DOI: 10.48305/jims.v40.i701.1059

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهلم/شماره‌ی ۷۰۱/هفته‌ی اول اسفند ۱۴۰۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۲/۲۵ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۰/۲۰ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۱/۱۲/۷

شیوع مقاومت پلاکتی و عوامل پیشگویی کننده آن در دریافت کنندگان پلاکت

سحر روان‌شاد[۱]، فرزانه قدمگاهی مقدم[۲]، صدف حسنی[۳]، حسین رحیمی[۴]، ابوالقاسم الهیاری[۴]، مینا اکبری راد[۴]، محمدرضا طاهری[۵]، مریم عماد زاده[۶]، زهرا مذهب[۴]، محمد معینی نوده[۷]، سجاد عطایی عظیمی[۷]، مصطفی کمندی[۷]، محسن صدیق شمسی[۷]، سمانه سجادی[۷]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: یکی از اصلی‌ترین درمان‌ها جهت کاهش عواقب ناشی از خون‌ریزی به دنبال ترومبوسیتوپنی، تزریق پلاکت است. عدم افزایش متناسب این رده از سلول‌های خونی متعاقب تزریق پلاکت، تحت عنوان مقاومت پلاکتی شناخته می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی میزان شیوع مقاومت پلاکتی و عوامل مؤثر و پیش‌گویی‌کننده‌ی آن می‌باشد.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی- تحلیلی، ۷۳ بیمار مبتلا به ترومبوسیتوپنی شدید، در زمینه‌ی لوکمی و کم خونی آپلاستیک، در بخش هماتولوژی- انکولوژی دو بیمارستان اصلی ارجاعی شهر مشهد مورد ارزیابی قرار گرفتند. تزریق پلاکت در بیمارانی که پلاکت کمتر از ۱۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون و یا کمتر از ۲۰۰۰۰ در هر میکرولیتر و تب بیشتر یا مساوی ۳۸ درجه‌ی سانتی‌گراد داشتند، انجام شد. سطح پلاکت قبل و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق این فرآورده‌ی خونی اندازه‌گیری و بعد از محاسبه‌ی سطح بدنی (مترمربع)، میزان افزایش تصحیح شده‌ی پلاکت محاسبه گردید. در صورتی که این میزان بیشتر یا مساوی ۱۰۰۰۰ در هر میکرولیتر خون بود، عدم مقاومت به تزریق پلاکت محسوب شده و در غیر این صورت مقاومت به تزریق پلاکت در نظر گرفته می‌شد.

یافته‌ها: تعداد ۵۵ بیمار (۷۵/۳ درصد) مقاومت پلاکتی داشتند. این عارضه در گروهی که تعداد واحد پلاکت بیشتری دریافت کرده بودند شیوع بیشتری داشت. همچنین بیماران با دریافت واحدهای آفرزیس بیشتر، مقاومت پلاکتی کمتری نشان دادند.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه مقاومت پلاکتی با دریافت واحد پلاکتی بیشتر ارتباط دارد، تزریق پلاکت تنها باید در موارد ضروری و برحسب اندیکاسیون و با ارجحیت واحدهای افرزیس انجام گیرد.

واژگان کلیدی: ترومبوسیتوپنی؛ تزریق پلاکت؛ مقاومت پلاکتی

ارجاع: روان‌شاد سحر، قدمگاهی مقدم فرزانه، حسنی صدف، رحیمی حسین، الهیاری ابوالقاسم، اکبری راد مینا، طاهری محمدرضا، عماد زاده مریم، مذهب زهرا، معینی نوده محمد، عطایی عظیمی سجاد، کمندی مصطفی، صدیق شمسی محسن، سجادی سمانه. **شیوع مقاومت پلاکتی و عوامل پیشگویی کننده آن در دریافت کنندگان پلاکت.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۷۰۱): ۱۰۶۶-۱۰۵۹

مقدمه

عدم افزایش متناسب سطح پلاکت در دریافت‌کنندگان این فرآورده‌ی خونی، تحت عنوان مقاومت پلاکتی شناخته می‌شود (۱). با توجه به نقش درمانی پلاکت در درمان طیف وسیعی از بیماران نیازمند، شناسایی مقاومت پلاکتی ایجاد شده در بین بیماران دریافت‌کننده‌ی این فرآورده در جهت جلوگیری از اتلاف آن بسیار حائز اهمیت

۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۲- رزیدنت داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۳- کارشناس پرستاری، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۴- دانشیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۵- دانشجوی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد، مشهد، ایران
۶- استادیار پزشکی اجتماعی واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان قائم، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
۷- استادیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: فرزانه قدمگاهی مقدم: رزیدنت داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
Email: farzanehghadamgahi971@gmail.com

می‌باشد. عوامل مؤثر در ایجاد مقاومت پلاکتی شامل عوامل غیر ایمنولوژیک نظیر: مصرف دارو و بزرگی طحال، تب، عفونت و همچنین عوامل ایمنولوژیک نظیر همسان بودن از نظر ABO بین پلاکت‌های فرد دهنده و گیرنده، می‌باشند (۱). شاخص‌های رایج جهت محاسبه‌ی مقاومت پلاکتی شامل افزایش تعداد تصحیح شده (Corrected count increment) CCI، افزایش پلاکت پس از انتقال (Post-transfusion platelet increment) PPI و درصد بازیافت پلاکتی (Percentage platelet recovery) PPR می‌باشند (۲). با این حال محاسبه‌ی CCI یکی از بهترین پارامترها جهت بررسی وجود مقاومت پلاکتی می‌باشد و CCI<۷۵۰۰ در هر میکرولیتر پس از تزریق ۱۰ واحد پلاکت حاوی آنتی‌ژن‌های ABO سازگار یا تقریباً یکسان، به عنوان مقاومت پلاکتی معرفی می‌گردد (۳، ٤).

مطالعات متفاوت نشان داده‌اند که سیستم ایمنی خصوصاً ایمنی هومورال، مسؤول ۲۰ درصد موارد مقاومت پلاکتی می‌باشد و در این بین نقش آلوآنتی‌بادی‌های تولیدی در حذف پلاکت‌ها از اهمیت بسیاری برخوردار است (۵). در حقیقت این آنتی‌بادی‌ها، با تخریب پلاکت‌های حاوی آنتی‌ژن‌های ناسازگار، منجر به بروز مقاومت پلاکتی می‌گردند (٦). در کنار عوامل ایمونولوژیک، عوامل و فاکتورهای غیر ایمونولوژیک نیز می‌توانند منجر به بروز مقاوت پلاکتی گردند. بر خلاف عوارض ناشی از تخریب گلبول‌های قرمز، تخریب پلاکت‌ها به صورت طبیعی، منجر به بروز علائم بالینی خاصی در بیمار نمی‌شود (٤، ۷).

با آشکار شدن اهمیت و نقش آنتی‌بادی‌ها در بروز مقاومت پلاکتی، عمده توجهات به سمت آنتی‌بادی‌های ضد HLA (Human leukocyte antigen) متمرکز گردیده است (۸). گزارش‌های مربوط به بروز پاسخ آلوایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های HLA بسیار بیشتر از آنتی‌ژن‌های (Human platelet antigen) HPA بوده است و به نظر می‌رسد آلوآنتی‌بادی ضد HLA، عامل اصلی بروز مقاومت پلاکتی باشد (۹، ۱۰).

ترانسفوزیون پلاکت در جهت افزایش سطح پلاکت در بیماران ترومبوسیتوپنیک، در تمامی موارد موفقیت‌آمیز نخواهد بود. به عنوان مثال، در برخی مطالعات بیان شده است که اورمی، سبب اختلال عملکرد پلاکت‌های منتقل شده خواهد شد. همچنین بیمارانی که به سبب شرایطی همانند ITP ترومبوسیتوپتیک هستند، معمولاً به علت وجود اتوآنتی‌بادی‌های در گردش خون که سبب تخریب سریع پلاکت‌های درون‌زاد و ترانسفوزیون شده می‌شود، معمولاً افزایش مورد انتظار را در شمارش پلاکت‌ها پس از ترانسفوزیون نشان نمی‌دهند (۱۱، ۱۲).

در برخی از مطالعات صورت گرفته در این زمینه، تأثیر چندین عامل بر بروز مقاومت پلاکتی بررسی گردیده و تأثیر برخی از این عوامل نظیر تب و عفونت تأیید شده است (۱۳-۱۵). بر این اساس، هدف از این مطالعه، بررسی عوامل پیش‌گویی‌کننده و شیوع مقاومت به انتقال واحدهای پلاکتی می‌باشد.

روش‌ها

این پژوهش یک مطالعه‌ی مقطعی- تحلیلی است که بر روی بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی به منظور بررسی تأثیر برخی عوامل بر بروز مقاومت پلاکتی انجام شده است. جامعه‌ی مورد بررسی، بیماران مبتلا به لوکمی یا آنمی آپلاستیک نیازمند ترانسفوزیون پلاکت و واجد معیارهای ورود به مطالعه بودند.

معیارهای ورود؛ بیماران با سن بیشتر یا مساوی ١٦ سال و مبتلا به ترومبوسیتوپنی در زمینه‌ی لوکمی یا کم خونی آپلاستیک بود. معیارهای خروج نیز، بیماران مبتلا به ترومبوسیتوپنی اتوایمیون، ترومبوسیتوپنی در زمینه‌ی سپسیس و TTP (Thrombotic thrombocytopenic purpura) بوده است.

مدت زمان انجام پژوهش به مدت ۳ سال از ۱۳۹۸ تا ۱٤۰۰ و مکان پژوهش، بیمارستان‌های قائم و امام رضا (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد بود.

پس از دریافت کد اخلاق (ir.mums.medical.rec.1398 .673) از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مشهد، با مراجعه به بخش هماتولوژی- انکولوژی دو بیمارستان اصلی ارجاعی در شهر مشهد، بیمارانی که معیار ورود به پژوهش را داشتند به عنوان گروه مطالعاتی در نظر گرفته شدند. بعد از تکمیل فرم رضایت آگاهانه جهت شرکت در پژوهش توسط بیماران، چک‌لیست مشخصات فردی بیماران از طریق مراجعه به پرونده و پرسش از بیمار، تکمیل گردید. قبل و یک ساعت بعد از دریافت پلاکت، نمونه‌های CBC اخذ شده از بیماران مبتلا به لوکمی یا آنمی آپلاستیک بستری در دو مرکز فوق که واجد شرایط دریافت پلاکت بودند، مورد ارزیابی قرار گرفتند.

افزایش بیش از ۱۰۰۰۰ پلاکت در هر میکرولیتر، که با PPI معرفی می‌شود، به عنوان پاسخ قابل قبول به انتقال پلاکت در نظر گرفته می‌شود. روش دیگر بررسی میزان مقاومت به انتقال پلاکت، محاسبه‌ی CCI می‌باشد. CCI طبق فرمول زیر محاسبه می‌گردد:

$$CCI = PPI * bsa / 10^{11} \times \text{number of platelet transfused}$$

بعد از محاسبه CCI در صورت که مقدار ۱۰۰۰۰ در هر میکرولیتر باشد عدم مقاومت به تزریق پلاکت محسوب می‌شود و در غیر این صورت (کمتر از ۱۰۰۰۰) مقاومت به تزریق پلاکت در نظر گرفته می‌شود.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، اطلاعات وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (version 23, IBM Corporation, Armonk, NY) شدند. برای توصیف داده‌ها از جداول و شکل مناسب استفاده شد. برای مقایسه فراوانی انتقال واحدهای پلاکتی بین دو جنس، بر حسب نوع توزیع که با آزمون Kolmogorov-Smirnov یا رسم هیستوگرام به دست آمد، از آزمون Mann-Whitney U استفاده گردید. برای مقایسه‌ی متغیرهای کیفی از آزمون χ^2 و Fisher's exact استفاده شد. تحلیل داده‌ها با استفاده از رگرسیون لجستیک، برای تعیین عوامل پیشگویی‌کننده بر مقاومت پلاکتی انجام شد. سطح معنی‌دار کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ۷۳ بیمار ارزیابی شده، ۷۱ بیمار (۹۷/۳ درصد) مبتلا به لوکمی و ۲ بیمار (۲/۷ درصد) مبتلا به آنمی آپلاستیک بودند. در جدول و شکل ۱، به داده‌های دموگرافیک پرداخت شده است.

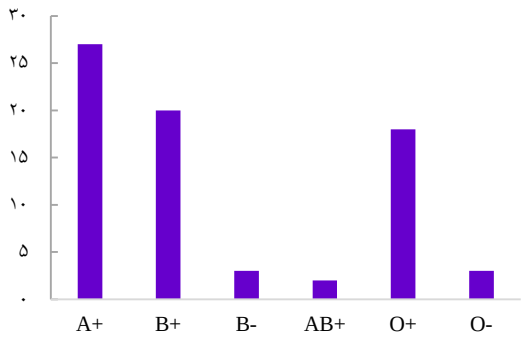
جدول ۱. ویژگی‌های بیماران مورد مطالعه

متغیر	فراوانی	درصد
بیماری		
لوکمی	۷۱	۹۷/۳
آنمی آپلاستیک	۲	۲/۷
جنسیت		
مذکر	۴۴	۶۰/۳
مؤنث	۲۹	۳۹/۷
بیمارستان		
قائم	۳۲	۴۳/۸
امام رضا(ع)	۴۱	۵۶/۲
سابقه‌ی خانوادگی بیماری مشابه در فامیل درجه یک		
دارد	۲	۲/۷
ندارد	۷۱	۹۷/۳
گروه‌های خونی		
A+	۲۷	۳۷/۰
B+	۲۰	۲۷/۴
B-	۳	۴/۱
AB+	۲	۲/۷
O+	۱۸	۲۴/۷
O-	۳	۴/۱

نتایج ارزیابی مقاومت پلاکتی در بیماران، حاکی از آن بود که مقاومت پلاکتی در ۵۵ بیمار (۷۵/۳ درصد) مشاهده شد. با مقایسه‌ی جنسیت، در گروهی که مقاومت پلاکتی داشتند، ۳۲ بیمار (۵۸/۲ درصد) دارای جنسیت مذکر و ۲۳ بیمار (۴۱/۸ درصد) دارای جنسیت مؤنث بودند. همچنین در گروهی که مقاومت پلاکتی نداشتند، ۱۲ بیمار (۶۶/۷ درصد) دارای جنسیت مذکر و ۶ بیمار (۳۳/۳ درصد) دارای جنسیت مؤنث بودند. در گروه دارای مقاومت پلاکتی، شایع‌ترین گروه خونی A+ (۳۸/۲ درصد) بود و در گروه فاقد مقاومت پلاکتی، شایع‌ترین گروه‌های خونی A+ (۳۳/۳ درصد) و O+ (۳۳/۳ درصد) گزارش شد. میانگین پلاکت بیماران در گروه دارای مقاومت پلاکتی قبل از تزریق پلاکت ۸۰۰۰ و بعد از تزریق ۱۵۰۰۰ در هر میکرولیتر خون بود. همچنین، در گروهی که مقاومت پلاکتی نداشتند میانگین پلاکت بیماران قبل از تزریق ۶۵۰۰ و بعد از تزریق ۳۶۰۰۰ در هر میکرولیتر خون بود.

میانگین و انحراف معیار تعداد واحدهای آفرزیس دریافتی در گروه دارای مقاومت پلاکتی برابر با ۰/۳۱ ± ۰/۱۰ و در گروه بدون مقاومت پلاکتی برابر با ۰/۵۰ ± ۰/۶۱ با میانه‌ی ۱ (۰ و ۱) بود. همچنین میانگین و انحراف معیار تعداد واحدهای پلاکتی دریافت شده در گروه دارای مقاومت پلاکتی برابر با ۲/۵ ± ۵/۶ با میانه‌ی ۵ (۴، ۷) و در گروه بدون مقاومت پلاکتی برابر ۲/۳ ± ۲/۵ با میانه‌ی ۱ (۱، ۵) بود.

طبق یافته‌های این مطالعه، مقاومت پلاکتی در بیمارانی که تعداد واحد پلاکت بیشتری دریافت کرده بودند، فراوانی بیشتری داشت ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین بیمارانی که واحدهای آفرزیس بیشتری دریافت کرده بودند، مقاومت پلاکتی کمتری را نشان دادند ($P < ۰/۰۰۱$).



شکل ۱. مقایسه‌ی فراوانی گروه‌های خونی در بیماران مورد مطالعه

با این وجود، در بررسی سایر شاخص‌ها شامل نوع بیماری ($P = ۰/۰۵۸$)، جنسیت ($P = ۰/۵۲۳$)، سابقه‌ی خانوادگی ($P = ۰/۴۳۵$)، گروه خونی ($P = ۰/۸۱۶$)، سابقه‌ی قبلی تزریق پلاکت ($P = ۰/۹۷۶$)، سپسیس ($P = ۰/۵۲۳$)، سابقه‌ی مصرف NSAIDs ($P = ۱/۰$)، اسپلنومگالی ($P = ۰/۲۸۶$)، سابقه‌ی مصرف ASA ($P = ۰/۴۳۵$)، سابقه‌ی مصرف پلاویکس ($P = ۱/۰$)، سابقه‌ی مصرف کورتون ($P = ۰/۱۲۴$) و انتقال پلاکت غیر همسان ($P = ۰/۳۵۱$) در دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه‌ی عوامل پیشگویی‌کننده و عوامل دخیل بر ایجاد مقاومت پلاکتی در دو گروه بیماران با و بدون مقاومت پلاکتی

متغیر	مقاومت پلاکتی		P
	دارد (درصد)	ندارد (درصد)	
نوع بیماری			۰/۰۵۸*
لوکمی	۵۵ (۱۰۰/۰)	۱۶ (۸۸/۹)	
آنمی آپلاستیک	۰ (۰/۰)	۲ (۱۱/۱)	
جنسیت			۰/۵۲۳*
مرد	۳۲ (۵۸/۲)	۱۲ (۶۶/۷)	
زن	۲۳ (۴۱/۸)	۶ (۳۳/۳)	
سابقه‌ی خانوادگی بیماری مشابه			۰/۴۳۵*
دارد	۱ (۱/۸)	۱ (۵/۶)۱	
ندارد	۵۴ (۹۸/۲)	۱۶ (۹۴/۴)	
گروه‌های خونی			۰/۸۱۶*
A+	۲۱ (۳۸/۲)	۶ (۳۳/۳)	
B+	۱۶ (۲۹/۱)	۴ (۲۲/۲)	
B-	۱ (۱/۸)	۲ (۱۱/۱)	
AB+	۲ (۳/۶)	۰ (۰/۰)	
O+	۱۲ (۸/۲۱)	۶ (۳۳/۳)	
O-	۳ (۵/۵)	۰ (۰/۰)	
سابقه‌ی قبلی ترانس پلاکت			۰/۹۷۶ *
دارد	۴۶ (۸۳/۶)	۱۸ (۸۳/۳)	
ندارد	۹ (۱۶/۴)	۳ (۱۶/۷)	
سابقه‌ی قبلی ترانس سایر فراورده‌های خونی			۰/۳۷۲*
دارد	۵۰ (۹۰/۹)	۱۵ (۸۳/۳)	
ندارد	۵ (۹/۱)	۳ (۱۶/۷)	
سپسیس			۰/۵۲۳*
دارد	۳۲ (۵۸/۲)	۱۲ (۶۶/۷)	
ندارد	۲۳ (۴۱/۸)	۶ (۳۳/۳)	
سابقه‌ی مصرف ضد التهاب غیر استروئیدی			>۰/۹۹*
دارد	۲ (۳/۶)	۰ (۰/۰)	
ندارد	۵۳ (۹۶/۴)	۱۸ (۱۰۰/۰)	
اسپلنومگالی			۰/۲۸۶ *
دارد	۹ (۱۶/۴)	۵ (۲۷/۸)	
ندارد	۴۶ (۸۳/۶)	۱۳ (۷۲/۲)	
سابقه‌ی مصرف ASA			۰/۴۳۵ *
دارد	۱ (۱/۸)	۱ (۵/۶)	
ندارد	۵۴ (۹۸/۲)	۱۷ (۹۴/۴)	
سابقه‌ی مصرف پلاویکس			> ۰/۹۹ *
دارد	۰ (۰/۰)	۰ (۰/۰)	
ندارد	۵۵ (۱۰۰/۰)	۱۸ (۱۰۰/۰)	
سابقه‌ی مصرف کورتون			۰/۱۲۴ *
دارد	۱۶ (۲۹/۱)	۲ (۱۱/۱)	
ندارد	۳۹ (۷۰/۹)	۱۶ (۸۸/۹)	
ترانس پلاکت غیر هم گروه			۰/۳۵۱ *
دارد	۲۲ (۴۰/۰)	۵ (۲۷/۸)	
ندارد	۳۳ (۶۰/۰)	۱۳ (۷۲/۲)	
تعداد واحدهای پلاکتی دریافت شده	۵/۶ ± ۲/۵	۲/۵ ± ۲/۳	< ۰/۰۰۱ **
تعداد واحدهای آفرزیس دریافت شده	۰/۱۰ ± ۰/۳۱	۰/۶۱ ± ۰/۵۰	< ۰/۰۰۱ **

*: χ^2، **: Mann Whitney test

سپس متغیرهای معنی‌دار در سطح معنی‌داری یک دهم (سه متغیر نوع بیماری، تعداد واحدهای پلاکت دریافت شده و تعداد واحدهای آفرزیس دریافت شده) وارد مدل رگرسیون لجستیک شدند. خروجی مدل نشان داد که تنها متغیر مستقل پیشگویی‌کننده‌ی مقاومت پلاکتی، متغیر تعداد واحدهای پلاکت دریافت شده می‌باشد (۹۵٪ CI: ۱/۳۲–۲/۴۵؛ OR = ۱/۸).

بحث

در این مطالعه هرچند بین دریافت پلاکت غیر هم گروه و میزان مقاومت پلاکتی رابطه‌ی آماری معنی‌داری وجود نداشت، اما درصد بالایی از میزان مقاومت پلاکتی در بین افرادی بود که پلاکت‌های غیر هم گروه با گروه خونی خود دریافت کرده بودند. از سوی دیگر مقاومت پلاکتی بیشتر در گروهی که تعداد واحد پلاکت بیشتری دریافت کرده بودند، دیده شد. همچنین بیمارانی که واحدهای آفرزیس بیشتری دریافت کرده بودند، مقاومت کمتری نشان دادند.

در این راستا، Saris و همکاران بیان کرده‌اند که پلاکت‌های اندوسیتوز شده به وسیله‌ی سلول‌های دندریتی، احتمالاً به وسیله‌ی مکانیسم آپوپتوز، منجر به تحریک تولید اینترفرون گاما (IFN-γ) به وسیله‌ی لنفوسیت‌های CD4+ می‌گردند (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری که توسط Kumawat و همکاران در هند بر روی ۳۰ بیمار که ۱۲ نفر از آنان مبتلا به آنمی آپلاستیک و ۱۸ نفر مبتلا به AML بودند، انجام شد، مشخص گردید که ۱۷ نفر (۵۶/۶ درصد) مقاومت پلاکتی داشتند. در این مطالعه فاکتورهای ایمنولوژیکی مؤثر بر مقاومت پلاکتی شامل آنتی‌بادی بر علیه HLA کلاس یک (Human Leukocyte Antigen-I) HLA-I و آنتی‌بادی بر علیه گلیکوپروتئین پلاکتی و فاکتورهای غیر ایمنولوژیکی مؤثر بر مقاومت پلاکتی شامل تب، سپسیس، خون‌ریزی، DIC، کموتراپی، اسپلنومگالی، غیر همگروه بودن از نظر ABO و درمان با آنتی تیموسیت گلوبین در طی سه ماه بررسی گردید. در این مطالعه از بین فاکتورهای ایمنولوژیکی آنتی‌بادی بر علیه HLA-I و آنتی‌بادی بر علیه گلیکوپروتئین پلاکتی و از بین فاکتورهای غیر ایمنولوژیکی خون‌ریزی، تب و عفونت با مقاومت پلاکتی، ارتباط معنی‌داری داشتند. در مطالعه‌ی حاضر بین تب و عفونت و مقاومت پلاکتی ارتباطی یافت نشد. علت این تفاوت را می‌توان این‌گونه بیان نمود که در مطالعه‌ی ذکر شده، مقاومت پلاکتی ۲۴ ساعت بعد مورد ارزیابی قرار گرفته است. در مطالعه‌ی ما ارزیابی از نظر فاکتورهای ایمنولوژیک انجام نشده بود (۱۴).

علی‌کیایی و همکاران بیان کرده‌اند که عواملی همچون جنسیت، اسپلنومگالی، تب و مصرف هپارین، تأثیر معنی‌داری در تغییر تعداد پلاکت خون بعد از ترانسفوزیون پلاکت دارند (۱۳). این نتایج با موارد مشاهده شده در ارزیابی اخیر متفاوت بوده است، زیرا در مطالعه‌ی ما تأثیری از عوامل زمینه‌ای نظیر جنسیت، اسپلنومگالی و سپسیس مشاهده نشد، که علت این تفاوت را می‌توان اینگونه بیان نمود که در مطالعه‌ی ذکر شده، مقاومت پلاکتی ۲۴ ساعت بعد مورد ارزیابی قرار گرفته بود.

همچنین در مطالعه‌ی حاضر، عامل خونریزی و هپارین بررسی نشده است. از سوی دیگر Rijkers و همکاران نشان دادند که زیرمجموعه‌ای از آلوآنتی‌بادی‌های ضد HLA می‌توانند باعث فعال شدن پلاکت‌های اهدا کنندگان و فاگوسیتوز آن‌ها توسط ماکروفاژها گردند که در این فرایند FcγRIIa نقش مهمی بر عهده دارد (۱۱)، با این وجود، این شاخص‌های ایمونولوژیک در مطالعه‌ی ما مورد ارزیابی قرار نگرفته بود.

میلانی و یاری نیز در مطالعه‌ای بیان کرده‌اند که در موارد غیر ایمونولوژیک که حدود ۸۰ درصد علل بروز مقاومت پلاکتی به شمار می‌آیند، عواملی همچون تب، بزرگی طحال و مصرف برخی داروها منجر به بروز مقاومت پلاکتی می‌گردند (۱۵).

در ارزیابی اخیر، تأثیر عواملی نظیر بزرگی طحال، تب و مصرف داروهایی نظیر NSAD، ASA، پلاویکس و کورتون در بروز مقاومت پلاکتی مشاهده نشد. مطالعه‌ای با بررسی مقاومت انفوزیون پلاکت در بیمارانی با لوسمی میلوئید حاد که تحت درمان در مراحل اولیه‌ی شیمی‌درمانی هستند، بیان کرد که مقاومت پلاکتی در زنان زایمان کرده، بیماران با بیماری اکسترامدولاری، تعداد گلبول‌های سفید خون پایین، عفونت و سندرم هموفاگوسیتیک ارتباط دارد. در این مطالعه دریافتند که با تزریق پلاکت با HLA سازگار میزان افزایش در شمارش پلاکت‌ها به میزان ۳۷ درصد بیشتر می‌گردد (۱۶).

در مطالعه‌ای که توسط Brouk و همکاران صورت گرفت با بررسی سطح آنتی‌بادی‌های ضد HLA و ضد آنتی‌ژن پلاکت انسانی HPA (Human Platelet Antigen) در بیمارانی که مقاومت پلاکتی داشته‌اند، دریافتند که هر چه میزان این آنتی‌بادی‌ها در افراد بالاتر باشد، یعنی فرد به آنتی‌ژن‌های واحد پلاکتی فرد دیگر واکنش نشان دهد (آلوایمیون)، امکان خون‌ریزی و عدم افزایش پلاکت وجود دارد (۱۷). در مطالعه‌ی حاضر، از نظر ایمنولوژیک بررسی انجام نشد.

برخی مطالعات به بررسی کاهش عملکرد پلاکتی با مصرف داروهایی نظیر آسپرین و کلوپیدوگرل که مانع از تجمع پلاکت‌ها می‌شوند پرداختند. همچنین داروهایی مانند ناپروکسن که در رده‌ی داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی است، پس از مصرف احتمال عدم تجمع پلاکتی قبل از ۴ روز آخرین دوز مصرف، مشاهده شده است (۱۸، ۱۹). اما در مطالعه‌ی حاضر ارتباطی بین این عوامل و مقاومت پلاکتی دیده

نشد. مواد غذایی بیماران نیز قابلیت مختل کردن نقش پلاکت‌ها در بدن را نیز دارند که می‌توان به الکل و گیاهانی مانند جینگو بیلوبا که خاصیت دارویی دارد اشاره کرد. این عوامل در این مطالعه مورد بررسی قرار نگرفته‌اند (۱۸).

Youk و همکاران بیان کردند که با توجه به اینکه علت عمده‌ی دلایل ایمونولوژیک ایجادکننده‌ی مقاومت پلاکتی، مربوط به آنتی‌بادی‌های علیه HLA می‌باشد، دو راهکار جهت ایجاد و بهره‌برداری از پلاکت‌های فاقد HLA وجو دارد. اولین راهکار، تولید پلاکت از سلول‌های بنیادی است. بدین صورت که در زمان بیان HLA کلاس یک در پلاکت، بتا ۲ میکروگلوبولین مورد نیاز می‌باشد. اگر در این مرحله از تکامل، پلاکت‌ها برداشته شوند، پلاکت به دست آمده نمی‌تواند مولکول‌های HLA کلاس یک را بیان کند. روش دیگر استفاده از سیتریک اسید در جهت از بین بردن خاصیت آنتی‌ژن‌زایی مولکول HLA است. بدین صورت که مولکول HLA کلاس یک در حضور اسید، خاصیت آنتی‌ژن زایی خود را از دست می‌دهد. همچنین راهکار دیگر ارائه شده توسط آنان در جهت کاهش مقاومت پلاکتی، تزریق پلاکت با سرعت آهسته و طی زمان طولانی می‌باشد (۲۰).

از محدودیت‌های این پژوهش، تعداد محدود بیماران مورد نظر بود، چرا که نمونه‌گیری تنها از دو بیمارستان در مشهد انجام گرفت. محدودیت دیگر این پژوهش، عدم دسترسی به امکانات مورد نیاز جهت بررسی عوامل ایمونولوژیک نظیر بررسی HLA به علت هزینه‌ی بالا این آزمایشات بود. همچنین با توجه به کمبود تعداد واحدهای پلاکتی در بیمارستان امکان تزریق پلاکت بر حسب وزن بیماران وجود نداشت و معمولاً تعداد واحد دریافتی بیماران از تعداد مورد نیاز بیماران که بر حسب وزن آن‌ها محاسبه می‌شود، کمتر بود.

نتیجه‌گیری

استفاده از پلاکت هم گروه می‌تواند در کاهش مقاومت پلاکتی مؤثر باشد. در این مطالعه ارتباطی بین عوامل غیر ایمنولوژیک و مقاومت پلاکتی دیده نشد. گرچه بین افزایش دریافت تعداد واحدهای پلاکتی و ایجاد مقاومت پلاکتی رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت. همچنین درصد بالایی از بیمارانی که پلاکت غیر همگروه دریافت کرده بودند، مقاومت پلاکتی داشتند که می‌تواند بیان‌کننده‌ی نقش فاکتور ایمنولوژیک همسان‌سازی از نظر ABO باشد. همچنین با توجه به مقاومت کمتر در گروهی که واحدهای آفرزیس بیشتری دریافت کرده بودند، می‌توان نتیجه گرفت که دریافت واحدهای آفرزیس یا Single donor می‌تواند با کاهش مقاومت پلاکتی همراه باشد. لذا استفاده‌ی بیشتر از واحدهای آفرزیس به جای Random donor می‌تواند در جلوگیری از اتلاف این فرآورده‌ی ارزشمند، مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از طرح تحقیقاتی مقطع تخصص رشته‌ی بیماری‌های داخلی به شماره‌ی ۹۸۰۷۸٤ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی مشهد تصویب گردید و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است. بدین‌وسیله از کلیه‌ی عوامل شاغل در بخش هماتولوژی انکولوژی بیمارستان‌های قائم و امام رضا مشهد مقدس و واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان قائم به خاطر همکاری در تحلیل داده‌ها تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Assir MZK, Kamran U, Ahmad HI, Bashir S, Mansoor H, Anees SB, et al. Effectiveness of platelet transfusion in dengue Fever: a randomized controlled trial. Transfus Med Hemother 2013, 40(5): 362-8.
2. Salama ME, Raman S, Drew MJ, Abdel-Raheem M, Mahmood MN. Platelet function testing to assess effectiveness of platelet transfusion therapy. Transfus Apher Sci 2004; ۳۰(۲): 93-100.
3. Matsui R, Hagino T, Tsuno NH, Ohtani H, Azuma F, Matsuhashi M, et al. Does time of CCI measurement affect the evaluation of platelet transfusion effectiveness? Transfusion and Apheresis Science 2021; 60(3): 103-23.
4. Hod E, Schwartz J. Platelet transfusion refractoriness. Br J Haematol 2008; 142(3): 384-60.
5. 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(1): 40-6: 40-6.
6. Heim D, Passweg J, Gregor M, Buser A, Theocharides A, Arber C, et al. Patient and product factors affecting platelet transfusion results. Transfusion 2008; 48(4): 681-7.
7. Shaieghan M. Platelet Immunology [in Persian]. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2012, 9(1): 72-93.
8. Sayyadi M, Shaiegan M, Nikougoftar ZM, Vaezi M, Mohammadi S. Platelet transfusion outcome and flow cytometric monocyte phagocytic assay (FMPA). Arch Iran Med 2016 , 19(6): 426-9.
9. Meinke S, Sandgren P, Mörtberg A, Karlström C, Kadri N, Wikman A, et al. Platelets made HLA deficient by acid treatment aggregate normally and escape destruction by complement and phagocytes in the presence of HLA antibodies. Transfusion 2016; 56(2): 370-82.
10. Peerschke EIB, Yin W, Grigg SE, Ghebrehiwet B. Blood platelets activate the classical pathway of human complement. J J Thromb Haemost 2006; 4(9): 2035-42.

11. Rijkers M, Saris A, Heidt S, Mulder A, Porcelijn L, Claas FH, et al. A subset of anti-HLA antibodies induces FcγRIIa-dependent platelet activation. Haematologica 2018; 103(10): 1741-52.
12. Saris A, Peyron I, van der Meer PF, Stuge TB, Zwaginga JJ, van Ham SM, et al. Storage-induced platelet apoptosis is a potential risk factor for alloimmunization upon platelet transfusion. Front. Immunol 2018; 9:1251.
13. Alikiaii B, Dashti S. Evaluation of Changes in platelet level and influenced factors in patients with thrombocytopenia [in Persian]. J Isfahan Med Sch 2018; 35(464): 1969-73.
14. 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.
15. Milani S, Yari F. Platelet refractoriness and how it is formed [in Persian]. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2020, 17(3): 242-57.
16. Comont T, Tavitian S, Bardiaux L, Fort M, Debiol B, Morère D, et al. Platelet transfusion refractoriness in patients with acute myeloid leukemia treated by intensive chemotherapy. Leuk Res 2017; 61: 62-7.
17. 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.
18. Konkle BA. Acquired disorders of platelet function. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011; 2011: 391-6.
19. Linden MD, Tran H, Woods R, Tonkin A. High platelet reactivity and antiplatelet therapy resistance. Seminars in thrombosis and hemostasis. Semin Thromb Hemost 2012; 38(2): 200-12.
20. Youk HJ, Hwang SH, Oh HB, Ko DH. Evaluation and management of platelet transfusion refractoriness. Blood Res 2022; 57(S1): 6-10.

DOI: *10.48305/jims.v40.i701.1059*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 40, No. 701, 1st Week, March 2023**

Received: 15.05.2022 Accepted: 10.01.2023 Published: 26.02.2023

Prevalence and Predictors of Platelet Refractoriness

Sahar Ravanshad[1], Farzaneh Ghadamgahi Moghaddam[2], Sadaf Hassani[3], Hosein Rahimi[4], Abolghasem Allahyari[4], Mina Akbari Rad[4], Mohammadreza Taheri[5], Maryam Emadzadeh[6], Zahra Mozaheb[4], Mohhamad Moeini Nedeh[7], Sajjad Ataei Azimi[7], Mostafa Kamandi[7], Mohsen Seddigh Shamsi[7], Samaneh Sajaddi[7]

Original Article

Abstract

Background: Platelet transfusion is one of the main treatments for thrombocytopenia to reduce severity and frequency of bleeding. Inadequate increase in platelets following platelet transfusion is known as platelet refractoriness. The aim of this study is to investigate the prevalence, as well as predictive factors, of platelet refractoriness.

Methods: In a cross sectional study, 73 patients suffering from severe thrombocytopenia due to leukemia or aplastic anemia, hospitalized at the hematology-oncology ward of two main referral hospitals in Mashhad, were evaluated. Platelet transfusion was done in patients with platelets count less than 10,000 per microliter or less than 20,000 per microliter and fever more than 38° C. Platelet count was measured before and 60 minutes after platelet transfusion, and after calculating body surface area (m2), corrected count increment (CCI) was calculated. If CCI is more than 10,000 per microliter, no platelet refractoriness was considered.

Findings: 55 patients (75.3%) had platelet refractoriness. Higher platelet refractoriness was seen in the group that received more platelet units and patients who received apheresis units had less refractoriness.

Conclusion: Platelet transfusion should be done only if necessary and transfusion of apheresis units must be considered in patients who need regular platelet transfusion.

Keywords: Thrombocytopenia; Platelet transfusion; Blood platelets; Refractoriness

Citation: Ravanshad S, Ghadamgahi Moghaddam F, Hassani S, Rahimi H, Allahyari A, Akbari Rad M, et al. **Prevalence and Predictors of Platelet Refractoriness.** J Isfahan Med Sch 2023; 40(701): 1059-66.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2- Internal Medicine Resident, Department of Internal Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3- Bachelor of Nursing, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
4- Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
5- Medical Science Student, Islamic Azad University of Mashhad, Mashhad, Iran
6- Assistant Professor, Clinical Research Development Unit, Ghaem Hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
7- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Corresponding Author: Farzaneh Ghadamgahi Moghaddam, Internal Medicine Resident, Department of Internal Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran; Email: farzanehghadamgahi971@gmail.com