیلی مؤثر نمی‌باشد(۶۹، ۱۵).

در دهه ۹۰ ، مطالعاتی انجام شده و نشان دادند که آنتی‌ژن‌های PLA-1 (یا $p1^{A1}$ که امروزه HPA-1a اطلاق

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

می‌شود) قادرند در حضور یون‌های مثبت دو ظرفیتی به پلاکت‌های فاقد این آنتی‌ژن که در فرآورده‌های خون وجود دارند، متصل گردند و آن‌ها را به پلاکت‌های PLA-1 مثبت تبدیل کنند. PLA-1 ظاهراً محلول در پلاسمای فرآورده‌های حاوی پلاکت است و در واقع در مرحله تخریب پلاکت به وسیله سانتریفوژ طی آماده‌سازی فرآورده‌های خون ایجاد می‌شود. با این توضیح ترومبوسیتوپنی پس از انتقال خون، در فرد سالم PLA-1 منفی قابل توجیه گردید(۷۰).

۵)ترومبوسیتوپنی آلوایمیون نوزادان (NAT یا NAIT):

سندرمی است که در آن، مشابه تخریب گلبول‌های قرمز در بیماری همولیتیک نوزادان، منجر به تخریب پلاکت‌های نوزادان توسط آنتی‌بادی‌های مادر(تخریب ایمنی) می‌گردد. طی حاملگی مادر ممکن است در مقابل آنتی‌ژن‌های ناسازگار جنین که از پدر به جنین ارث رسیده و مادر فاقد آن‌هاست، ایمونیزه شده و IgG تولید کند که از جفت عبور کرده و باعث ترومبوسیتوپنی جنینی یا نوزادی می‌شود. این عارضه اولین بار به وسیله ون لاگهم در سال ۱۹۵۹ شناخته شد و شیوع آن ۱۰۰۰ در ۱۲۰۰۰ تولد زنده می‌باشد. حدود ۵۰٪ از موارد NAIT در حاملگی‌های اول روی می‌دهد. بقای پلاکت بر حسب مقدار IgG تمایل(افینیتی) موجود در سرم مادر و زیرگروه‌های آن و تراکم آنتی‌ژن هدف، تحت تاثیر قرار می‌گیرد. آنتی‌بادی‌های ضد HPA-la و در مرحله بعد آنتی‌بادی‌های HPA-5b در مادران فاقد این آنتی‌ژن‌ها، از دلایل رایج NAIT هستند. عبور IgG از جفت از هفته‌های چهاردهم مقدور است. آنتی‌بادی‌های پلاکتی از هفته شانزدهم حاملگی ظاهر می‌شوند. بنابراین ترومبوسیتوپنی می‌تواند در اوایل حاملگی ایجاد شود(۱۷). اگر مادری فاقد HPA-1a و جنین وی دارای این آنتی‌ژن باشد، ممکن است پلاکت‌های جنین وارد گردش خون مادر شده و وی علیه آن‌ها آنتی‌بادی ضد HPA-1a بسازد که ممکن است برای جنین عواقبی داشته باشد. HPA-1a جنینی پس از پردازش روی مولکول‌های HLA-II عرضه و سلول‌های T یاور (Th) اختصاصی آن‌ها را شناسایی نموده و تکثیر می‌شوند. سایتوکاین‌های ایجاد شده به وسیله Th، منجر به بسط و توسعه سلول‌های B اختصاصی ضد HPA-1a و تولید آنتی‌بادی می‌شوند. علت ایمونوژنیسیتی کمتر HPA-1b (دارای پرولین در موقعیت ۳۳) احتمالاً ناشی از تناسب کمتر پپتید حاوی پرولین در مقایسه با لوسین ۳۳ (در HPA-1a) در اتصال به HLA-II است(۲۵).

آنتی‌بادی‌های ضد HPA-1a و ضد HPA-5b ، تمایل به ایجاد ترومبوسیتوپنی ملایم دارند اما در دهه ۹۰ با شناسایی HPA-15 و بررسی‌های بعدی مشخص شد که آنتی‌بادی‌های ضد HPA-15b نیز در موارد شدید NAIT شناسایی شده‌اند. حدود ۲۰٪ از زنان فاقد HPA-1a ، آنتی‌بادی ضد HPA-1a ایجاد می‌کنند و جنین ۳۰٪ از آن‌ها تحت تاثیر قرار می‌گیرد. توانایی ایجاد آنتی‌بادی در مادران فاقد HPA-1a به وسیله آلل HLA-DRB3*010 کنترل می‌شود. احتمال تولید آنتی‌بادی در زنان فاقد این آلل نسبت به زنانی که دارای آن هستند کمتر می‌باشد.

برای بررسی آزمایشگاهی آزمایش آنتی‌بادی‌های ضد HPAs ، بررسی سرم مادر در مقابل پلاکت‌های پدری (کراس مچ پلاکتی) و تعیین آنتی‌ژن‌های HPA-1,-2,-3,-5,15 والدین با روش PCR-SSP قابل توصیه هستند. در صورت احتمال خطر ابتلای جنین طی حاملگی، درمان مادر با مصرف کورتیکوستروئید، IVIG و انتقال خون داخل رحمی قابل انجام می‌باشند(۱۷).

آزمایش‌های مورد استفاده در تشخیص آنتی‌بادی‌های پلاکتی، مبتنی بر تهیه پلاکت از اهداکنندگان هستند و لذا بر حسب جمعیت اهداکننده و مراکزی که این آزمایش را استفاده می‌کنند متغیر می‌باشند. استانداردسازی این قبیل آزمایش‌ها نیز رضایت‌بخش نمی‌باشد(۷۱).

اخیراً مشخص شده اپی‌توپ‌های روی گلیکوپروتئین α(IIb)β(3) یا (GPIIb/IIIa) نسبت به EDTA حساس هستند و در صورت استفاده از EDTA برای تهیه پلاکت‌های مورد استفاده در آزمایش MAIPA ، حساسیت آزمایش کاهش می‌یابد(۷۲). لذا تلاش برای بهبود و ارتقای آزمایش MAIPA منجر به دستیابی به پپتیدهای اپتامر(peptide aptamer) شده که تقلید کننده HPA-1a هستند و نیاز به استفاده از پلاکت در این آزمایش را رفع می‌کنند(۷۱).

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

نتیجه‌گیری

ایمونولوژی پلاکت به سرعت توسعه می‌یابد و در حال حاضر سیستم‌های آلوآنتی‌ژن‌های پلاکتی به ۱۷ مورد رسیده‌اند. این آنتی‌ژن‌ها در برخی بیماری‌ها و هم چنین عوارض انتقال خون نقش دارند. هدف از ارایه مباحث ایمونولوژی پلاکت، ایجاد زمینه اولیه علمی در علاقمندان در مورد؛ آنتی‌ژن‌ها و آنتی‌بادی‌های پلاکتی، کمک به درک بیشتر نقش آن‌ها و استفاده از امکانات جهت بررسی این عوامل و تفسیر نتایج آزمایش‌ها می‌باشد.

روش‌های متعددی برای بررسی آنتی‌ژن‌های پلاکتی (نظیر: PCR-RFLP, PCR-SSP) و آنتی‌بادی‌های پلاکتی(نظیر آگلوتیناسیون، فلوسایتومتری و MAIP) در دسترس می‌باشند اما هر یک مزایا و معایب خاص خود را دارند.

در مورد بررسی آنتی‌ژن‌های پلاکتی به علت حساسیت متفاوت دو روش PCR-SSP و PCR-RFLP ، تفاوت در گزارش نتایج تعیین برخیHPAs با این دو روش مولکولی مطرح شده است(۷۳). تفاوت در انتشار آنتی‌ژن‌های پلاکتی بین جمعیت‌های مختلف منجر به تغییر در گزارش اهمیت بالینی آن‌ها در نقاط مختلف دنیا می‌شود برای مثال HPA-1 در سفیدپوستان(اروپایی) از نظر بالینی مهم است اما در کشورهای آسیایی(شرق دور) اهمیت کمتری می‌یابد و یا HPA-4 که در ژاپن و برخی از کشورهای آسیایی اهمیت دارد(به علت وجود اشکال b آن در این کشورها) اما در بین سفیدپوستان کم اهمیت و نامربوط می‌باشد(۷۴).

برای انتخاب پلاکت‌های مناسب برای بیماران مبتلا به مقاومت پلاکتی(پلاکت‌های فاقد آنتی‌ژن‌هایی که بیمار بر علیه آن‌ها دارای آنتی‌بادی است)، آزمایش‌های سازگاری متقابل(Cross match) جایگاه خاص خود را دارند. استفاده از پلاکت‌های ناسازگار از نظر این آزمایش‌ها، در ۹۰ درصد موارد پاسخ ناچیز به پلاکت‌های تزریقی را پیشگویی می‌کند اما استفاده از پلاکت‌های سازگار از نظر این آزمایش‌ها نیز همیشه تضمین‌کننده بقای مناسب پلاکت‌ها نمی‌باشد و در ۵۰ تا ۶۰ درصد موارد، تزریق موفقی را به همراه دارد(۵۳). برای تعیین آنتی‌بادی‌های پلاکتی به روش‌های موجود نیز ایرادات زیر مطرح می‌شوند:

به علت تمایل طبیعی پلاکت‌ها در ایجاد توده(clump) و حضور تعدادی ایمونوگلوبولین یا آنتی‌بادی در سطح پلاکت‌ها، روش آگلوتیناسیون روش مناسبی برای تشخیص آنتی‌بادی‌ها نمی‌باشد. حضور هم زمان آنتی‌بادی‌های ضد HLA ، بررسی آنتی‌بادی‌های ضد HPAs را با مشکل مواجه می‌کند. به دنبال آن حذف آنتی‌ژن‌های پلاکتی با کلروکین مطرح شد اما استفاده از کلروکین نیز به تغییر آنتی‌ژنیسیتی پلاکتی می‌انجامد. MAIP روش پیچیده‌ای است و نیازمند استفاده از پانل پلاکتی است که معمولاً از اهداکنندگان منطقه‌ای تهیه می‌شود. روش کراس مچ مبتنی بر استفاده از گلبول‌های قرمز نیز نیاز به تجربه در تفسیر نتایج دارد(۷۴). کلیه این موارد منجر به تفاوت در نتایج گزارش شده توسط آزمایشگاه‌هایی می‌شوند که از این روش‌ها استفاده می‌نمایند. لذا معمولاً توصیه می‌شود در تعیین و یا بررسی آنتی‌بادی‌ها، هم زمان از دو روش استفاده شود.

هم چنین پیشنهاد می‌شود در هر کشور و یا قاره، کار گروه‌های ایمونولوژی پلاکت به منظور حل مشکلات و معضلات مربوطه تشکیل گردیده و با گروه‌های سایر مناطق یا کشورها در ارتباط باشند.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

References :

1- Rinder HM, Tomer A. Platelet production kinetics and Homostasis. In: Simon TL, Snyder EL, Solhem BG, Stowelm CP, Straus RG, Potrides M, editors. Rossi's principles of transfusion medicine. 4th ed. West Sussex, UK: Weilly-Blackwell; 2009. p. 148-67.

2- Rahgozar S, Pakravan G, Ghaedi K. Cellular adhesions and signaling pathways in platelets. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2011; 8(1): 60-73.[Article in Farsi]

3- Fisk JM, Pisiotto PT, Syder EL, Perrota PL. Platelet and related products. In: Hillyer CD, Silbrestein LE, Ness PM, Anderson KC, JD Robac. Blood banking and Transfusion Medicine: Basic principles and practice. 2nd ed. Churchil-Livingston Elsevier; 2007. p. 308-41.

4- Platelet & Transfusion. [booklet 31]. Iranian Blood Transfusion Organization; 2003.

5- Webert KE, Smith JW, Arnold DM, Chan HHW, Heddle NM, Keltonj C. Red cell, platelet and white cell Antigens. In: greer JP, Foester J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader BE, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Willcins; 2009. p. 631-71.

6- Vandermeer PF, Korte D. The buffy-coat method. In: Blajchman MJ, Cid J, Lozano M. Blood component preparation, from benchtop to bedside. 1st ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 2011. p. 55-82.

7- Beshkar P, Pourfathollah AA, Shaiegan M, Akhound MR. Platelet activation and IL-8 production in platelet concentrates prepared by buffy coat and PRP method Sci J Iran Blood Transfus Organ 2007; 4(1): 41-50.[Article in Farsi]

8- Henry ZY, Chien P, Indik ZK, Schneber AD. Human platelet FCγRIIA and phagocytes in immune-complex clearance. Mol Immunol 2011; 48(4): 691-6.

9- Langer HF, Daub K, Braun G, Schonberger T, May AE, Schalerr M, *et al*. Platelets recruit human dendritic cells via Mac-1/JAM-C interaction and modulate dendritic cell function in vitro. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2007; 27(6): 1463-70.

10- Murphy S. Preparation and storage of platelet products. In: Simon TL, Dzik WH, Snyder EL, Stowell CP, Strauss RG. Rossi's principles of transfusion Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Willcins; 2002. p. 220-31.

11- Aye MT, Palmer DS, Chulivi A, Hashemi S. Effects of filtration of platelet concentrates on the accummolation of cytokines and platelet release factors during storage. Transfusion 1995; 35(2): 117-24.

12- Kaufman RM. Platelets: testing, dosing and the storage lesion--recent advences. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2006: 492-6.

13- Rumjantseva V, Hoffmeister KM. Novel and unexpected clearance mechanisms for cold platelets. Transfus Apher Sci 2010 ; 42(1): 63-70.

14- Blajman MA. Novel platelet products, substitutes and alternatives. Transfus Clin Biol 2001; 8(3): 267-71.

15- Mac Farland JC. Platelet and granulocyte antigens and antibodies. In: Roback JD, Rae Combs M, grossman BJ, Hillyer CD. Technical manual. 6th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 2008. p. 525-47.

16- Curtis BR, Macfard JC. Platet Immonology and Alloimmunization. In: Rossi's principles of transfusion medicine. 4th ed. West Sussex, UK: Weilly-Blackwell; 2009. p. 168-86.

17- Allen DL, Lucas GF, Ovweband WH, Murphy MF. Platelet and neutrophil antigens. In: Murphy MF, Pamphilon D. Practical transfusion medicine. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell; 2005. p. 50-60.

18- Cosgrave LJ, Vaughan HA , Tjandra JJ, Thurlow PJ, Mckenzie IF. HLA(class I) antigens on platelets are involved in platelet function. Immunol Cell Biol 1988; 66(Pt 1): 69-77.

19- Luming park ET. Approach to the platelet refractory patient. In: Hillyer DD, Hillyer KL, Storbel FJ, Jefferies LC, Silberstien LE. Handbook of transfusion medicine. 3rd ed. California: Academic Press; 2001. p. 209-20.

20- Freedman J, Hornestin A. Simple method for differentiating between HLA and platelet-specific antibodies by flow cytometry. Am J Hematol 1991; 38(4): 314-20.

21- Bertland G, Kaplan C. Genotyping applied to platelet immunology: When? How? Limits. Transfus Clin Boil 2009; 16(2): 164-9.

22- Lucas GF, Metcalfe P. Platelet and granulocyte glycoprotein polymorphisms. Transfus Med 2000; 10(3): 157-74.

23- Kunicki KJ, Naugent DJ. Human platelet antigens. In: Hillyer CD, Silbrestein LE, Ness PM, Anderson KC, JD Robac: Blood banking and Transfusion Medicine: Basic principles and practice. 2nd ed. Churchil-Livingston Elsevier; 2007. p. 112-28.

24- Ye F, Kim C, Ginsberg MH. Molecular mechanism of inside-out integrin regulation. J Thromb Haemost 2011; Suppl 1: 20-5.

25- Ouweband WH, Willington TB. Essential immunology for transfusion medicine. In: Murphy MF, Pamphilon D. Practical transfusion medicine. 2nd ed. West Sussex, UK: Weilly-Blackwell; 2005. p. 13-23.

26- Verdichio-Moraes CF, Toralles-Pereira C, Grotto RM, Silva GF, Pardini MI. Allelic frequencies of HPA-1 to 5 human platelet antigens in patients infected with hepatitis C virus. J Am Virol 2009; 81(4): 757-9.

27- Curtis BR. Genotyping for human platelet alloantigen polymorphisms: applications in the diagnosis of alloimmune platelet disorders. Semin Thromb Hemost 2008; 34(6): 539-48.

28- Afshar-kharaghan V, Vijyan V, Bray FB. Platelet polymorphism. In: Michelson AD. Platelet. 2nd ed. California: Academic Press; 2007. p. 281-308.

29- Koutsogianni PI. Nomenclature of human platelet antigens and clinical conditions. Haematology 2004; 7 (supp1): 82-8.

30- Kupatawintu P, Nathalang O, O-Charoen R, Patmasiriwat P. Gene frequencies of the HPA-1 to 6 and Gov human platelet antigens in Thai blood donors. Immunohematology 2005; 21(1): 5-9.

31- Tinmouth AT, Semple E, Shehata N, Branch DR. Platelet immunopathology and therapy: a Canadian Blood Services Research and Development

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

Symposium. Transfus Med Rev 2006; 20(4): 294-314.
32- Madani T, Samiee Sh, Attaei Z, Kavari, Mostakhdemin M, Shaiegan M, *et al*. Platelet antigens frequency in blood donors: comparison of molecular detection with ELISA method (for HPA-1a). Sci J Iran Blood Transfus Organ 2007; 4 (3): 165-74.[Article in Farsi]
33- Ouwehard WH, Stafford P, Gheveart C, Campbell K, Allen D, Smith G, *et al*. Platelet immunology, present and future. ISBT Science Series 2006; 1(1): 96-102.
34- Werbert K, Chan H, Smith JW, Heddle N, Kelton j. Red cell, platelet and white cell antigens. In: greer JP, Foster j, Lukens JN, Rodgers GM. Wintrob's Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Willcins; 2004. p. 808-17.
35- Stafford P, Garner SF, Rankin A, Kekomaki R, Watkins NA, Ouwehand WH. A single-nucleotide polymorphism in the human ITGB3 gene is associated with the platelet-specific alloantigen Va (HPA-17bw) involved in fetal maternal alloimmune thrombocytopenia. Transfusion 2008; 48(7): 1432-8.
36- Xu X, Zhu F, Ying y, Tao S, Liu Y, Hong X, *et al*. Simultaneous genotyping of human platelet antigen-1 to 17w by polymerase chain reaction sequence-based typing. Vox Sang 2009; 97(4): 330-7.
37- Blood storage effect on Immune system function. [booklet 57]: Iranian Blood Transfusion Organization; 2003. p. 13-40.
38- Schleuning M, Bock M, Mempel W. Complement activation during storage of single-donor platelet concentrates. Vox Sang 1994; 67(2): 144-8.
39- Pourfatollah AA, Shaiegan M, Namiri M, Babae GR. Effect of gamma irradiation on lymphocyte proliferation and IL-8 production by lymphocytes isolated from platelet concentrates. Arch Med Res 2008; 39(6): 590-3.
40- Shaiegan M, Pourfatollah AA, Namiri N, Babaee GR. Generation of IL-8 and TNF-alpha in platelet concentrates during storage. Arch Iran Med 2006; 9(1): 61-4.
41- Wadhwa M, Saghatchian MJ, Lubenko A, Contreras M, Dilger P, Bird C, *et al*. Cytokine level in platelet. Concentrates quantitation by bioassays and immune assays. Br J Haematol 1996; 93: 255-60.
42- Stock G, Berkowicz D. Cytokine production during blood component storage. In: Davenport RD, Synder EL. Cytokine in Transfusion Medicine: A Primer. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 1997. p. 30-8.
43- Waldhwa M, Krailadsiri P, Dilger P, Gaines Das R, Seghatchian MJ, Thorpe R. Cytokine levels as performance indicators for white blood cell reduction of platelet concentrates. Vox Sang 2002; 83(2): 125-36.
44- Hurd CM, Cavanagh G, Schuh A, Ouwehand WH, Metcalf P. Genotyping for platelet-specific antigens: techniques for the detection of single nucleotide polymorphism. Vox Sang 2002; 83(1): 1-12.
45- Cavanagh G, Dunn AN, Chapman CE, Metcalfe P. HPA genotyping by PCR sequence-specific priming (PCR-SSP): a streamlined method for rapid routine investigations. Transfus Med 1997; 7(1): 41-5.
46- Helmberg W, Folsch B, Wagner T, Lanzer G. Detection and differentiation of platelet-specific antibodies by flow cytometry: the bead-mediated platelet assay. Transfusion 1997; 37(5): 502-6.
47- Worfolk LA, MacPherson BR. The detection of platelet alloantibodies by flow cytometry. Transfusion 1991; 31(4): 340-4.
48- Navarrete VC. Human leucocyte antingens. In: Murphy MF, Pamphilon DH. Practical transfusion medicin. France: Black Well Science; 2001. p. 43-9.
49- Zhou B, SaitoS, Nakazawa Y, Kobayashi N, Matsuda M, Matsumoto M, *et al*. Existence of an immunoglobulin G component of naturally occurring HLA class I antibodies that are not directed against self-antigens in human serum. Tissue Antigens 2008; 72(2): 98-104.
50- Fabris F, Scandellari R, Randi ML, Carraro G, Luzzatto G, Girolami A. Attempt to improve the diagnosis of immune thrombocytopenia by combined use of two different platelet autoantibodies assays (PAIgG and MACE). Haematologica 2002; 87(10): 1046-52.
51- Stockelberg D, Hou M, Jacobsson S, Kutti J, Wedenvik H. Detection of platelet antibodies in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). A comparative study using flow cytometry, a whole platelet ELISA, and an antigen capture ELISA. Eur J Hematol 1996; 56(1-2): 72-7.
52- Rozman P. Platelet antigens. The role of human platlet alloantigens (HPA) in blood transfusion and transplantation. Transpl Immunol 2002; 10(2-3): 165-81.
53- Kickler T. Platelet Immunology. In : Anderson Ness. Scientific Basis of Transfusion Medicine Implications for Clinical Practice. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2006. p. 227-36.
54- Kopko PM, Popovsky MA, MacKenzie MR, Paglieroni TG, Muto KN, Holland PV. HLA class II antibodies in transfusion-related acute lung injury. Transfusion 2001; 41(10): 1244-8.
55- Colman RW, Marder VJ, Clowes AL, George JN, Goldhaber SZ. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 1100.
56- Modified Rapid MAIPA Assay. Available at: http://www.nibsc.ac.uk/science/diagnostics/transfusion__transplantation/platelets/resources/modified_rapid_maipa_protocol.aspx
57- Amiri F. Survey of anti-HLA antibodies by flowcytometry method in patients with hematological disorders.[MS Dissertation]. Iran. Tehran. Iranian Blood Transfusion Organization. 2003. [Persian]
58- 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 the transfusion of platelets concentrates. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2005; 1(2): 27-36.[Article in Farsi]
59- Dohlinger S, Humpe A, Conner J, Kohler M, Legler TJ. Flow-cytometric screening of platelet antibodies with previovsly frozen cells. J Immunol methods 2005; 297(1-2): 167-75.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

60- Galel SA, Nguyen DD, Fontaine MJ, Goodnough MT, Viele MK. Transfusion Medicine. In: Wintrob's clinical hematology. 12th ed, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2009. P. 671-2.
61- Chiras T, Papadakis ED, Katopodi A, Chatzianesti E, Fourtounas K, Papakonstantinou S, *et al*. Platelet Gp IIIA polymorphism HPA-1 (PLA1/2) is associated with hypertension as the primary cause for end-stage renal disease in hemodialysis patients from Greece. *In Vivo* 2009; 23(1): 177-81.
62- Atkinson K, Champlin R, Ritz J, Fibbe WE, Ljungman P, Brenner MK. Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation. 3rd ed. UK: Cambridge University Press; 2004. p. 115.
63- Leitner GC, Tanzmann A, Stiegler G, Kalhs P, Greinix HT, Hocher P, *et al*. Influence of human platelet antigen match on the success of stem cell transplantation after myeloblative conditioning. Bone Marrow Transplant 2003; 32(8): 821-4.
64- Minor Histocompatibility Complex. [booklet 67]. Iranian Blood Transfusion Organization; 2006. p. 1-2.
65- Silva GF, Grotto RM, Verdichio-Moraes CF, Corvino SM, Ferrasi AC, Silveira LV, *et al*. Human platelet antigen genotype is associated with progression of fibrosis in chronic hepatitis C. J Med Virol 2012; 84(1): 56-60.
66- Atzeni F, Boiardi L, Nicoli D, Farnetti E, Casali B, Sarzi-Puttini P, *et al*. PLA1/A2 polymorphism of the platelet glycoprotein receptors IIIA in Behçet's disease. Clin Exp Rheumatol 2011; 29(4 Suppl 67): S38-43.
67- Platelet and granulocyte antigens and antibodies. In: Brechers ME, Leger RM, Lenden JV, Roseff SD, Rae Combs M, Denomme G, *et al*. Technical manual. 15th ed. Bethesda, Maryland: American Association of Blood Banks; 2005. P. 361-406.
68- Kuhne T. Immune thrombocytopenia(ITP). 1st ed. Boston: International Medical publishing; 2010. p. 38-58
69- Elebute M, Stanworth S, Navarete C. Platelet and granulocyte, transfusion. In: Contreras M. ABC of transfusion. 4th ed, CA: Weilly-Blackwell; 2008. p. 22-6.
70- Ehmann WC, Dancis A, Ferziger R, Karpatkin S. Posttransfusion purpura: conversion of PLA1-negative platelets to the PLA1-positive phenotype by stored plasma is not due to the presence of soluble PLA1 antigen. Proc Soc Exp Biol Med 1990 ; 195(2): 192-6.
71- Thibaut J, Merieux Y, Rigal D, Gillet G. A novel assay for the detection of anti-human platelet antigen antibodies (HPA-1a) based on the peptide aptamer technology. Haematologica 2011; DOI: 10.3324/haematol.2011.051276.
72- Allen DL, Abrahamsson S, Murphy MF, Roberts DJ. Human platelet antigen 1a epitopes are dependent on the cation-regulated conformation of integrin α(IIb)β(3) (GPIIb/IIIa). J Immunol Methods 2012; 375(1-2): 166-75.
73- Shaiegan M, Samiei SH, Ataee Z, Madani T, Ahmadi J, Azarkeivan A, *et al*. Frequency of Human Platelet Antigens (HPA-2,3,5) polymorphism in Iranians evaluated by RFLP- PCR. IJBC 2011; 3: 101-5.
74- K Takahashi. The Importance of the Workshop of the Asian Platelet Immunology Working Party (APIWP). ISBT Science Series 2011; 6(2): 337-8.

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]

Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012; 9(1):72-93

Review Article

Platelet Immunology

Shaiegan M. [1]

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

Abstract

Background and Objectives

The study of different antigens on platelets which can produce antibodies, reactions between these antigens and antibodies which are able to induce different situations and diseases, and different tests to diagnose and manage such situations and diseases are important topics of platelet immunology. Knowledge about platelet antigens and antibodies that helps their roles in different diseases to be realised and further information about different tests for such disorders to be diagnosed and traced are useful.

The present article introduces different topics about platelet immunology using 74 references. Platelet alloantigens included alloantigens shared with other cells (e.g: human leukocyte antigen (HLA) system and ABH system), and alloantigens that are assumed to be specific for platelets (e.g: human platelet antigen (HPA) system). Alloantibodies developed against any of these antigens through exposure by pregnancy, transfusion, or rarely transplantation are responsible for different diseases and transfusion reactions like alloimmune thrombocytopenic syndromes, neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT), post transfusion purpura (PTP), platelet transfusion refractoriness (PTR), passive alloimmune thrombocytopenia, and transplant-associated thrombocytopenia.

To know how to detect these factors and interpret the results helps in using the right test to the right patient in right time to make a better diagnosis and treatment.

Key words: Platelet Antigen , Platelet Antibody, Blood Transfusion

Received: 20 Oct 2011
Accepted:25 Jan 2012

Correspondence: Shaiegan M., PhD of Immunology. Blood Transfusion Research Center, High Institute for Research and Education in Transfusion Medicine
P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821) 82052194; Fax: (+9821) 88601599
E-mail: *M.Shaiegan@ibto.ir*

[Downloaded from bloodjournal.ir on 2025-08-02]